

В.М. Сидельникова



ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ



В.М. Сидельникова

ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Москва
«Триада-Х», 2002

Сидельникова В.М. «Привычная потеря беременности» — М.: Триада-Х, 2000.
– 304 с.

ISBN 5-8249-0077-9

В руководстве освещены современные представления, основанные на опыте работы сотрудников **НЦАГиП** по важнейшей проблеме практического акушерства — невынашиванию беременности. Дано описание тактики подготовки к беременности и ведения беременности у пациенток с этой патологией. Освещены вопросы этиологии и патогенеза невынашивания беременности, методы диагностики и лечения, а также причины привычной потери беременности. Отдельные разделы посвящены вопросам профилактики и лечения инфекций у пациенток с данной патологией, а также тромбофилическим осложнениям, антифосфолипидному синдрому, преждевременным родам.

Книга рассчитана на врачей женских консультаций, акушеров-гинекологов.

ISBN 5-8249-0077-9

- © Сидельникова **В.М.**, 2002
- © Издательство «Триада-Х», 2002
- © Оформление — «Издательский дом «Паллар», 2002

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ПРЕДИСЛОВИЕ	9
Глава 1. Физиология репродуктивной системы.	11
Менструальный цикл.	15
Онтогенез яичников.	15
Циклические изменения в эндометрии.	22
Роль простагландинов в репродуктивной системе.	24
Глава 2. Этиология привычной потери беременности.	27
Социально-биологические факторы невынашивания беременности.	29
Генетические причины невынашивания беременности.	32
Эндокринные причины невынашивания беременности.	36
Гиперандрогения.	39
Гиперпролактинемия.	46
Заболевания щитовидной железы.	48
Инфекционные аспекты невынашивания.	49
Иммунологические аспекты невынашивания беременности.	70
Тромбофилические осложнения и их роль в невынашивании.	87
Маточная патология как причина привычного невынашивания.	102
Осложнения течения беременности.	109
Глава 3. Обследование пациенток с привычным невынашиванием беременности.	113
Специальные методы исследования.	119
Гистеросальпингография.	120
Тесты функциональной диагностики.	122
Гормональные исследования.	123
Генетическое обследование.	129
Бактериологическое и вирусологическое обследование.	131
Иммунологические исследования.	133
Исследование гемостазиограммы.	139
Ультразвуковое исследование.	141

Глава 4. Тактика подготовки к беременности женщин с привычным невынашиванием беременности	147
Тактика ведения пациенток с неполноценной лютеиновой фазой вне беременности	150
Тактика подготовки к беременности пациенток с гиперандрогенией	152
Тактика подготовки к беременности пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза	156
Лечение ИЦН вне беременности	166
Тактика подготовки к беременности пациенток с антифосфолипидным синдромом	167
Подготовка к беременности пациенток с сенсibilизацией к ХГЧ	176
Тактика подготовки к беременности пациенток с пороками развития матки и внутриматочными синехиями	177
Глава 5. Формирование системы мать-плацента-плод. Оплодотворение	179
Формирование плаценты	185
Белковые гормоны плаценты, децидуальной и плодных оболочек	187
Адаптация материнского организма к беременности	194
Глава 6. Тактика ведения беременности у пациенток с привычной потерей беременности	203
Диагностические тесты по оценке течения беременности	205
Лечебно-профилактические мероприятия при ведении беременности у пациенток с привычной потерей беременности	214
Лечение угрозы прерывания	218
Терапия при беременности у женщин с НЛФ	220
Тактика ведения беременности при надпочечниковой гиперандрогении	224
Тактика ведения беременности у пациенток с яичниковой и смешанной формой гиперандрогении	225
Тактика ведения беременности у женщин с инфекционным генезом невынашивания	227
Тактика ведения женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при беременности	230
Тактика ведения беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом	239
Профилактика тромбозмболических осложнений после родов	243
Ведение беременности при сенсibilизации к ХГЧ	250
Тактика ведения пациенток при HLAсовместимости супругов	251
Немедикаментозные методы терапии при угрозе прерывания беременности	252
Современные представления о плацентарной недостаточности. Роль ее в клинике невынашивания беременности и пути коррекции	257
Акушерская тактика ведения преждевременных родов	268
Характеристика недоношенного ребенка	276
ЛИТЕРАТУРА	285

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	— адренотропный гормон
ГнРГ (GnRH)	— гонадотропный релизинг-гормон
ФСП (FSH)	— фолликуло-стимулирующий гормон
ЛГ (LH)	— лютеинизирующий гормон
ТТГ (TSH)	— тиреотропный стимулирующий гормон
ДЭА (DEA)	— дегидроэпиандростерон
ДЭАС (DEAS)	— дегидроэпиандростерон сульфат
ДОС	— деоксикортикостерон
Т	— тестостерон
170П	— 17-оксипрогестерон
СВГ	— кортикостерон-связывающий глобулин или транскортин
ТеВГ	— тестостерон связывающий глобулин
АГС	— аденогенитальный синдром
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СМК	— скорость метаболического клиренса
PiF	— преимплантационный фактор
VEGF	— сосудистый эндотелиальный фактор роста
FGF	— фактор роста фибробластов
BMP	— костный морфогенный протеин
MMP	— металлопротеаза
CSF	— колониестимулирующий фактор
IGF	— инсулино-подобный фактор роста
IGFBP	— протеин-связывающий инсулино-подобный фактор роста
EGF	— эпидермальный фактор роста
TNF	— тумор-некротический фактор
Мис1	— муцин на поверхности эпителия эндометрия
pMBP	— эозинофильный основной белок
ТХА ₂	— тромбосан
ТБГ или (SP1)	— трофобластический специфический β_1 -гликопротеин
TGF	— трансформирующий фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности — самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации. Прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 недель — называют самопроизвольным абортom (выкидышем). Прерывание беременности в сроки 28 недель — 37 недель называют преждевременными родами. Срок гестации от 22 недель до 28 недель по номенклатуре ВОЗ относят к очень ранним преждевременным родам и в большинстве развитых стран с этого срока гестации исчисляют перинатальную смертность. В нашей стране этот срок гестации не относят к преждевременным родам и к перинатальной смертности, но при этом оказывают помощь в родильном доме, а не в гинекологической больнице, принимают меры к выхаживанию глубоко недоношенного новорожденного. В случае его гибели проводят патологоанатомическое исследование, и, если ребенок пережил 7 дней после родов, эту смерть относят к показателям перинатальной смертности.

Самопроизвольный аборт относят к основным видам акушерской патологии. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% от всех желанных беременностей. Полагают, что в статистику не входит большое количество очень ранних и субклинически протекающих выкидышей.

Многие исследователи считают, что самопроизвольные выкидыши первого триместра являются инструментом естественного отбора, так при исследовании абортусов находят от 60 до 80% эмбрионов с хромосомными аномалиями.

Причины спорадического самопроизвольного аборта чрезвычайно разнообразны и не всегда четко обозначены. К ним относят целый ряд социальных факторов: вредные привычки, вредные производственные факторы, неустроенность семейной жизни, тяжелый физический труд, стрессовые ситуации и др. Медицинские факторы: генетические поломки кариотипа родителей, эмбриона, эндокринные нарушения, пороки развития матки, инфекционные заболевания, предшествующие аборты и др.

Привычный выкидыш — самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд. Частота привычного невынашивания в популяции составляет 2% от числа беременностей. В структуре невынашивания частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20%.

Привычное невынашивание — полиэтиологичное осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы. Наиболее частыми причинами привычного невынашивания являются эндокринные нарушения репродуктивной системы, стертые формы дисфункции надпочечников, поражение рецепторного аппарата эндометрия, клинически проявляющиеся в виде неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ); хронический эндометрит с персистенцией условно патогенных микроорганизмов и/или вирусов; истми-

ко-цервикальная недостаточность, пороки развития матки, **внутриматочные** синехии, волчаночный антикоагулянт и др. аутоиммунные нарушения. Хромосомная патология для пациенток с привычным невынашиванием менее значима, чем при спорадических абортах, тем не менее у женщин с привычным невынашиванием структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции и составляет 2,4%.

Причины спорадического прерывания беременности и привычного невынашивания могут быть идентичны, но при этом у супружеской пары с привычным невынашиванием всегда есть патология репродуктивной системы более выраженная, чем при спорадическом прерывании. При ведении пациенток с привычной потерей беременности необходимо обследование состояния репродуктивной системы супружеской пары вне беременности.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности.

В связи с накопленным большим клиническим опытом сотрудников Научного Центра Акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (директор Центра академик Кулаков В.И.), новыми диагностическими и терапевтическими возможностями обследования и лечения женщин с привычной потерей беременности, возникла необходимость обобщить эти данные для более ~~целенаправленного~~ использования новых возможностей в акушерской практике.

Хочется еще раз подчеркнуть, что проблемы привычного невынашивания нельзя решить в процессе беременности. Для того, чтобы лечение по сохранению беременности было эффективным, необходимо знать причины и более глубоко понимать патогенез тех нарушений, которые ведут к прерыванию беременности.

Это можно выяснить только при тщательном обследовании вне беременности, для проведения реабилитационной терапии и более рационального ведения беременности. Только такой подход, индивидуальный в каждом конкретном наблюдении, может обеспечить успешное течение беременности и рождение здорового ребенка.

В связи с этим большая часть книги посвящена современным аспектам этиологии невынашивания, а также принципам обследования и лечения вне беременности супружеской пары, страдающей привычной потерей беременности.

В книге также рассмотрены современные основные принципы гормональных, иммунных взаимоотношений в системе мать-плацента-плод, роль генетических нарушений в прерывании беременности.

Большой раздел посвящен вопросам профилактики и лечения инфекции у пациенток с привычным невынашиванием. В книге уделено внимание тромбофилическим осложнениям в акушерской практике, в частности антифосфолипидному синдрому, сенсibilизации к хорионическому **гонадотропину**. Специальная глава посвящена преждевременным родам.

В книге представлены данные литературы последних лет, собственные наблюдения автора, результаты работы коллектива отделения терапии и профилактики невынашивания беременности, работающих в настоящее время и ушедших работать в другие коллективы после защиты диссертаций.

В книге использованы материалы, полученные в совместных исследованиях с Е.М.Демидовой, Л.Е.Мурашко, С.И.Слепцовой, С.Ф.Иловойской, Л.П.Зацепиной, А.А.Агаджановой, З.С.Ходжаевой, П.А.Кирющенковым, О.К.Петуховой, А.А.Земляной, Н.Ф.Логиновой, И.А.Стадник, Т.И.Водолазской. Бывших аспирантов и докторантов отделения: В.Н. Мошиным, В. Бернат, Н.М. Мамедалиевой, **А.Т. Раисовой**, Р.И. Чен, Е. Куликовой, М. Расуловой, А.С. Кидралиевой, Т.В. Хо-

даревой, Н.Б. Крамарской, Карибаевой, Ж.З. Баллыевой, Н.В. Хачапуридзе, Л.Г. Дадалян, Р. Скурник, О.В. Рогачевским, А.В. Борисовой, Н.К. Тетруашвили, Н.В. Тупикиной, Р.Г. Шмаковым, В.В. Сосниной.

Я приношу глубокую благодарность коллективу отделения, всем акушеркам и санитаркам, так как без их ежедневной помощи по ведению очень тяжелых пациенток мы не могли бы получить хороших клинических результатов. Особую благодарность приносит автор Борисовой О.С. за техническую помощь при подготовке книги.

В течение многих лет коллектив отделения терапии и профилактики невынашивания беременности ведет научную работу в тесном сотрудничестве с лабораториями Центра и всеми клиническими отделениями Центра. В этой книге отражены результаты совместных исследований. Автор приносит глубокую благодарность этим коллективам за постоянную помощь в научной и клинической работе. Автор надеется, что настоящая монография будет полезна врачам акушерам-гинекологам в их практической работе и с благодарностью примет все замечания.

ГЛАВА 1.

Физиология репродуктивной системы

Нейро-эндокринная регуляция репродуктивной системы осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой (рис. 1). Нейро-эндокринные связи осуществляются химическими медиаторами: моноаминами, аминокислотами и нейропептидами.

Аминокислоты (γ -аминомасляная кислота, глутамат) и моноамины (ацетилхолин, серотонин, катехоламины) считаются быстродействующими нейротрансмиттерами.

Нейропептиды действуют медленнее, но более длительно. К нейропептидам относят группу гормонов, имеющих регулирующее значение для репродуктивной системы: гонадотропин — релизинг-гормон, тиреотропин — релизинг-гормон, кортикотропин — релизинг-гормон. Пептиды мозга были выделены, расшифрованы и синтезированы, что позволяет более точно определить их роль в нейро-эндокринном контроле репродуктивных процессов у человека. Не менее важным было получение специфических антител к нейропептидам, что позволило определить их локализацию и концентрацию (Yen, 1998).

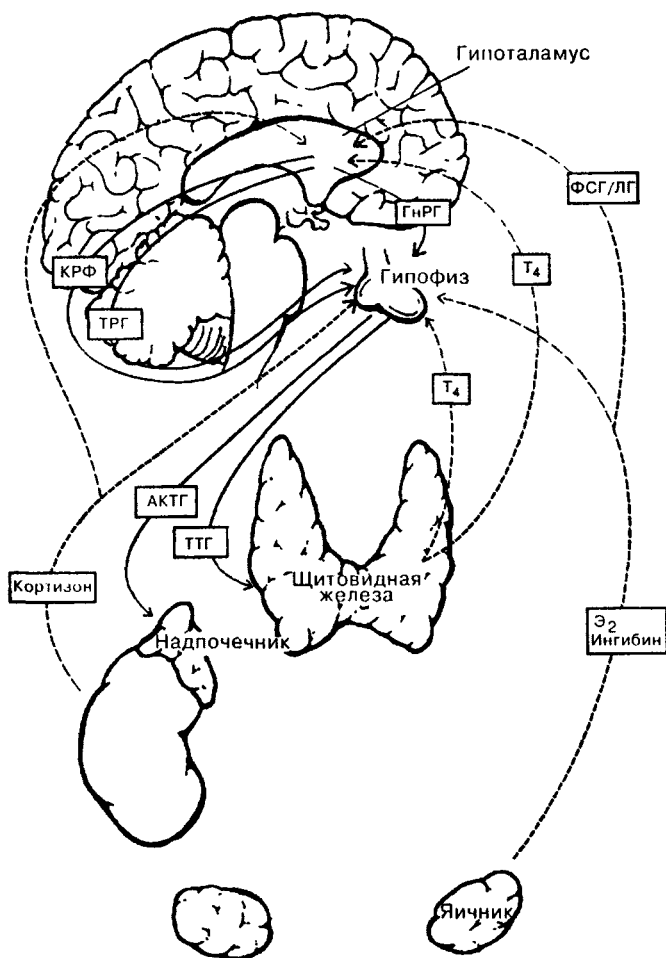


Рис. 1. Нейро-эндокринная регуляция репродуктивной системы.

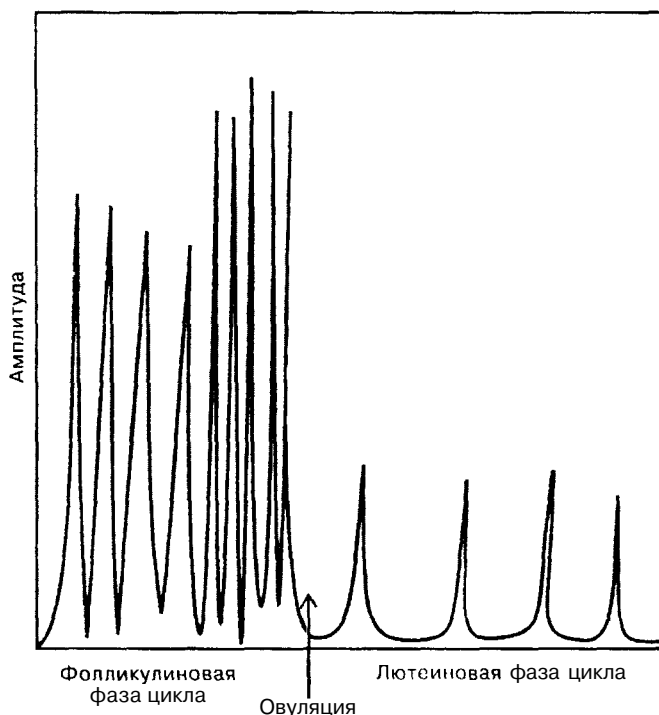


Рис. 2. Секреция гонадотропного релизинг-гормона в фолликулиновую и лютеиновую фазы цикла

Секреция гонадотропного релизинг-гормона (GnRH) носит импульсный характер — примерно 1 импульс в час (цирхоральный ритм) (рис. 2). Выделение GnRH регулируется по механизму обратной связи с эстрадиолом и прогестероном (Yen, 1982). Опиоиды оказывают тормозящее влияние на выделение GnRH. При введении препаратов (налуксан), блокирующих опиоидные рецепторы, резко увеличивается выброс GnRH. Важную роль в контроле GnRH играют и катехоламины, которые также оказывают тормозящий эффект.

GnRH связывается со специфическими рецепторами на гонадотрофах гипофиза и стимулирует синтез и секрецию фолликуло-стимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Секреция происходит прерывисто и синхронизирована с пульсирующим выделением GnRH из гипоталамуса. Импульсы ФСГ значительно меньше, чем импульс ЛГ. Интервалы между импульсами 1—2 часа в фолликулиновую фазу цикла и около 4 часов в лютеиновую. В середине цикла увеличивается и частота и амплитуда импульсов.

По химической структуре ЛГ и ФСГ сходны, они оба являются гликопротеидами, состоят из ос и р — субъединиц: а-субъединица — общая (в том числе для ТТГ и ХГ) и р-субъединица варьирует, и этим определяется специфичность действия каждого гормона.

Обе субъединицы синтезируются в одних и тех же клетках, но с участием разных генов. В настоящее время определена структура генов. Установлено, что у β -субъединицы ЛГ ген одинаков у человека, крысы и мыши. Для β -субъединицы

ХГЧ существует 7 генов или псевдогенов в 19 хромосоме, собранных в единый тандем. Особенностью этого гена является возможность поддерживать его экспрессию в условиях повышенной эстрогенизации, чтобы обеспечить постоянство продукции ХГ для поддержания желтого тела (Talmadge и соавт., 1984).

Биологическое действие ФСГ направлено на фолликулогенез. Рецепторы ФСГ имеются в гранулезных клетках фолликулов. Посредством этих рецепторов ФСГ стимулирует рост фолликулов и их созревание. В противоположность этому рецепторы к ЛГ имеются в тека-клетках, интерстициальных и лютеиновых клетках, а также в гранулезных, в зависимости от стадии зрелости фолликула.

Менструальный цикл

Длительность менструального цикла подвержена индивидуальным колебаниям, но в активном репродуктивном возрасте составляет в среднем 28 дней. Укорочение и, в большей степени, удлинение менструального цикла чаще всего обусловлено нарушениями в гормональной продукции в связи с чем меняется характер циклических изменений других компонентов репродуктивной системы.

«Менструальный цикл — это повторяющееся выражение деятельности системы гипоталамус-гипофиз-яичники, вызванными ею структурными и функциональными изменениями репродуктивного тракта: матки, маточных труб, эндометрия, влагалища. Кульминация каждого цикла — менструальное кровотечение, первый день которого считается началом цикла» (S.Yen, R.Jaffe, 1998).

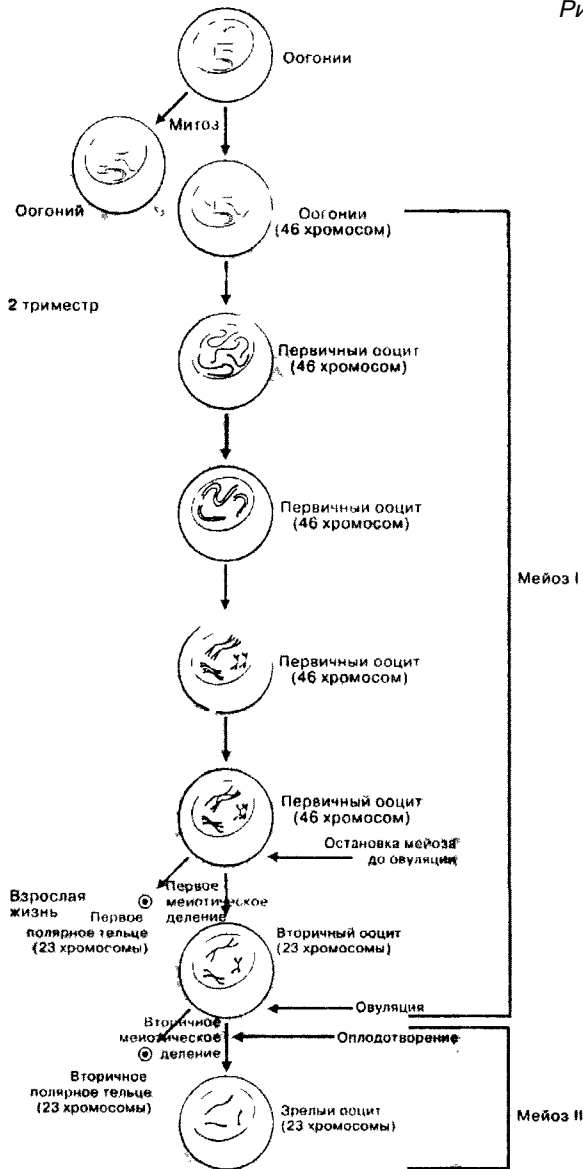
При анализе физиологических процессов, которые происходят у женщин репродуктивного возраста целесообразно разделить менструальный цикл на яичниковый, по сложным процессам фолликулогенеза, особенностям стероидогенеза с учетом степени зрелости фолликула, процесса овуляции, расцвета и угасания желтого тела, и маточный, с анализом пролиферативных и секреторных превращений, которые претерпевают органы мишени в процессе яичникового менструального цикла. Яичниковый менструальный цикл делят на 3 фазы: фолликулярную, фазу овуляции и лютеиновую фазу цикла.

Фолликулярная или пролиферативная фаза цикла более вариабельна, чем лютеиновая, и ее длительность определяется временем выбора доминантного фолликула. Как полагают Peters и соавт., 1975; Gougeon, 1986; Erickson, 1986 и др. фолликулогенез начинается в позднюю лютеиновую фазу предшествующего цикла и завершается созреванием фолликула и овуляцией. Длительность фазы от 10 до 14 дней. В этот период идет процесс роста нескольких фолликулов, затем селекция доминантного фолликула, которая определяется, в основном, активностью биосинтеза эстрогенов в нем; затем этап созревания фолликула. Остальные фолликулы подвергаются атрезии.

Онтогенез яичников

Процесс роста и атрезии фолликулов начинается с 20 недель беременности, и к моменту родов в яичниках девочки остается до 2 млн ооцитов. К моменту менархе их количество уменьшается до 300 тыс. За весь период репродуктивной

Рис. 3. Стадии развития фолликула.



жизни достигает зрелости и овулирует не более 500 фолликулов. Начальный рост фолликулов не зависит от стимуляции ФСГ (Halpin и соавт., 1986), ограничен, и быстро наступает атрезия. Полагают, что вместо стероидных гормонов основным регулятором роста и атрезии первичных фолликулов являются местные аутокринно/паракринные пептиды (Yen, 1998). Полагают, что процесс роста и атрезии фолликулов не прерывается никакими физиологическими процессами. Этот процесс продолжается во всех возрастах, включая внутриутробный период и менопаузу, не прерывается беременностью, овуляцией и ановуляцией. Механизм, который запускает рост фолликулов и их количество в каждом конкретном цикле, пока не ясен (Peters и соавт., 1975).

В своем развитии фолликул претерпевает

несколько стадий развития (рис. 3). **Примордиальные** зародышевые клетки происходят из энтодермы желточного мешка, аллантаоиса и мигрируют в генитальную область эмбриона на 5—6 неделе беременности. В результате быстрого митотического деления, которое продолжается от 6—8 недель до 16—20 недель беременности, в яичниках эмбриона образуется до 6—7 млн ооцитов, окруженных тонким слоем гранулезных клеток.

Преантральный фолликул — ооцит окружен мембраной (Zona pellucida). Гранулезные клетки, окружающие ооцит, начинают пролиферировать, их рост зависит от **гонадотропинов** и коррелирует с уровнем эстрогенов. Гранулезные

клетки являются мишенью для ФСГ. На стадии преантрального фолликула гранулезные клетки способны синтезировать три класса стероидов: преимущественно эстрогены, а также андрогены и прогестерон. Повышение уровня ФСГ индуцирует увеличение числа его рецепторов, за счет роста числа гранулезных клеток. ФСГ индуцирует активность ароматазы, основного фермента, превращающего андрогены в эстрадиол. Полагают, что эстрадиол способен увеличивать число собственных рецепторов, оказывая прямой митогенный эффект на гранулезные клетки независимый от ФСГ. Его рассматривают как паракринный фактор, усиливающий эффекты ФСГ, включая активизацию процессов ароматизации (Adashi E и соавт., 1982; Hsueh и соавт., 1983).

Рецепторы ФСГ появляются на мембранах гранулезных клеток сразу же как начинается рост фолликула. Снижение или увеличение ФСГ ведет к изменению числа его рецепторов. Это действие ФСГ модулируется ростовыми факторами (Tilly J., 1992). ФСГ действует через G-протеин, аденилат-циклазную систему хотя стероидогенез в фолликуле в основном регулируется ФСГ, в этот процесс вовлечены многие факторы: ионные каналы, рецепторы тирозин-киназы, фосфолипидная система вторичных мессенжеров.

Роль андрогенов в раннем развитии фолликула сложна. На гранулезных клетках есть рецепторы андрогенов (Hild-Petito и соавт. 1991). Они являются не только субстратом для ФСГ-вызванной ароматизации в эстрогены, но могут в низких концентрациях усиливать процесс ароматизации.

Когда уровень андрогенов увеличивается, преантральные гранулезные клетки преимущественно выбирают не путь ароматизации в эстрогены а более простой путь превращения в андрогены через 5 α -редуктазу, превращаясь в андроген, который не может быть превращен в эстроген, и таким путем ингибируется ароматазная активность. Этот процесс также ингибирует ФСГ и образование рецепторов ЛГ, таким образом останавливая развитие фолликула.

Таким образом, низкая концентрация андрогенов усиливает их ароматизацию и превращение их в эстрогены. Высокая концентрация ограничивает процесс ароматизации, фолликул с высоким уровнем андрогенов подвергается процессам атрезии. Рост и развитие фолликула зависит от его способности превращать андрогены в эстрогены (Chabab A. и соавт., 1986).

Под синергичным действием ФСГ и эстрогенов увеличивается продукция фолликулярной жидкости, в межклеточном пространстве гранулезных клеток образуется полость, и фолликул вступает в стадию антрального фолликула

В присутствии ФСГ доминантной субстанцией фолликулярной жидкости будут эстрогены. При отсутствии ФСГ - андрогены. ЛГ в норме в фолликулярной жидкости отсутствует до середины цикла. Как только увеличивается уровень ЛГ митотическая активность гранулезных клеток снижается, появляются дегенеративные изменения и увеличивается уровень андрогенов в фолликуле. Уровень стероидов в фолликулярной жидкости выше, чем в плазме и отражает функциональную активность клеток яичников: гранулезных и тека-клеток. Если единственной мишенью для ФСГ являются гранулезные клетки, то у ЛГ имеется много мишеней - это тека-клетки, стромальные и лютеиновые клетки и гранулезные клетки (Hsueh A и соавт., 1983). Способностью к стероидогенезу обладают и гранулезные и тека-клетки, но ароматазная активность преобладает в клетках гранулезы. В фолликуле ЛГ-рецепторы присутствуют на рецепторы ФСГ

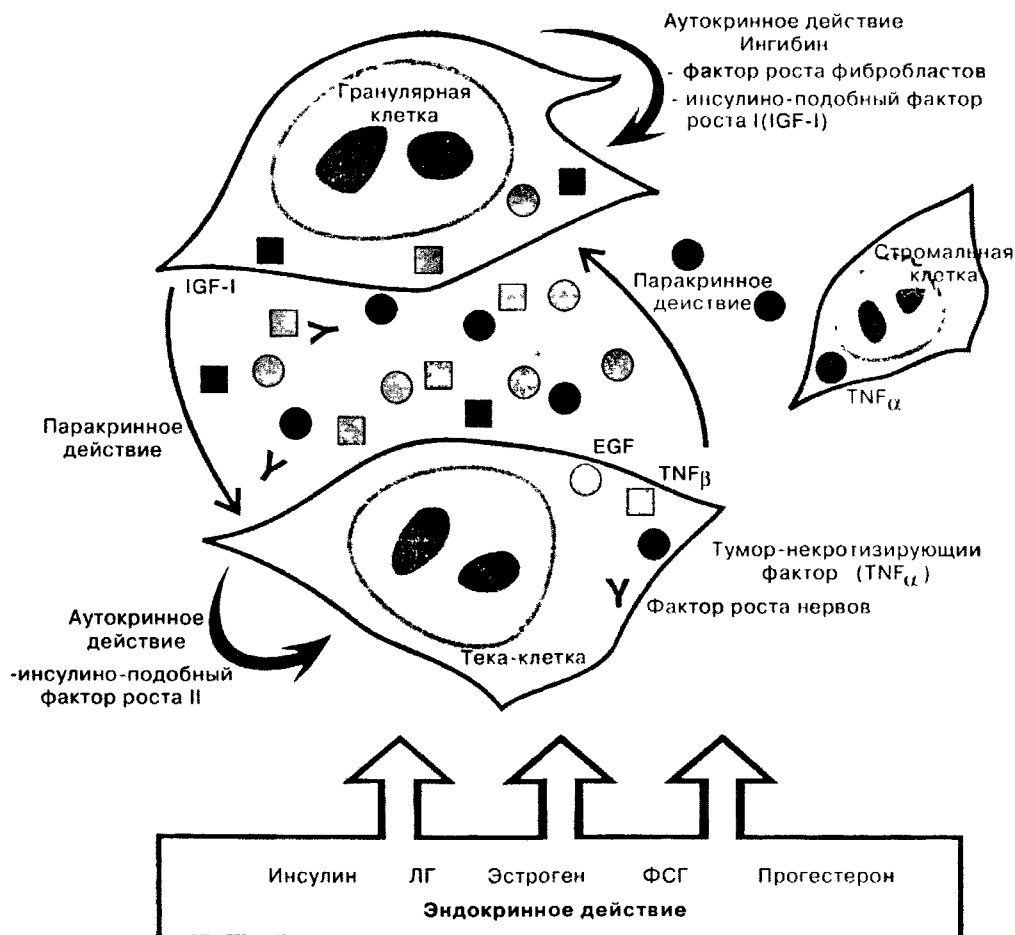


Рис. 4. Регуляция функции яичников через аутокринные, паракринные и эндокринные механизмы.

только на гранулезных клетках. В ответ на ЛГ тека-клетки продуцируют андрогены, которые затем, через ФСГ — вызванную ароматизацию, превращаются гранулезными клетками в эстрогены (рис. 4).

По мере роста фолликула тека-клетки начинают экспрессировать гены для ЛГ-рецепторов, P450 scc и 3 α -гидроксистероид-дегидрогеназу (Magoffin D.A., 1991), инсулино-подобный фактор роста (IGF-1) синергично с ЛГ увеличивает экспрессию гена, однако не стимулируют стероидогенез.

Яичниковый стероидогенез всегда ЛГ-зависим. По мере роста фолликула тека-клетки экспрессируют P450c17 — фермент, который образует из холестерина андроген. Гранулезные клетки не имеют этого фермента и зависимы от тека-клеток в продукции эстрогенов из андрогенов. В отличие от стероидогенеза — фолликулогенез зависит от ФСГ. По мере роста фолликула и увеличения уровня эстрогенов приходит в действие механизм обратной связи — тормозится продукция ФСГ, что, в свою очередь, ведет к снижению ароматазной активности фолликула

и, в конечном результате, к атрезии фолликула через апоптоз (программированную гибель клетки).

Механизм обратной связи эстрогенов и ФСГ ингибирует развитие начавших рост фолликулов, но не доминантного фолликула. Доминантный фолликул содержит больше рецепторов к ФСГ, которые поддерживают пролиферацию гранулезных клеток и ароматизацию андрогенов в эстрогены. Кроме этого действует **паракринный** и **аутокринный** путь, как важный координатор развития **антрального** фолликула.

Составной частью **аутокринно/паракринного** регулятора являются пептиды (ингибин, активин, фоллистатин), которые синтезируются гранулезными клетками в ответ на действие ФСГ и поступают в фолликулярную жидкость. Ингибин снижает ФСГ секрецию; активин стимулирует высвобождение ФСГ из гипофиза и усиливает действие ФСГ в яичнике; фоллистатин подавляет ФСГ активность, возможно за счет связывания активина (Bicsak, 1986). После овуляции и развития желтого тела ингибин находится под контролем ЛГ.

Рост и дифференциация **овариальных** клеток находится под влиянием **инсулино-подобных факторов роста (IGF)**. IGF-1 воздействует на гранулезные клетки, вызывая увеличение циклического аденозин-монофосфата (**цАМФ**), прогестерона, окситоцина, протеогликана и ингибина.

IGF-1 действует на тека-клетки, вызывая увеличение продукции андрогенов. **Тека-клетки**, в свою очередь, продуцируют фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor TNF) и **эпидермальный фактор роста (EGF)**, которые также регулируются ФСГ.

EGF стимулирует пролиферацию гранулезных клеток. IGF-2 — основной фактор роста фолликулярной жидкости, в ней также обнаружены IGF-1, TNF- α , TNF- β и EGF.

Нарушение паракринного и/или аутокринного регулирования овариальной функции, по-видимому, играет роль в нарушениях процессов овуляции и в формировании поликистозных яичников.

По мере роста антрального фолликула увеличивается содержание эстрогенов в фолликулярной жидкости. На пике их увеличения на гранулезных клетках появляются рецепторы к ЛГ, происходит лютеинизация гранулезных клеток и усиливается продукция прогестерона. Таким образом, в **преовуляторный** период увеличение продукции эстрогенов вызывает появление рецепторов ЛГ, ЛГ, в свою очередь, вызывает лютеинизацию гранулезных клеток и продукцию прогестерона. Увеличение прогестерона снижает уровень эстрогенов, что, по-видимому, вызывает второй пик ФСГ в середине цикла (рис. 5).

Полагают, что овуляция наступает через **10—12 часов** после пика ЛГ и **24—36 часов** после пика **эстрадиола**. Считается, что ЛГ стимулирует редукционное деление ооцита, лютеинизацию гранулезных клеток, синтез прогестерона и простагландина в фолликуле.

Прогестерон усиливает **активность протеолитических энзимов**, вместе с простагландином участвующих в разрыве стенки фолликула. Прогестероном вызванный пик ФСГ, позволяет выходу ооцита из фолликула путем превращения плазминогена в протеолитический энзим — плазмин, обеспечивает достаточное количество рецепторов ЛГ для нормального развития лютеиновой фазы.

В течение 3-х дней после овуляции гранулезные клетки увеличиваются, в них появляются характерные вакуоли, наполненные пигментом, — **лютеином**. **Тека-лю-**

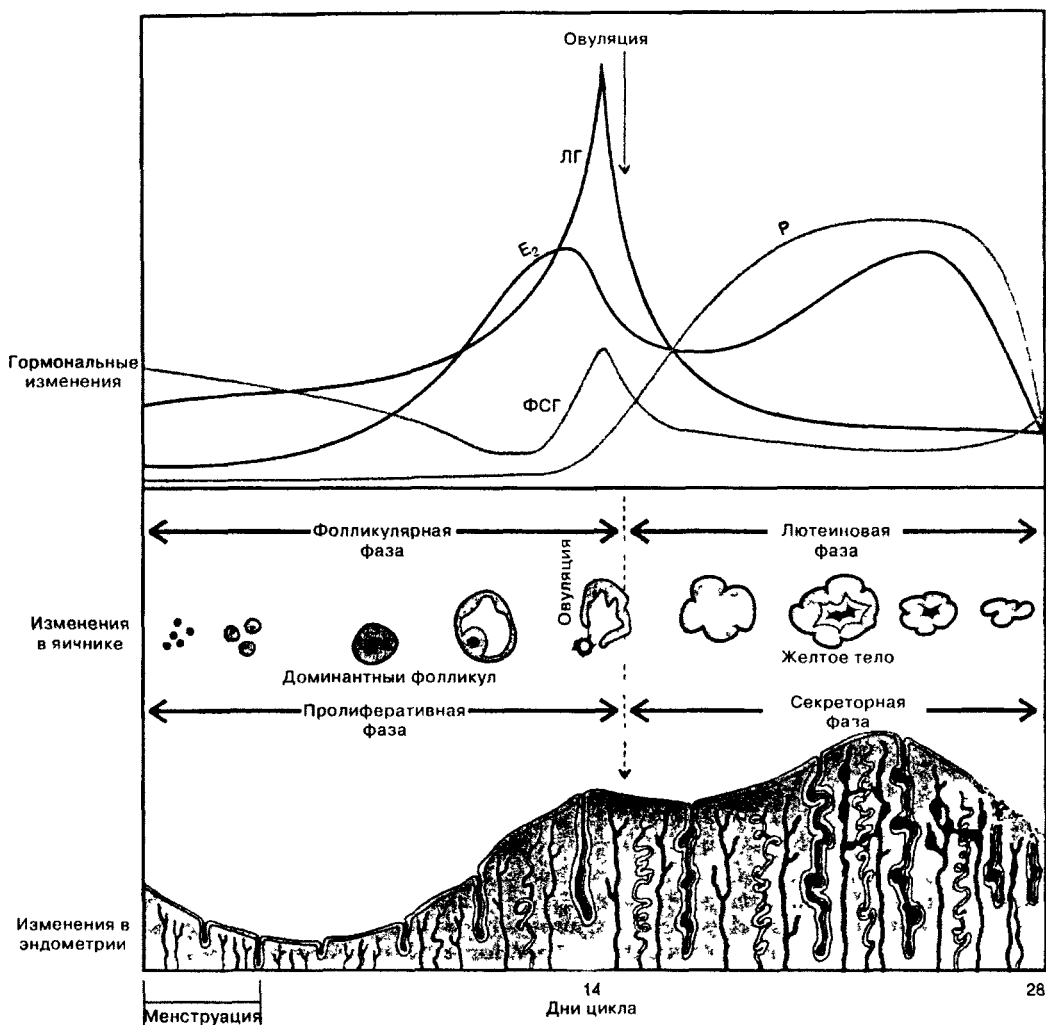


Рис. 5. Менструальный цикл: сверху — циклические изменения ФСГ, ЛГ, Е₂ (эстрадиола) и Р (прогестерона) относительно времени овуляции; в середине — изменения фолликула в яичнике; внизу — изменения в эндометрии.

ТЕИНОВЫЕ клетки дифференцируются из теки и **стромы** и становятся частью желтого тела. Очень быстро под влиянием факторов ангиогенеза идет развитие капилляров, пронизывающих желтое тело, а с улучшением васкуляризации увеличивается продукция прогестерона и эстрогенов. Активность стероидогенеза и длительность жизни желтого тела определяется уровнем ЛГ. Желтое тело не является гомогенным клеточным образованием. Помимо 2-х типов **лютеальных** клеток в нем есть **эндотелиальные** клетки, макрофаги, фибробласты и др. Большие **лютеальные** клетки продуцируют пептиды (релаксин, окситоцин) и более активны в стероидогенезе с большей ароматазной активностью и большим синтезом прогестерона, чем малые клетки (Brannian J.D. и соавт. 1991)

Пик прогестерона наблюдается на 8-й день после пика ЛГ. Отмечено, что прогестерон и эстрадиол в лютеиновую фазу **секретируются** эпизодически в корреляции с пульсовым выходом ЛГ (Filicori M. и соавт., 1984).

С образованием желтого тела контроль над продукцией ингибина переходит от ФСГ к ЛГ. Ингибин увеличивается вместе с увеличением эстрадиола до **пика ЛГ** и продолжает увеличиваться после **пика ЛГ**, хотя уровень эстрогенов снижается. Хотя ингибин и эстрадиол секретируются гранулезными клетками, они регулируются разными путями (Mac Naughton и соавт., 1992). Снижение ингибина в конце лютеиновой фазы вносит свой вклад в увеличение ФСГ для следующего цикла.

Желтое тело очень быстро — на 9—11 день после овуляции уменьшается. Механизм дегенерации не ясен и не связан с лютеолитической ролью эстрогенов или с **рецепторно-связанным** механизмом, как это наблюдается в эндометрии (Press M.F. и соавт., 1988).

Есть другое объяснение роли эстрогенов, продуцируемых желтым телом. Известно, что для синтеза рецепторов прогестерона в эндометрии требуются эстрогены. Эстрогены лютеиновой фазы возможно необходимы для прогестерон-связанных изменений в эндометрии после овуляции. Неадекватное развитие рецепторов прогестерона, как следствие неадекватного содержания эстрогенов, является, возможно, дополнительным механизмом бесплодия и ранних потерь беременности, другой формой неполноценности лютеиновой фазы.

Полагают, что длительность жизни желтого тела устанавливается в момент **овуляции**. И оно непременно будет подвергнуто **регрессии**, если не будет поддержано ХГ в связи с беременностью.

Таким образом, регрессия желтого тела ведет к снижению уровней эстрадиола, прогестерона и ингибина. Снижение ингибина снимает его подавляющее влияние на ФСГ; снижение эстрадиола и прогестерона позволяет очень быстро восстановить секрецию ГнРГ и снять механизм обратной связи с гипофиза. Снижение ингибина и эстрадиола, совместно с увеличением ГнРГ дает превалирование ФСГ над ЛГ. Увеличение ФСГ приводит к росту фолликулов с последующим выбором доминантного фолликула, и начинается новый цикл, в том случае если не наступила беременность.

Стероидные гормоны играют ведущую роль в репродуктивной биологии и в общей физиологии. Они определяют фенотип человека, влияют на сердечно-сосудистую систему, метаболизм костей, кожи, общее самочувствие организма и играют ключевую роль при **беременности**. Действие стероидных гормонов отражает внутриклеточные и генетические механизмы, которые необходимы для передачи внеклеточного сигнала к ядру клетки, чтобы вызвать физиологический ответ. Эстрогены диффузно проникают через клеточную мембрану и связываются с **рецепторами**, расположенными в ядре клетки. Комплекс рецептор-стероид затем связывается с ДНК. В клетках мишенях эти взаимодействия приводят к экспрессии генов, синтезу протеинов, к определенной функции клеток и тканей.

Первый день менструального кровотечения считается первым днем менструального цикла. После менструации базальный слой эндометрия содержит примордиальные железы и очень тонкий слой стромальных клеток — 1—2 мм. Под влиянием эстрогенов начинается быстрый рост желез и стромы за счет митотического деления клеток. К концу пролиферативной стадии, перед овуляцией, толщина эндометрия составляет 12—14 мм. При УЗИ хорошо видна линейность эндометрия и нередко определяется кровоток методом доплерометрии.

Через 48—72 часа после овуляции увеличенный уровень прогестерона превращает пролиферативную фазу развития эндометрия в секреторную.

В секреторную фазу цикла эндометриальные железы образуют характерные гликоген-содержащие вакуоли. На 6—7 день после овуляции секреторная активность желез эндометрия максимальна. Эта активность продолжается до 10—12 дня после овуляции и затем резко снижается. Зная точно время овуляции, путем биопсии эндометрия можно определить нормально или нет развитие секреторной фазы эндометрия, что имеет большое значение при диагностике некоторых форм бесплодия и невынашивания беременности.

Традиционно это исследование делали на 10—12 день после овуляции (25—26 день менструального цикла). Для того, чтобы поставить диагноз — недостаточность лютеиновой фазы — биопсию эндометрия можно проводить в эти дни цикла. Исследования последних лет показали, что более информативно проводить биопсию на 6—8 день после овуляции — время имплантации. К моменту имплантации в эндометрии происходят очень большие изменения по сравнению с другими днями цикла. Это связано с возникновением так называемого «окна имплантации». Изменения включают: экспрессию специфических гликопротеинов, молекул адгезии, различных цитокинов и энзимов.

Чрезвычайно интересные данные были получены G. Nikas (2000) при исследовании поверхностной морфологии эндометрия методом сканирующей электронной микроскопии. Автором были сделаны последовательные биопсии эндометрия с 48 часовым интервалом у одних и тех же пациентов в естественном цикле, после суперовуляции и в цикле использования циклической гормональной терапии. В пролиферативной фазе цикла поверхность клеток эндометрия варьирует, она либо вытянутая или многоугольная с минимальными вытягиваниями, межклеточные щели едва различимы и микроворсинки реснитчатых клеток редки. К концу пролиферативной фазы количество ворсин возрастает (рис. 6). В секреторную фазу изменения поверхности клеток происходит буквально по часам. На 15—16 день цикла поверхность клеток выпячивается в центральной части, на 17 день эти выпячивания захватывают всю верхушку клетки и микроворсинки увеличиваются, становятся длинными, толстыми. На 18—19 день цикла микроворсинки уменьшаются путем слияния или исчезновения, клетки как бы покрыты тонкой мембраной, поднимающейся над верхушками клетки. На 20 день цикла ворсинки практически исчезают, верхушки клеток достигают своего максимального выпячивания, между клетками увеличиваются промежутки (явление, называемое в англоязычной литературе «pinopod») — кульминационная точка развития секреторного эндометрия (рис. 7). Именно этот период называется «окном им-



Рис. 6 Поверхность эндометрия на 17-й день естественного цикла (сканирующая электронная микроскопия, G Nikas, 2000)



Рис. 7 Поверхность эндометрия на 20-й день естественного цикла, «окно имплантации» (сканирующая электронная микроскопия, G. Nikas, 2000).

плантации». На 21 день выпячивания уменьшаются, и на поверхности клетки появляются мелкие ворсинки. Мембраны сморщиваются, клетки начинают уменьшаться. На 22 день число ворсинок возрастает. К 24 дню клетки выглядят куполообразно, с множеством коротких ворсинок. На 26 день начинаются дегенеративные изменения, которые завершаются менструальным кровотечением на 28 день цикла.

Исследование эндометрия на 6—8 день после овуляции позволяет, таким образом, получить больше информации о нарушениях, связанных с бесплодием и невынашиванием. Полагают, что появление и развитие «окна имплантации» по времени синхронно с развитием эмбриона в цикле зачатия при нормальном менструальном цикле. При бесплодии и невынашивании беременности ранних сроков развитие «окна имплантации» может «опережать» или «отставать» от развития эмбриона, в связи с этим могут быть нарушения в имплантации и прекращение беременности.

Роль простагландинов в репродуктивной системе

По данным многих исследователей простагландины играют фундаментальную роль в репродуктивной функции человека. Простагландины образуются из свободной арахидоновой кислоты путем гидролиза, причем есть два пути их образования — липоксигеназный (образование лейкотриенов) и циклооксигеназный путь — образование собственно простагландинов.

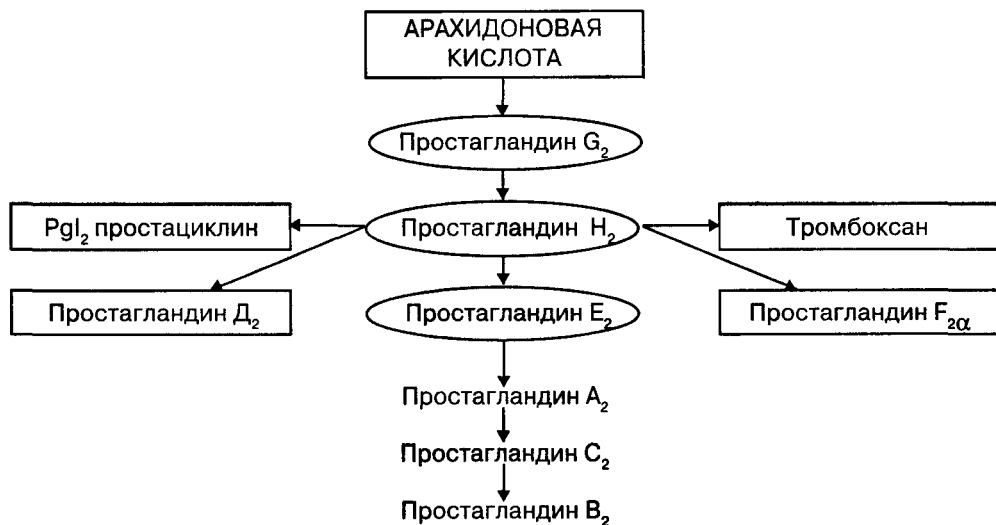


Рис. 8. Синтез простагландинов
(Из кн. Clinic. Gynec. Endocrinology and Infertility).

Первые истинные простагландины PgG_2 и PgH_2 , их период полужизни около 5 минут являются как бы материнскими, из которых в дальнейшем образуется вся семья простагландинов. Наибольшее значение из всех простагландинов в репродуктивной системе придается простагландинам E и $F_{2\alpha}$ и возможно PgD_2 .

По данным Moncada S. и соавт. (1979) тромбоксан не является истинным простагландином, в отличие от простаглицлина (Pgl_2), но они являются антагонистами: действия одного направлено против действия другого, но в норме между ними должен быть баланс.

Тромбоксан A_2 — мощный вазоконстриктор, Pgl_2 — вазодилататор. В тромбоцитах, в легких, селезенке синтезируется тромбоксан, в то время как в сердце, желудке, в сосудах синтезируется простациклин. В легких также синтезируется в норме простациклин, а под влиянием стимуляции и тромбоксан A_2 (Gryglewsky R. и соавт., 1979).

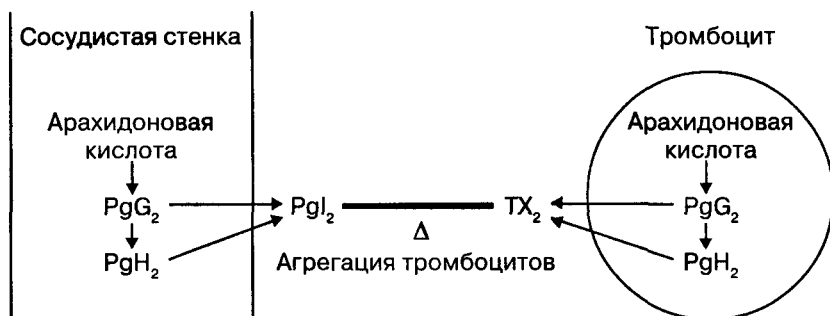


Рис. 9. Простацikliново-тромбоксановый баланс.

Тромбоксан A_2 — стимулятор адгезии и агрегации тромбоцитов. В эндотелии синтезируемый простациклин ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствуя образованию тромбов. При повреждении сосудов баланс нарушается и происходит тромбообразование поврежденного участка, но при этом определенный уровень простациклина регистрируется (Moncada S. и соавт., 1979). Метаболизм простагландинов происходит в легких, почках и печени. Метаболизм простагландинов E и $F_{2\alpha}$ в основном происходит в легких. Вследствие короткого времени полужизни простагландинов они действуют аутокринным/паракринным путем в месте образования.

Поданным Olson D.M. и соавт. (1993) ингибитором синтеза простагландина являются глюкокортикоиды. Они вызывают синтез белков липокортинов (или аннексинов), которые блокируют действие фосфолипаз.

Ингибитором синтеза простагландинов является аспирин, индометацин. Ингибирование осуществляется через циклооксигеназные ферменты. Особенностью действия аспирина является его длительный эффект на тромбоциты, на их срок жизни (8—10 дней). В малых дозах аспирин блокирует синтез тромбоксана только в тромбоцитах, а в больших дозах продукцию простациклина в стенке сосудов (Masotti G. и соавт., 1979).

Простагландин $F_{2\alpha}$ принимает участие в регрессии желтого тела в том случае если не наступила беременность. Механизм лютеолиза происходит двумя путями: первый путь — быстрый — действие против ЛГ в связи с потерей рецепторов ЛГ в желтом теле яичника, это происходит только в интактных клетках и является результатом действия медиаторов, которые блокируют рецепторы ЛГ и активацию аденилатциклазы (Auletta F., Flint A., 1988). Медленный ответ — за счет непрямого действия пролактина на ЛГ рецепторы.

Имеются данные о роли эстрогенов — повышение эстрогенов ведет к снижению прогестерона и увеличению простагландина F (Auletta F. и соавт., 1976; Gore B.C. и соавт., 1973).

Вне беременности в эндометрии имеется определенный уровень простагландинов, принимающих участие в отторжении эндометрия во время менструации. При беременности благодаря повышенному содержанию прогестерона клетки эндометрия продуцируют секреторный компонент, который снижает синтез **простагландина** после имплантации, и таким образом, способствует сохранению беременности (Norwitz E, Wilson T. 2000).

Простагландины играют важную роль в поддержании кровообращения плода, поддерживая вазодилатацию *ductus arteriosus*. После рождения существуют механизмы, по-видимому, в легких, которые после родов ведут к закрытию *d. arteriosus*. Если не происходит закрытия протока, то применение ингибитора синтеза простагландинов — индометацина способствует закрытию протока более чем у 40% недоношенных новорожденных (Cocseani F. соавт., 1980). Простагландины играют ключевую роль в размягчении шейки матки и вызывании родов.

ГЛАВА 2.

Этиология привычной потери беременности

В настоящее время в мировой литературе принят термин «привычная потеря беременности» (recurrent pregnancy loss), а не привычный выкидыш. Это обусловлено тем, что в I триместре в 75% сначала происходит гибель эмбриона/плода, а только потом могут быть явления угрозы прерывания или выкидыш. Благодаря возможностям ультразвукового исследования, диагноз — неразвивающаяся беременность или анэмбриония нередко ставится до появления клинических симптомов прерывания.

Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов.

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

В настоящее время различают следующие ведущие причины привычной потери беременности:

- 1) генетические;
- 2) эндокринные;
- 3) иммунологические (аутоиммунные, аллоиммунные);
- 4) инфекционные;
- 5) тромбофилические;
- 6) патология матки (пороки развития, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки, истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии).

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

Социально-биологические факторы невынашивания беременности

Социально-биологические факторы существенно влияют на течение беременности и поэтому могут быть связаны с невынашиванием беременности. Многие исследователи связывают невынашивание с местом жительства. Частота невынашивания у жительниц северных и отдаленных районов выше, чем в Европейской части РФ, и выше, чем в среднем по России. Особенно высок этот показатель у приезжих женщин, не адаптированных к экстремальным условиям Севера. У женщин, проживающих в этих районах менее 3-х лет, преждевременные роды и выкидыши наблюдаются в 1,5—2 раза чаще, чем у местных жительниц и тех, кто живет в этих регионах более 3-х лет. Частота невынашивания объясняется не только сложностью процессов адаптации к новым, более тяжелым климатическим условиям, но также трудностями оказания специализированной помощи в отдаленных районах.

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

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

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

В настоящее время известно около 56 тератогенов для человека и наиболее значимые из них — **высокие дозы радиации, ртуть и свинец.**

Исследования, проведенные после атомных бомбардировок в Японии, показали, что и много лет спустя, имеется повышенный риск рождений детей с **микроцефалией**, с задержкой развития как умственного, так и общего у их потомства. Самопроизвольные аборт, преждевременные роды и **мертворождения** все еще выше в этом регионе, чем в популяции (Miller, 1968; Iamazaki J. и соавт., 1990).

Но и длительное воздействие низких доз радиации также неблагоприятно сказывается на репродуктивной функции женщины. Как показали исследования Сокур Т.Н. (2001), в регионах, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, в условиях постоянно действующих малых доз радиации, четко выявляются изменения в показателях репродуктивного здоровья женщин и их потомства. Отмечен рост самопроизвольных абортов в 2—3,5 раза, возросла частота угрозы прерывания в 2,5 раза. В зонах наибольшей радиационной загрязненности частота прерывания беременности составила 24,7%.

Диагностическое рентгенологическое исследование в I триместре беременности не обладает тератогенным действием, если оно менее, чем 5 рад (Creasy и соавт., 1994). Мы наблюдали течение беременности у женщин, которым в фертильном цикле производили с диагностической целью гистеросальпингографию не зная, **что уже есть беременность — тератогенного действия на плод не наблюдалось.** Большие дозы (360—500 рад), используемые в терапевтических целях, вызывают выкидыш в большинстве наблюдений (Creasy и соавт., 1994). Неионизирующая реакция (микроволны, короткие волны) вызывают тепловой эффект и могут оказывать неблагоприятное воздействие на плод посредством гипертермии. Даже в больших исследованиях по использованию микроволновой и коротковолновой диатермии при беременности потери беременности были те же, что и в контрольной группе (Quellet-Hellstrom и соавт., 1993).

Соли тяжелых металлов, такие как ртуть, свинец способны накапливаться в организме, они проникают через плаценту к плоду и могут оказывать неблагоприятное действие, особенно на развитие ЦНС. Известно из экспериментов на животных, что длительное воздействие солей ртути даже в небольших дозах, ведет к выкидышу. У людей ртуть не вызывает структурных аномалий развития и не всегда сопровождается выкидышем, но ее воздействие на неврологическое состояние становится очевидным, только после рождения (Clarkson T., 1972).

Токсический эффект свинца на беременность известен более 100 лет. По данным многих исследователей частота выкидышей среди работниц, по роду деятельности связанных со свинцом (печатники), во много раз выше, чем в популяции (1991 СДС). Законодательствами многих стран женщины на работы, связанные со свинцом, не допускаются.

В настоящее время есть много работ о роли пестицидов в осложнениях беременности, но рандомизированных данных о роли пестицидов в прерывании беременности нет и, по последним данным, они не обладают тератогенным действием (Parron T. и соавт., 1996).

Инсектициды, в основном, нейротоксичны: во многих сельскохозяйственных областях проведены большие исследования их роли в репродуктивных потерях. По данным большинства исследователей, работа с использованием инсектицидов более 6 месяцев ведет к значительному увеличению частоты невынашивания (Restrepo M. и соавт., 1990).

Преждевременные роды чаще встречаются у женщин, занятых физическим трудом, у молодых женщин, сочетающих труд с учебой. Привычное невынашивание чаще наблюдается у женщин интеллектуального труда. Среди женщин, работающих более 42 часов в неделю в I триместре беременности, частота преждевременных родов составляет 8,5%, в то время как среди женщин, работающих менее 42 часов в неделю — 4,5%. Однако работающие женщины не имеют повышенного риска спонтанных аборт, мертворождений и задержки внутриутробного развития (Klebanoff и соавт., 1991).

Среди женщин, пользующихся несколькими видами транспорта по пути на работу, преждевременные роды наблюдаются у 22%, при меньшей нагрузке — у 6,3%. У женщин, работающих стоя, частота преждевременных родов составляет 6,3%, при сидячей работе — 4,3% (Слепцова С.И., 1991).

Из факторов, влияющих на уровень невынашивания, следует отметить возраст матери и паритет. Контингент с невынашиванием беременности, в основном, молодой, но старше чем среди женщин, рожавших в срок, и составляет в среднем $29,8 \pm 0,8$ года против $25,7 \pm 0,1$ года. Относительно низкие показатели преждевременных родов наблюдаются у женщин в возрасте 20—24 и 25—29 лет (соответственно 7,1 и 7,4%).

Невынашивание беременности выше у женщин моложе 20 лет и старше 35 лет, у тех и других оно достигает 15,6%. Относительно влияния паритета на невынашивание беременности имеются разноречивые данные. По выборочным данным Фроловой О.Г. (1980) в Москве наиболее низкий уровень преждевременных родов отмечен при первых родах (7,5%). С увеличением числа родов, частота преждевременных родов увеличивается: при вторых — 8,4%, при третьих и последующих — 9,2%. Другие авторы (Bakketting L.S. и соавт., 1980) отмечают тенденцию к уменьшению числа преждевременных родов с ростом паритета, полагая, что большее значение имеет не паритет, а интервал между родами (чем он короче, тем чаще возникают осложнения).

Определенный уклад в семье, объем домашней работы, характер отношений между супругами оказывают существенное влияние на течение и исход беременности. Среди преждевременно родивших значительное число женщин находилось в незарегистрированном браке, а также те, у кого не решены жилищные проблемы, или в процессе беременности возникли стрессовые ситуации. Уста-

новлена зависимость невынашивания от массы тела матери и ее питания в процессе беременности.

Существенное влияние на течение беременности оказывают вредные привычки, особенно курение, алкоголь, наркотики.

Курение при беременности увеличивает частоту выкидышей, частоту отслойки плаценты, **предлежания** плаценты, задержку развития плода, увеличивает перинатальную смертность (Mcintosh J., 1984). Действие никотина дозозависимо: чем больше выкуривается сигарет в день, тем выше неблагоприятное действие на беременность.

Алкоголь обладает тератогенным действием на плод (алкогольный синдром плода), особенно тяжело сказывается на течении беременности и состоянии плода хронический алкоголизм. Он, так же как и никотин, является дозозависимым. Даже средние уровни употребления алкоголя ведут к увеличению числа выкидышей и преждевременных родов (Harlop S. и соавт., 1980).

По данным М.С. Нарсулаевой (1987) частота спонтанных абортс у женщин, употребляющих алкоголь составила 29%, перинатальная смертность — 12—25%, преждевременные роды — 22% и алкогольный синдром у плода — 0,1—0,4%.

Совместный эффект алкоголя и курения и употребления наркотиков усугубляет неблагоприятные исходы беременности. По данным авторов, действие наркотиков может быть вторичным по отношению к алкоголю и сигаретам (Jacobson J.L. и соавт., 1994).

Многие исследователи связывают выкидыши со стрессовыми ситуациями (Coorper R. и соавт., 1996). Другие полагают, что стресс прямо не связан со спонтанным выкидышем, так как природа стресса и реакции на стресс очень индивидуальны. Патофизиологические механизмы, которые могли быть ответственны за выкидыш, индуцированный стрессовыми реакциями, трудно обозначить. Стресс может быть связан с увеличением катехоламинов, что в результате может вызывать сосудосуживающий эффект и вести к нарушению питания и дыхания плода (Golard R. и соавт., 1993). Возможна роль психо-цитокинного механизма потери беременности (Hill J. и соавт., 1995).

Привычная потеря беременности сопровождается нередко тяжелыми депрессиями у женщин и тяжелыми эмоциональными переживаниями у супружеской пары (Klock и соавт., 1997; Петухова О.К., 1993).

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

Генетические причины невынашивания беременности

В связи с использованием методов генетических исследований появились значительные возможности для расширения представлений о генезе самопроизвольных прерываний беременности. Потери гамет начинаются с момента овуляции. По данным Weathersbee P.S. (1980) из оплодотворенных яйцеклеток 10—15% не может имплантироваться. По данным Wilcox и соавт. (1988) **преклинические** потери беременности составляют 22%. Эти данные предполагают, что **преклиническая**

потеря есть своего рода инструмент естественного отбора, так же как спорадические ранние потери беременности. Многочисленными исследованиями установлена высокая частота хромосомных нарушений у плода при самопроизвольных абортах. Считается, что хромосомные аномалии являются основной причиной этой патологии.

По данным Воуе J. и соавт. (1975) при цитогенетическом исследовании в 50—65% абортусов выявлены хромосомные аномалии. По данным French F. и Bierman J. (1972), из 1000 беременностей, зарегистрированных с 5 нед, к 28-й нед заканчивается самопроизвольным абортom 227, причем чем меньше срок гестации, тем чаще потери. Хромосомные аномалии выявлены у 30,5% абортусов, причем у 49,8% имела место трисомия, чаще всего трисомия 16-й хромосомы, в 23,7% — X-моносомия и в 17,4% — полиплоидия. Полагают, что трисомия других хромосом встречается также часто, но они являются летальными на очень ранних стадиях развития, чаще надоклинических и не попадают в исследования. Фенотип абортусов весьма вариабелен — от анэмбрионии или «пустого плодного мешка» до внутриутробной гибели плода (Creasy M. и соавт., 1976).

Согласно данным Алипова В.И. и Головачева Г.Д. (1983), суммарные репродуктивные потери у человека составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий, причем доминирующее значение в генезе потерь принадлежит хромосомным и генным мутациям.

При высоком исходном уровне образования хромосомно-аномальных зародышей происходит естественный отбор, направленный на устранение носителей хромосомных мутаций. У человека более 95% мутаций элиминируются внутриутробно, и лишь небольшая часть эмбрионов и плодов с абберациями хромосом доживает до перинатального периода.

В проведенных нескольких проспективных исследованиях в большой популяции было выявлено наличие хромосомных аномалий у 1 из 200 новорожденных. При более детальном обследовании эта цифра еще выше, и только у одного из трех эти аномалии выявляются при клиническом осмотре. В таблице 1 представлены данные Jacobs P.A. (1972), полученные при цитогенетическом обследовании 24468 новорожденных. Аномалии выявлены у 121 новорожденного.

Таблица 1

Хромосомные аномалии у новорожденных, выявленные при проспективном цитогенетическом обследовании

Клинические проявления при рождении		Нет клинических проявлений при рождении	
45.X	1	47.XYY	23
трисомия	31	47.XXY	17
трисомия +		47.XXX	10
транслокации	7	транслокации	32
ВСЕГО	39	ВСЕГО	82

С

Хромосомная патология человека зависит не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора. С возрастом отбор ослабевает, поэтому при более старшем возрасте родителей чаще встречаются аномалия развития.

*** В большинстве случаев хромосомная патология появляется вследствие мутации *de novo* в половых клетках родителей с нормальным хромосомным набором, в результате нарушения мейоза или в клетках зародышевого пути, как следствие нарушения митоза.

Летальный эффект мутации, возникшей после имплантации, приводит к прекращению развития эмбриона, результатом чего является выкидыш.

Около 30% зигот погибает в связи с летальным действием мутации (Кулиев А.М., 1975). Нарушения мейоза могут быть обусловлены многими причинами, влияющими на кариотип плода: инфекцией, облучением, химическими вредностями, лекарственными средствами, нарушением гормонального баланса, старением гамет, дефектностью по генам, контролирующим мейоз и митоз, и др.

При хромосомных причинах привычного выкидыша чаще, чем среди спорадических спонтанных прерываний, определяются такие формы хромосомных перестроек, которые не возникают *de novo*, а наследуются от родителей, т.е. могут быть детерминированы генетическими нарушениями.

У женщин с привычным невынашиванием значительные структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции и составляют 2,4% (Trochet-Royer и соавт., 1981).

Наиболее частые хромосомные нарушения — трисомия, моносомия, триплоидия, тетраплоидия. Триплоидия и тетраплоидия (полиплоидия) обычно вызывается оплодотворением двумя или более сперматозоидами или нарушением при выбрасывании полярных телец при мейозе. У эмбриона имеется дополнительный гаплоидный набор хромосом (69XXY, 69XYY и т.д.). Полиплоидия — это грубая патология, чаще всего она завершается прерыванием беременности.

Трисомия или моносомия является следствием нерасхождения хромосом при гаметогенезе. При моносомии 45X0 98% беременностей заканчивается выкидышем и только 2% заканчивается родами с развитием у ребенка синдрома Тернера (Paton G., 1974). Эта аномалия практически всегда летальна для эмбриона человека, и выживание связано с мозаицизмом.

Наиболее частой цитогенетической причиной повторных абортс является реципрокная транслокация сегментов хромосом. Носители аберрантных хромосом (гетерозиготы по транслокации, инверсии, мозаики) фенотипически нормальны, но у них отмечено снижение репродуктивной способности. Наиболее распространенным видом хромосомной аберрации является транслокация — структурные изменения хромосом, в ходе которых хромосомный сегмент включается в другое место той же самой хромосомы или переносится в другую хромосому, либо происходит обмен сегментами между гомологичными или негомологичными хромосомами (сбалансированная транслокация). Частота транслокаций у супругов с невынашиванием составляет 2—10%, т.е. значительно выше, чем в популяции — 0,2% (Кулаженко В.П. и соавт., 1977).

Сбалансированные транслокации могут передаваться из поколения в поколение фенотипически нормальными носителями, способствуя возникновению спонтанных абортс, бесплодия или рождения детей с аномалиями развития.

По данным Boue A. и соавт. (1985), при 2 спонтанных выкидышах в анамнезе 7% супружеских пар имеют хромосомные, структурные изменения. Наиболее часто наблюдается реципрокная транслокация — когда сегмент одной хромосомы меняется местом с сегментом негомологичной хромосомы. В результате

мейоза может быть в гамете несбалансированное число хромосом (дубликация или нехватка), в результате этого дисбаланса либо происходит выкидыш, либо рождение плода с аномалиями развития. Риск потери беременности зависит от специфичности хромосомы, размеров участка транслокации, пола родителей с транслокацией и т.д. По данным Gardner R. и соавт. (1996), если такой дисбаланс имеется у одного из **родителей**, то шанс иметь выкидыш при последующей беременности составляет 25—50%.

По данным Benirschke K. (1988), основной причиной привычного аборта является реципрокная транслокация, и для ее распознавания необходим анализ сегментов хромосом. При обследовании 819 членов семей с привычными абортами были выявлены 83 хромосомные аномалии, из них чаще всего Робертсоновские транслокации (23), реципрокные транслокации (27), перичентрические инверсии (3), мозаика половых хромосом (10).

Помимо транслокаций у супружеских пар обнаруживают и другой вид аномалий хромосом — инверсии (Boue I. и соавт., 1975). Инверсия — это внутрихромосомная структурная перестройка, сопровождающаяся перевертыванием хромосомного или хромотидного сегмента на 180°. Наиболее часто встречается инверсия 9-й хромосомы. Общепринятой точки зрения на значение инверсий в прерывании беременности нет. Некоторые исследователи рассматривают это, как вариант нормы.

У супружеских пар с нарушением репродуктивной системы обнаруживают такие нарушения, как «**мозаицизм**» или «малые» изменения морфологии хромосом, или даже «хромосомные варианты». В настоящее время их объединяют понятием «**полиморфизм**». Каретникова Н.А. (1980) показала, что у супругов с привычным невынашиванием частота хромосомных вариантов в среднем составляет 21,7%, т.е. значительно выше чем в популяции. Необязательно, чтобы аномалии кариотипа всегда включали грубые нарушения. Наличие С-вариантов гетерохроматина, короткие плечи акроцентрических хромосом, вторичных перетяжек на хромосомах 1, 9, 16, **спутничные районы S** и **спутничные нити h** акроцентрических хромосом, размеры Y хромосомы — у родителей способствуют повышению риска возникновения хромосомных перестроек, в связи с чем возрастает частота репродуктивных нарушений и аномалий развития.

Единого мнения о значении полиморфизма хромосом в репродуктивных потерях нет, однако более детальное обследование лиц с «хромосомными вариантами» показало, что частота невынашивания, **мертворождения** и рождение детей с аномалиями развития у них намного выше, чем в популяции. Как показали наши исследования особенно много супругов с «вариантами кариотипа» при невынашивании беременности ранних сроков гестации.

Передаваясь от фенотипически нормальных, генетически сбалансированных носителей, хромосомные варианты относительно не часто, но неизбежно приводят к образованию хромосомных перестроек в их гаметогенезе, следствием чего являются генетический дисбаланс у эмбриона и повышение риска возникновения аномального потомства. Малые хромосомные варианты следует рассматривать как хромосомный груз, который может быть ответственным за невынашивание беременности.

По-видимому, с расшифровкой генома человека можно будет выявить значение для человека подобных малых форм нарушений кариотипа.

При наличии в анамнезе у супругов более 2-х самопроизвольных аборт, необходимо медико-генетическое консультирование, которое включает генеалогическое исследование с обращением внимания на анамнез семьи обоих супругов, с включением в этот анализ не только выкидышей, но и всех случаев мертворождений, задержку внутриутробного развития, врожденные аномалии, умственную отсталость, бесплодие.

Во-вторых, необходимо цитогенетическое исследование у супругов и консультирование, которое включает:

1. Объяснение того, что найдено у супругов (генеалогия+цитогенетика);
2. Оценка степени риска для последующих выкидышей или рождения ребенка с аномалиями развития;
3. Разъяснение необходимости пренатальной диагностики при последующих беременностях; возможности донации яйцеклетки или сперматозоидов при выявлении грубой патологии у супругов; шансы не иметь ребенка в этой семье и т.д.;

В-третьих, при возможности цитогенетическое обследование абортуса, всех случаев мертворождения и неонатальной смертности.

По нашим данным, из 44 супружеских пар (88 человек) с привычным невынашиванием I триместра (до 7—8 недель гестации), изменения кариотипа выявлены у 39 человек: у 12 — только у женщин, у 13 — только у мужей и у 7 супружеских пар (15,9%) изменения кариотипа были у обоих супругов.

Нарушения кариотипа в виде инверсии 9 хромосомы выявлены у 1 женщины и у двух мужчин, транслокация (2,10) выявлена у одного мужчины. В остальных наблюдениях изменения кариотипа были незначительные, которые относятся к вариантам нормы.

Изменения в виде 9qh выявлены у 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин); изменения 11 хромосомы в виде 11q и 11p — у 2-х пациентов; 12q — у одной; 13s+ — у одной женщины и 2-х мужчин; 13p и 13q — по одному мужчине; 14s+ — у 3-х женщин; 15s+ — у 2-х женщин и 2-х мужчин; 15p+ — у 1 женщины; 16qh — у 1 мужчины; 21s+ — у одной женщины и у 3-х мужчин; 21p — у одной женщины; 22s — у 2-х женщин и 2-х мужчин; 22p — у 2-х женщин.

Наверно, пока полностью не расшифрован геном человека, трудно себе представить, что дает в геноме укорочение или удлинение плечей хромосом. Но в процессе мейоза при расхождении хромосом и в дальнейшем в процессе образования генома нового человека эти мелкие, неясного значения, изменения могут играть свою неблагоприятную роль. Такого высокого процента нарушений кариотипа, даже в виде «варианта» нормы, мы не наблюдали у пациенток с поздними потерями беременности.

Эндокринные причины невынашивания беременности

Еще 20 лет назад мы полагали, что наиболее частой причиной невынашивания беременности являются эндокринные нарушения в организме матери, и наиболее частой причиной называли гипофункцию яичников. Причем, указывали в очень многочисленных работах, что это особая гипофункция, стертая форма гормональных нарушений, которая выявлялась только при нагрузочных пробах и в связи с повышенными гормональными нагрузками во время беременности.

Эти заключения многих исследователей основывались, в основном, на тестах функциональной диагностики, которые у большинства женщин с привычной потерей беременности показывали, что у них гипофункция яичников, которая характеризовалась неполноценной лютеиновой фазой (НЛФ) и чередованием овуляторных циклов с ановуляторными.

Полагали, что дефицит прогестерона ведет к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, в результате чего будет неполноценная имплантация и в итоге — прерывание беременности. Недостаточность лютеиновой фазы — этот термин используют при морфологической оценке эндометрия в постовуляторный период, чаще всего в конце цикла на 26 день 28-дневного цикла. Найденные данные о несоответствии морфологических изменений дню цикла позволяют поставить этот диагноз. Чрезвычайно интересные данные по этой проблеме были получены некоторыми группами исследователей. Так, в работах Noyes и соавт. (1950), показано, что ошибка в 1,81 дня от времени овуляции ведет к неправильному диагнозу. Точно установить морфологически НЛФ можно только на 3 и более день после точной даты овуляции.

Биопсия эндометрия, «прочитанная» пятью разными патологами, показала пять различных интерпретаций, что ведет к различному толкованию этих результатов клиницистом и собственно назначению различной терапии. Причем, повторная оценка «слепым методом» тем же патологом своих предшествующих данных дала только 25% тех же интерпретаций (Scott J. и соавт., 1988).

Было также выяснено, что у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией, без выкидышей в анамнезе, серийно произведенная биопсия эндометрия показала 51,4% НЛФ в одном цикле и 26,7% в следующем (Davis O.K. и соавт., 1989).

Поданным Botella-Lusia J. (1973), недостаточность желтого тела не играет большой роли в прерывании беременности. Многочисленными экспериментами и клиническими наблюдениями было доказано, что удаление желтого тела не всегда приводит к прерыванию беременности. Это связано с тем, что при беременности желтое тело — не единственный источник прогестерона. Последний продуцируется также в надпочечниках, в хорионе и в дальнейшем — в плаценте.

Кроме того, целая серия исследований по определению уровня прогестерона у женщин с невынашиванием показала, что диагностика НЛФ по уровню прогестерона не лучше, чем при морфологической оценке эндометрия (Li T.C. и соавт., 1989; Jordan J. и соавт., 1994).

Тем не менее, даже если механизм формирования НЛФ не связан с уровнем прогестерона у этой категории больных, механизм прерывания беременности связан с теми изменениями, которые происходят в эндометрии в результате нарушения процессов секреторной трансформации, обусловленной недостаточностью продукции или неадекватностью реакции органа-мишени на прогестерон. В эндометрии наблюдается недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, факторов роста, избыточное количество провоспалительных цитокинов, что и ведет к неадекватному развитию плодного яйца и, в результате, происходит выкидыш.

Наши исследования 70—80 гг. показали, что у большинства женщин с привычным невынашиванием уровень прогестерона во II фазу цикла был в пределах нормы, а по тестам функциональной диагностики имелась выраженная НЛФ.

Развитие НЛФ, предполагает несколько путей или факторов, вовлекаемых в патологический процесс — снижение гонадотропин-релизинг гормона, снижение фолликул-стимулирующего гормона, неадекватный уровень лютеинизирующего гормона, неадекватный стероидогенез или нарушения рецепторного аппарата эндометрия. Трудно себе представить, что у женщины с регулярным циклом и легко наступающей беременностью, с нормальным (в большинстве наблюдений) содержанием прогестерона были столь тяжелые нарушения в системе регуляции менструального цикла. Скорее всего, дело в эндометрии, в поражении его рецепторного аппарата. При нарушении репродуктивного звена органа-мишени ответ организма на нормальный уровень гормона недостаточен и клинически (по тестам функциональной диагностики) можно отметить проявления гипофункции.

Проведенные нами исследования у больных с клиническими проявлениями гипофункции и с гипоплазией матки показали, что у ряда женщин в крови в динамике менструального цикла уровень стероидных гормонов был в пределах нормы. Это позволило установить наличие двухфазного менструального цикла. Содержание эстрадиола в плазме также было нормальным. Однако отмечалось несоответствие между уровнем эстрадиола и величинами кариопикнотического индекса, в связи с чем возникло предположение о неадекватной реакции на действие гормона. Продукция прогестерона также соответствовала нормальным величинам, т.е. содержание прогестерона во II фазе цикла свидетельствовало о полноценной стероидогенной активности желтого тела — 31,8—79,5 нмоль/л. При изучении у этих пациенток функционального состояния эндометрия было обнаружено, что содержание суммарного эстрадиола в цитозоле и в ядрах клеток значительно снижено при нормальном его содержании в плазме, а число цитоплазматических и ядерных рецепторов достоверно уменьшено. При обследовании женщин с привычным невынашиванием поздних сроков беременности нами установлено, что в пролиферативной фазе цикла изменения рецепции половых гормонов по сравнению с таковой у практически здоровых женщин незначительны.

Изменения заключаются в увеличении содержания ядерных рецепторов эстрогенов в 2 раза ($p < 0,05$) и ядерных рецепторов прогестерона в 3 раза ($p < 0,05$). Однако в секреторной фазе цикла выявлены значительные различия в рецепции половых гормонов между здоровыми женщинами и женщинами с привычным невынашиванием поздних сроков. Уровень цитоплазматических, ядерных и суммарных рецепторов эстрогенов повышался. При этом содержание ядерных рецепторов возрастало в значительно большей степени, чем цитоплазматических ($p < 0,05$). Наибольшие изменения в секреторной фазе цикла у женщин с невынашиванием отмечены в содержании ядерных рецепторов прогестерона, которое увеличивалось в 3 раза. Уровни цитоплазматических и общих рецепторов прогестерона повышались незначительно. Изменения содержания рецепторов обоих половых гормонов сопровождались увеличением соотношения рецепторов РЗ/РП в пользу рецепторов эстрогенов по сравнению с этими данными в группе контроля. В связи с этим клинически определялась НЛФ.

Таким образом, у ряда пациенток с невынашиванием при достаточной продукции половых гормонов может сохраниться морфологическая отсталость и неполноценность одного из важнейших звеньев репродуктивной системы — эндо-

метрия матки. Для биологического действия гормонов на ткани важен не только уровень стероидов в организме, но и сохранение всех возможных путей реализации гормонального эффекта.

Неполноценная лютеиновая фаза у очень многих женщин с невынашиванием беременности связана с другими причинами, а не с неполноценным стероидогенезом: частые абортс с выскабливанием слизистой матки, хронический эндометрит, пороки развития матки и инфантилизм, **внутриматочные синехии**. Лечение таких пациенток назначением прогестерона, как правило эффекта, не дает. Поэтому при диагнозе НЛФ должен быть дифференцированный подход к восстановлению репродуктивной функции. Полагают также, что нарушения в рецепторном звене могут быть результатом нарушенной экспрессии гена рецепторов прогестерона. Методом клонирования могут быть получены специфические молекулы для лечения.

В настоящее время есть работы в которых подчеркивается, что снижение уровня гормонов при беременности обусловлено не тем, что у матери есть нарушения, а что неадекватное плодное яйцо не стимулирует мать к должной продукции гормонов (Rodger L. и соавт., 1998). Формирование неполноценного плодного яйца может быть обусловлено гиперсекрецией ЛГ и гипосекрецией ФСГ в I фазу цикла. Гипоэстрогения на этапе селекции доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ и снижению уровня эстрадиола, замедлению темпов развития преовуляторного фолликула, преждевременной индукции мейоза, **внутрифолликулярному** перезреванию и дегенерации ооцита. Снижение продукции эстрадиола ведет к неполноценной продукции прогестерона и отсутствию должной секреторной трансформации эндометрия. В этих условиях стимуляция фолликулогенеза даст лучший эффект, чем постовуляторное назначение прогестерона (Speroff L, Gloss R.H. и соавт., 1994).

Таким образом, прогресс молекулярной биологии, эндокринологии позволяет констатировать, что НЛФ не является частой причиной невынашивания, как полагали еще 10 лет назад. НЛФ может быть обусловлена другими нарушениями, которые нельзя устранить только назначением при беременности препаратов прогестерона. Многочисленные **мультицентровые** исследования показали неэффективность такого подхода к терапии невынашивания (Karamaridian L и соавт., 1992).

Лечение может быть назначено только после четкого диагноза и понимания механизмов прерывания беременности.

Гиперандрогения

Среди гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, очень большое место занимает гиперандрогения — патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов. По данным многочисленных исследований, **46—77%** нарушений менструального цикла, **60—74%** эндокринного бесплодия и **21—32%** невынашивания беременности в той или иной степени обусловлены **гиперандрогенией**. Одним из тяжелых последствий гиперандрогении является эндокринное бесплодие. Для невынашивания беременности характерны стертые «неклассические», «позднего начала» фор-

мы гиперандрогении, которые представляют наибольшую сложность в выявлении источника избыточного уровня андрогенов, оценке патогенеза, диагностики и тактики ведения.

Гиперандрогения надпочечникового генеза — ее «стертые» формы являются, по нашим данным, ведущим фактором невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией. Кора надпочечников состоит из трех зон; клубочковой зоны, вырабатывающей альдостерон; пучковой зоны, вырабатывающей кортизол; сетчатой зоны, вырабатывающей в большей степени андрогены и в меньшей степени кортизол. В процессе метаболизма дефект ферментных систем вызывает целый ряд нарушений на путях биосинтеза гормонов, что ведет к накоплению предшественников выше места дефекта ферментной системы. Передаваясь по наследству как аутосомно-рецессивный признак, такие дефекты затрагивают различные ферменты и вызывают их дефицит различной степени тяжести, что обуславливает разную тяжесть клинических проявлений (Yen S., Saffe, 1998).

В норме синтез гормонов в надпочечниках осуществляется следующим образом (схема 1):



Схема 1. Синтез гормонов в надпочечниках в норме.

Таким образом, основными андрогенами, продуцируемыми надпочечниками являются ДЭА, ДЭА-С и андростендион. Они являются слабыми андрогенами, но в тканях организма, особенно в жировой, они конвертируются в андрогены более активные — тестостерон и дигидротестостерон и др.

Если для синтеза кортизола и минералокортикоидов роль АКТГ четко доказана, то для синтеза андрогенов необходимы еще какие-то стимулирующие факторы помимо АКТГ.

Введение дексаметазона, полностью подавляющее продукцию кортизола, не способно снизить уровень андрогенов ниже 20%, но тем не менее секреция андрогенов подавляется дексаметазоном быстрее чем кортизол, и быстрее восстанавливается, несмотря на то, что нет полного снижения их уровня. Было выявлено, что пролактин принимает участие в синтезе андрогенов, но не кортизола и андростендиона (Parker L. и соавт., 1980; Feher T. и соавт., 1985).

Инсулино-подобный фактор роста, по-видимому, стимулирует их уровень в плазме (Winterer J. и соавт., 1985). Циркулирующие стероидные гормоны находятся в плазме в связанном с протеинами состоянии — кортикостерон-связывающим глобулином (CBG или транскортином), тестостерон-связывающим глобу-

лином (TeBg) и альбумином. В свободном виде гормоны находятся в незначительном количестве.

Неклассические, стертые формы АГС начинают проявляться в зрелом возрасте и напоминают синдром поликистозных яичников, но эти состояния необходимо дифференцировать, так как тактика ведения различна. При недостаточности фермента 21-гидроксилазы (дефицит CYP21A2) нарушения синтеза осуществляются следующим образом (схема 2):

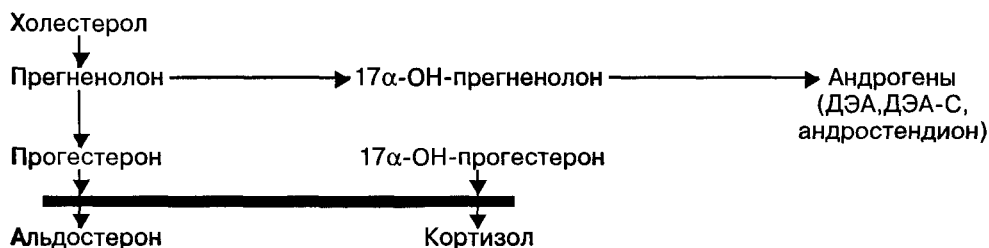


Схема 2. Синтез гормонов в надпочечниках при дефиците 21-гидроксилазы.

Диагноз, помимо видимых проявлений маскулинизации, устанавливается на основании повышенного уровня 17 α -гидроксипрогестерона. В дальнейшем андрогены метаболизируются в других тканях. Частично ДЭА быстро превращается в ДЭА-С; андростендион в тестостерон и в эстрон.

Андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов, объединяемых в группу 17-кетостероидов. По уровню этих метаболитов можно судить об уровне гиперандрогении, но не об их источнике.

На надпочечниковый источник андрогенов указывает высокий уровень 17 α -гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерона-сульфата в крови.

При диагностике этого нарушения, протекающего в стертой форме, возникает необходимость в функциональных тестах. Если уровень 17 α -гидроксипрогестерона выше 500 ng/dl — дальнейшего тестирования не производят, диагноз ясен. При уровне 17 ОНП более 200 ng/dl, но ниже 500 ng/dl проводится проба с АКТГ (0,25 мл АКТГ (синактен-депо) в/в, через час — контроль). Если уровень 17 α -гидроксипрогестерона увеличивается более 1000 ng/dl, а по нашим данным на 236—392%, то диагноз неклассической формы АГС может быть определен.

АГС является аутосомно-рецессивным заболеванием и передается по наследству через гены 21-гидроксилазы, расположенные на коротком плече 6 хромосомы в зоне HLA (основного комплекса гистосовместимости). В настоящее время ген 21-гидроксилазы обозначают термином CYP21 и его гомоген — псевдоген CYP21P (Speiser P.W. и соавт., 1988).

Тесная связь между генами 21-гидроксилазы и системой HLA (B14, B35) позволяет выявить возможных носителей активных генов этой патологии в семьях риска (Speiser P.W. и соавт., 1985).

Предполагают, что локус аллельных вариантов недостаточности 21-гидроксилазы определяет разную степень дефицита, что и приводит к фенотипически различным формам (классической, скрытой или стертой) этого заболевания (New M. и соавт., 1983).

При нарушении 11β -гидроксилазы — энзима, ответственного за превращения 11 -деоксикортизола в кортизол и деоксикортикостерона в кортикостерон — снижается продукция кортизола и компенсаторно увеличивается уровень АКТГ и увеличивается продукция деоксикортизола и деоксикортикостерона, ДЭА и андростендиона.

Заболевание может проявляться в детородном возрасте при стертых его проявлениях и характеризуется гирсутизмом, менструальными нарушениями. При классической форме заболевание характеризуется очень ранним началом, иногда с момента рождения (сольтеряющая форма АГС), выраженной вирилизацией, гипертензией и часто сопровождается миопатией, ретинопатией (Azziz R. и соавт., 1991). Ген 11 -гидроксилазы расположен на длинном плече 8 хромосомы, и связи с системой HLA не выявлено (схема 3).

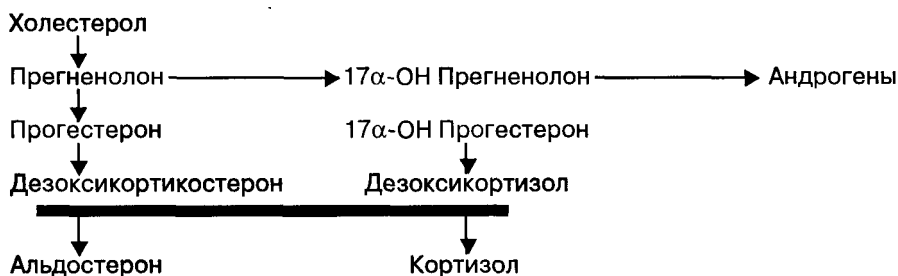


Схема 3. Синтез гормонов в надпочечниках при дефиците 11β -гидроксилазы.

У всех больных повышено содержание андрогенов и дезоксикортизола в плазме, особенно после стимуляции в пробе с АКТГ.

Дефицит 3β -гидроксистероиддегидрогеназы наблюдается довольно редко, но этот фермент принимает участие в метаболизме и надпочечников, и яичников и ответственен за синтез прогестерона из прегненолона. В случае недостаточности этого фермента нарушается продукция кортизола, а избыток прегненолона превращается в дегидроэпиандростерон.

При частичном дефекте этой системы у взрослых женщин может быть незначительный гирсутизм (ДЭА и ДЭА-С слабые андрогены), но имеются нарушения менструального цикла, напоминающие нарушения при синдроме поликистозных яичников (схема 4).

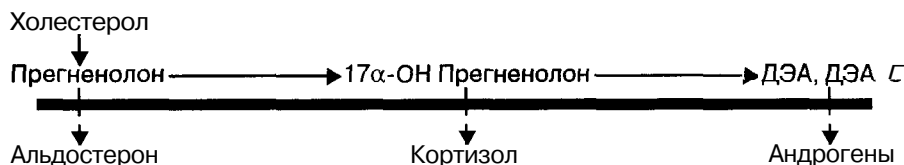


Схема 4. Синтез гормонов в надпочечниках при дефиците 3β -гидроксистероиддегидрогеназы.

По данным Botelle-Zlucia (1973), эта форма адреногенитального синдрома наблюдается в основном при опухоли надпочечника. Чаше опухоль поражает один

надпочечник, поэтому продукция кортизола и АКТГ поддерживается в состоянии баланса.

В случае развития гиперплазии сетчатой зоны коры надпочечников или образования в ней опухоли, которая ведет к атрофии других слоев надпочечника, АГС может сочетаться с болезнью Аддисона — первичной недостаточностью коры надпочечников. При гиперплазии сетчатой и пучковой зон развивается АГС и синдром Кушинга.

Однако такие тяжелые заболевания для невынашивания беременности не характерны.

Механизм прерывания беременности при стертых формах АГС обусловлен нарушением процессов метаболизма гормонов, наличием ановуляции и неполноценной второй фазы менструального цикла, которая служит клиническим проявлением стертой формы АГС. При классической форме заболевания наблюдается аменорея и бесплодие.

По нашим данным, у пациенток с привычным невынашиванием с надпочечниковой формой гиперандрогении отмечались повышенные уровни 17-ОП, 17КС и ДЭА, что свидетельствовало о нарушении стероидогенеза по типу поздно возникающего адреногенитального синдрома с дефицитом 21-гидроксилазы. После пробы с дексаметазоном выявлено значительное снижение (соответственно на 80,9%, 92%, 75,8% и 90%) уровней 17КС, ДЭА, 17-ОП и кортизола. Неадекватное увеличение (на 236—392%) концентрации кортизола, ДЭА, 17-ОП после теста с АКТГ у женщин с невыраженными признаками гиперандрогенизма и незначительно измененным базальным уровнем гормонов выявило скрытые формы гиперандрогении надпочечникового генеза. У 90,5% пациенток этой группы был регулярный двухфазный менструальный цикл, невыраженный гирсутизм (гирсутное число $9,4 \pm 0,6$), т.е. клинические проявления гиперандрогенизма были выражены слабо. У 76,2% пациенток в анамнезе было привычное невынашивание, и у 23,8% — вторичное бесплодие.

Гиперандрогенияяичникового генеза — синдром поликистозныхяичников (СПКЯ) выявлен только у 12,1% обратившихся в отделение невынашивания беременности в связи с прерыванием беременности в анамнезе после успешного лечения бесплодия.

В связи с осложненным течением беременности у этой категории больных мы решили остановиться и на этой форме гиперандрогении, хотя характерной особенностью ее является — бесплодие, нерегулярные менструации вплоть до аменореи, гирсутизм. Основным источником гиперпродукции андрогенов у этой группы больных являются яичники. Дисрегуляция цитохром р450с17-андроген-образующего фермента в яичниках и надпочечниках, по-видимому, является центральным патогенетическим механизмом развития СПКЯ (Rosenfeld R. и соавт., 1990).

Причины формирования синдрома ПКЯ остаются неясными. Полагают, что это заболевание начинается с адренархе. В период адренархе происходит стимуляция сетчатой зоны коры надпочечников (сравнимой с тем, что происходит при стрессе), что приводит к увеличению секреции надпочечниками андрогенов и, как следствие этого, усиление образования эстрогенов на периферии (жировая ткань, кожа). Повышенный уровень эстрогенов нарушает соотношение ЛГ/ФСГ, что стимулирует яичники к выработке андрогенов. Андрогенная основа этого синдрома смещается с надпочечников на яичники (Chom G., 1973). Нарушение секреции

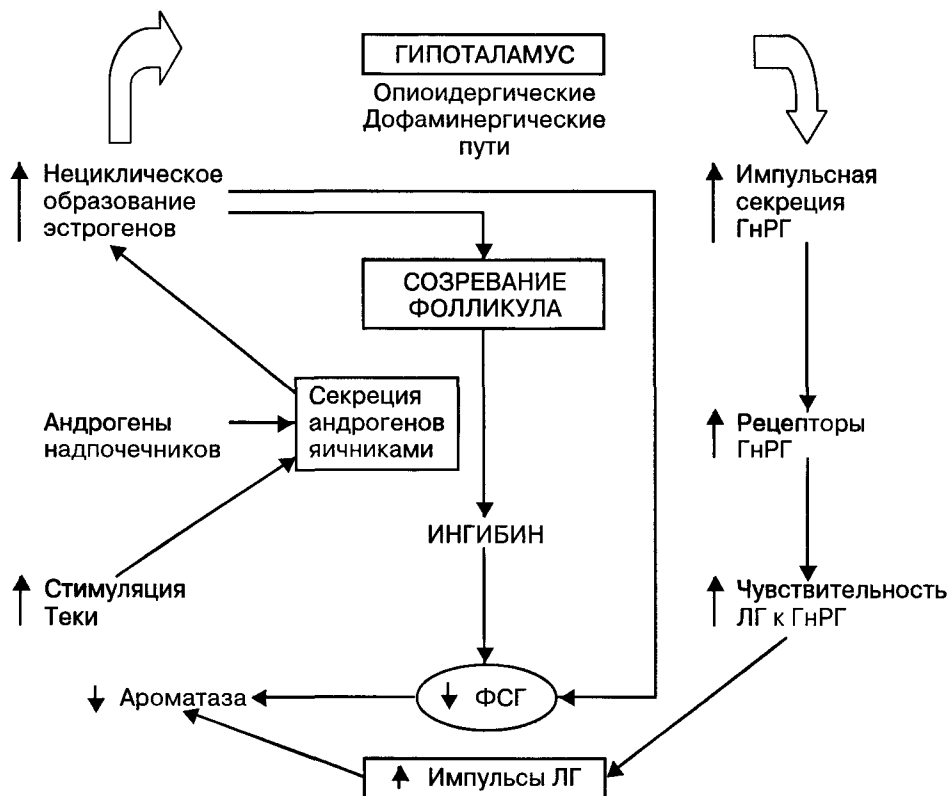


Рис. 10. Патофизиологические механизмы формирования синдрома поликистозных яичников (Yen и Jaffe, 1998).

андрогенов корой надпочечников наблюдается у 50% больных с синдромом поликистозных яичников, и эта сочетанная форма гиперандрогении наблюдается наиболее часто в нашей клинике при обследовании женщин с невынашиванием и гиперандрогенией.

Имеются данные о наследовании синдрома ПКЯ, как патологии сцепленной с X-хромосомой (Givens J. и соавт., 1975).

Патофизиологические механизмы формирования СПКЯ представлены на рис. 10.

Этот синдром не связан с нарушениями внутри системы гипоталамус-гипофиз-яичники. В результате ароматизации в периферических тканях избыточной продукции андрогенов повышается уровень эстрогенов, в основном, эстрогена, нарушается соотношение E_1/E_2 . По механизму обратной связи тормозится уровень ФСГ и, соответственно, увеличивается уровень ЛГ, что ведет к дополнительной стимуляции андрогенов. В присутствии высокого уровня андрогенов начинается очень рано атрезия фолликулов. Атрезия фолликулов ведет к снижению ФСГ и увеличению ЛГ. При этом наблюдается усиление импульсной секреции ГнРГ, обусловленное снижением продукции прогестерона и диссоциацией

опиоид-дофаминергических ингибиторных влияний. Не подвергающийся циклическим изменениям повышенный уровень эстрогенов обуславливает самоподдерживающееся состояние хронической ановуляции.

Примерно у половины больных с гиперандрогенией яичникового генеза имеется ожирение. У этих больных часто отмечается гиперинсулинемия и инсулино-резистентность, но это скорее обусловлено ожирением, а не гиперандрогенией (Seibel M., 1984). Инсулин изменяет стероидогенез вне зависимости от секреции гонадотропинов при СПКЯ. Инсулин и инсулин-подобный фактор роста I присутствует в овариальных стромальных клетках, и специфический дефект (снижение аутофосфорилиции) при связывании инсулиновых рецепторов наблюдается у 50% больных с СПКЯ. В связи с этим, у больных с СПКЯ нередко наблюдается развитие диабета, и при беременности необходим контроль толерантности к глюкозе. Нормализация углеводного обмена может быть при снижении массы тела, при этом снижается и уровень андрогенов.

Диагностика СПКЯ основывается на данных клинического, гормонального обследования и данных УЗИ. По нашим данным, у больных с СПКЯ более выражены проявления андрогенизации: гирсутое число $15,2 \pm 0,6$; повышен индекс массы тела ($26,3 \pm 0,8$). У всех пациенток отмечалась олигоменорея, ановуляция, значительное снижение генеративной функции (в анамнезе первичное бесплодие, а после прервавшейся беременности у 64,7% — вторичное бесплодие).

Гормональное обследование выявило у всех пациенток высокую концентрацию ЛГ, Т, увеличение уровня ФСГ. При УЗИ отмечено у 78,6% увеличение яичников с характерной картиной — увеличение объема яичников, гиперплазией стромы, более 10 атретичных фолликулов, размером от 5 до 10 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой.

Смешанная форма гиперандрогении — эта группа больных наиболее неоднородна по содержанию гормонов (равно как и по клиническим параметрам). Среди контингента женщин с гиперандрогенией эта группа была наиболее многочисленной и составила 57,9%. Характерным для этой группы является достоверное увеличение уровня ДЭА ($p < 0,001$) и умеренная гиперпролактинемия ($p < 0,001$). По сравнению с гормональными показателями у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией у пациенток со смешанной формой отсутствовало достоверное повышение 17-ОП и уровень экскреции 17КС был повышен только у 51,3% женщин. Отличительной особенностью по содержанию гормонов от пациенток с яичниковой гиперандрогенией было умеренное увеличение ЛГ при нормальных величинах ФСГ, у 1/3 больных содержание ФСГ было сниженным.

Клиническая картина у больных со смешанной формой гиперандрогении включала симптомы, характерные для пациенток с надпочечниковой и яичниковой гиперандрогенией. У 49,9% женщин менструальный цикл был нарушен (олигоменорея, аменорея), отмечалась ановуляция и бесплодие. По данным УЗИ у 46,1% пациенток этой группы были увеличены яичники и у 69,2% — мелкокистозные изменения характерные для СПКЯ.

Гирсутое число ($18,3 \pm 1,0$) и ИМТ ($26,5 \pm 0,7$) у больных с повышенным уровнем 17КС были достоверно выше таковых у женщин этой группы с нормальным уровнем 17КС. У большинства больных (96%) имелись изменения ЭЭГ, у 60,6% выявлены изменения на краниограммах. У каждой второй пациентки в жизни отмечены стрессовые ситуации, травмы, высокий инфекционный индекс.

Применение пробы с **дексаметазоном** и **хорионическим гонадотропином** позволило выявить смешанный источник избыточного содержания андрогенов: тенденция к росту уровня **17КС**, достоверное увеличение содержания тестостерона и **17-оксипрогестерона** после стимуляции ХГ на фоне приема дексаметазона.

Данные медико-генетического исследования, проведенные у женщин с гиперандрогенией, показали, что у **14,3%** женщин с надпочечниковой и смешанной формами гиперандрогении были выявлены семейные формы нарушений репродуктивной функции и гирсутизма. У родственников пациенток с этими формами гиперандрогении по сравнению с популяционными данными выявлено учащение бесплодия в 4 раза, невынашивания беременности — в 10 раз, нарушения менструального цикла — в 11 раз и гирсутизма — в 14 раз. У пациенток с яичниковой формой гиперандрогении генетическая природа заболевания была менее выражена. Вместе с тем у 50% больных родословная была отягощена гирсутизмом, нарушениями менструального цикла, самопроизвольными выкидышами и врожденными пороками развития.

Комплекс проведенных **клинико-гормональных** исследований у пациенток с различными формами гиперандрогении, страдающих невынашиванием беременности, показал, что эти формы, по-существу, являются проявлением клинического полиморфизма единой патологии, зависящей от длительности и глубины патологического процесса и имеющей в своей основе единую первопричину — нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма. Значительная роль в генезе этих нарушений принадлежит **средовым факторам** (различные заболевания, инфекции, травмы, психо-эмоциональный стресс и др.), которые являются триггером в реализации патологического процесса у больных с отягощенным генетическим фоном. Согласно полученным данным, больные с надпочечниковой гиперандрогенией могут быть отнесены к начальной стадии заболевания. Об этом свидетельствуют особенности клинико-гормонального статуса с незначительно выраженными симптомами андрогенизации, высокая частота реабилитированных больных. По мере углубления нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патологический процесс вовлекаются яичники с возникновением в них структурных и функциональных нарушений, что приводит к образованию более тяжелых смешанных форм патологии, представляющих значительные сложности в диагностике и лечении, и чрезвычайно большие сложности в ведении беременности у этого контингента больных.

Гиперпролактинемия

Пролактин имеет структурное сходство с гормоном роста, является полипептидом, образуется в гипофизе. В 1981 г. проведено клонирование гена **пролактина**. Полагают, что он образован из общего соматомаммотропного предшественника. Ген пролактина расположен на 6-й хромосоме (Owerbach D. и соавт., 1981). Синтез и секреция пролактина осуществляется лактотрофами аденогипофиза и находится под непосредственным контролем гипоталамуса. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее

влияние на секрецию пролактина через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы (S. Yen., 1998).

Описано несколько форм циркулирующего пролактина:

- 1) «малый» ПЛ (MM-22000) с высокой активностью;
- 2) «большой» ПЛ (MM-50000) и
- 3) «большой-большой».

«Большой» ПЛ и «большой-большой» имеют низкое сродство к рецепторам. Полагают, что фертильность поддерживается за счет «большого-большого» ПЛ, который в плазме может превращаться в «малый». Основными пролактин-ингибирующими факторами являются дофамин (ДА), γ -аминомасляная кислота (ГАМК). В регуляции секреции ПЛ участвуют тиротропин-релизинг-гормон, серотонин, опиоидные пептиды, гистамин, окситоцин, ангиотензин и др. Секреция ПЛ в физиологических условиях обусловлена сном, принятием пищи, физическими упражнениями, состоянием стресса. У беременных уровень пролактина начинает возрастать в I триместре беременности и увеличивается до ее конца, превышая в 10 раз уровень ПЛ до беременности. Полагают, что это увеличение обусловлено повышенным уровнем эстрогенов (Rigg L. и соавт., 1977).

У плода ПЛ начинает продуцироваться в 12 недель с быстрым увеличением в последние недели перед родами. К концу беременности уровень ПЛ у плода выше, чем у матери, но после родов он быстро снижается к концу первой недели жизни. ПЛ обнаруживается в околоплодных водах в количестве, в 5—10 раз превышающем его уровень в плазме. Максимальное количество ПЛ отмечено во II триместре беременности.

ПЛ могут синтезировать хорион и децидуальные оболочки. Причем, дофамин не влияет на синтез ПЛ децидуальной тканью. Предполагают, что ПЛ, вырабатываемый децидуальной тканью, принимает участие в осморегуляции амниотической жидкости и совместно с децидуальным релаксином регулирует сократимость матки (Bigazzi M и соавт., 1981).

С невынашиванием беременности связаны не тяжелые нарушения синтеза пролактина, как это наблюдается при бесплодии. У пациенток с невынашиванием уровень пролактина повышен незначительно и не вызывает галлактореи и/или аменореи, но значительно нарушает менструальный цикл в связи с андрогенным эффектом избытка пролактина. По данным исследователей, у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов (Glickman S. и соавт., 1982). У таких больных повышен уровень ДЭА и ДЭА-С. Уровень глобулина, связывающего стероиды также снижен за счет действия ПЛ на печень.

Клинические признаки гиперандрогении, как правило, отсутствуют, это происходит за счет увеличения менее активных андрогенов. Увеличение свободного тестостерона и андростендиона отмечено только у части женщин. Уровень свободного дегидротестостерона у таких больных снижен за счет снижения активности 5α -редуктазы (фермента, ответственного за действие андрогенов на волосяной фолликул) под действием ПЛ. Повышенный уровень ПЛ часто сочетается с гиперинсулинемией и может иметь значение в развитии резистентное™ к инсулину (Gustafson A. и соавт., 1980). Полагают, что гиперпролактинемия может нарушать нормальную функцию яичников. Высокий уровень ПЛ в ранней фолликулярной фазе тормозит секрецию прогестерона, а более низкий уровень ПЛ в зрелых фолликулах способствует усилению секреции прогестерона (Magoffin D. и соавт., 1982).

По данным многих исследователей, при гиперпролактинемии наблюдается бесплодие именно из-за его влияния на стероидогенез и избытка андрогенов, но если беременность наступила, то ее течение, как правило, протекает без существенных осложнений.

Заболевания щитовидной железы

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

И гипер- и гипотиреоз вызывают разнообразные нарушения менструальной функции — от удлинения времени маточных кровотечений до аменореи, — влияние на метаболизм эстрогенов. При беременности особенно часто проявляются заболевания щитовидной железы, которые могут носить транзиторный характер, а нередко остаются стойкими и после родов, при этом, при беременности многие симптомы заболевания щитовидной железы схожи с симптомами беременности, и их диагностировать довольно трудно.

Имеется много данных в литературе о нарушениях метаболизма андрогенов и эстрогенов как при дефиците, так и при избытке тиреоидных гормонов. У больных с нарушениями функции щитовидной железы часто наблюдается хроническая ановуляция в связи с неадекватностью обратных связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники.

При гипертиреозе отмечается повышенное содержание глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ). Вследствие этого замедляется скорость метаболического клиренса (СМК) андрогенов и эстрогенов, в связи с чем возрастает содержание тестостерона и значительно ускоряется превращение тестостерона в андростендион.

В периферических тканях андростендион превращается в эстрон. Таким образом, повышение уровня андрогенов и эстрогенов обусловлено в основном не непосредственной их секрецией яичниками, а снижением СМК и усилением периферической конверсии, в результате чего по механизму обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яичники возникает ановуляция (Gordon G. и соавт., 1969).

При гипотиреозе из-за снижения глобулинов, связывающих половые стероиды, возрастает СМК тестостерона, а СМК андростендиона остается нормальным, в связи с чем ускоряется превращение андростендиона в тестостерон и затем в эстрадиол. Однако при этом нарушен метаболизм эстрадиола, и в результате 16-гидроксилирования образуется менее активный эстроген-эстриол. По механизму обратной связи эстриол регулирует секрецию гонадотропинов слабее чем эстрадиол, происходит неадекватная секреция гонадотропинов, и в результате — ановуляция (Gordon G. и соавт., 1969).

Эти нарушения ведут к бесплодию и к невынашиванию беременности. Прогноз для матери и плода при гипертиреозе определяется качеством компенсации тиреотоксикоза. При неадекватной терапии имеется высокий риск таких осложнений как преждевременные роды, преэклампсия, пороки развития новорожденного, задержка внутриутробного развития.

Декомпенсированный гипотиреоз сопровождается бесплодием. При беременности имеется повышенный риск внутриутробной гибели плода, отслойки плаценты, артериальной гипертензии и др. Тяжелый гипотиреоз у беременных приводит к развитию тяжелых психоневрологических нарушений у плода, в результате дефицита **материнских тиреоидных гормонов**, которые необходимы для развития плода на ранних сроках беременности, когда его щитовидная железа еще не функционирует.

По нашим данным, в результате проведенных исследований у пациенток с привычным невынашиванием обнаружено, что нарушение функции щитовидной железы встречается не чаще, чем в популяции.

Проявления гипотиреоза обнаружены у 12,7% женщин, причем клинически значимый гипотиреоз был у одной пациентки.

Тем не менее, при беременности, когда потребность в тиреоидных гормонах намного возрастает, эта группа женщин является группой риска в развитии более значимого гипотиреоза и требует профилактического лечения.

Гипертиреоз по лабораторным данным был выявлен только у 3-х женщин (2,5%) без клинических проявлений. Во всех наблюдениях отмечено изменение щитовидной железы по данным УЗИ и все женщины направлены на дополнительное обследование к эндокринологу.

Аутоиммунный тиреоидит выявлен у 13 из 65 обследованных женщин, что составило 21,0%. Эти данные практически совпадают с данными литературы. По данным Stagnoro-Green A. (1990), аутоиммунный тиреоидит выявлен у 19,6% женщин с привычным невынашиванием. По данным Roberts J. и соавт. (1996), у 36,3% женщин с привычным невынашиванием определяли наличие антитиреоидных аутоантител.

Исследование показало, что не всегда аутоенсибилизация к тиреоглобулину сопровождается аутоенсибилизацией к тиреоидной пероксидазе и рецепторам ТТГ. По-видимому, необходимо обследовать пациентов с привычным невынашиванием на наличие аутоантител всех классов. Обращает внимание тот факт, что связать привычное невынашивание с наличием аутоиммунного тиреоидита не представляется возможным. Во всех наблюдениях были выявлены проявления антифосфолипидного синдрома. По данным Beer A. (1998), пул клеток CD 56+, CD 19+5+ ответственен не только за развитие аутоиммунного тиреоидита, но вызывает аутоиммунные процессы в организме, в том числе антифосфолипидные антитела, антитела к гормонам. В этом случае аутоиммунный тиреоидит является не столько причиной, сколько маркером аутоиммунного неблагополучия.

Инфекционные аспекты невынашивания

Вопрос об этиологической роли инфекции широко дискутируется в литературе. Одни исследователи считают, что инфекция — одна из наиболее значимых причин невынашивания как спорадического, так и привычного (Witkin S.S. и соавт., 1992; Демидова Е.М., 1993), другие считают, что для спорадического прерывания, может быть, инфекция играет роль, а для привычного — нет (Khan G. и соавт., 1998).

Чрезвычайно много работ о роли инфекции при преждевременных родах, преждевременном излитии околоплодных вод, показывающих, что инфекция — основная причина преждевременных родов.

В течение более 20 лет, практически с момента создания отделения невынашивания беременности в НЦ АГ и П РАМН, мы занимаемся этой проблемой. По нашим впечатлениям, инфекция — один из ведущих факторов в прерывании беременности. Практически 42% женщин с привычным невынашиванием имеют истмико-цервикальную недостаточность, даже в том случае, если основная причина выкидыша — АФС. При ИЦН инфекция присутствует практически в 100% наблюдений.

И даже при АФС, само развитие аутоиммунных нарушений связывают с персистентной вирусной инфекцией. Учитывая много дискуссионных вопросов по этой проблеме, в этом разделе мне бы хотелось остановиться не только на роли инфекции при привычном невынашивании, но и при спорадическом, в том числе, при острых вирусных инфекциях.

Вирусные заболевания во время беременности могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам, антенатальной гибели плода, к порокам развития плода (совместимым и несовместимым с жизнью), внутриутробной инфекции, проявляющейся в постнатальном периоде. Важное значение в характере нарушений, вызванных вирусной инфекцией, имеет срок беременности, в котором произошло внутриутробное инфицирование. Чем меньше срок беременности, тем выше вероятность остановки развития и формирования пороков развития. Инфицирование плода в более поздние сроки развития не приводит, как правило, к формированию грубых дефектов развития, но может нарушать функциональные механизмы дифференцировки клеток и тканей (Amstey M., 1976).

В настоящее время установлено, что вирусы могут передаваться плоду несколькими путями, но наибольшее значение имеет трансплацентарный путь передачи инфекции.

Плацента представляет собой физиологический барьер, препятствующий проникновению вируса к плоду, однако на ранних этапах беременности быстро делящиеся клетки формирующегося трофобласта, имеющие высокий уровень обменных процессов, являются прекрасной средой для репликации вирусных частиц, которые могут оказывать прямое повреждающее действие на плаценту (Красовский Е.Б. и соавт., 1978).

При физиологической беременности клетки цитотрофобласта не экспрессируют антиген главного комплекса гистосовместимости и являются иммуноиндифферентными. Если же на этих клетках экспрессируется вирус, то они становятся пусковым механизмом активации иммунных клеток и мишенью для иммунной агрессии, которая усугубляет повреждения плаценты и тем самым нарушает функцию этого органа.

Переход вирусов через плаценту значительно облегчается при различных повреждениях ее, например, при угрозе прерывания, при аутоиммунных нарушениях, токсикозах.

Плацента проницаема практически для всех вирусов. Вирусы с током крови могут достигать плодных оболочек, адсорбироваться на них и инфицировать околоплодные воды, а затем и плод. Инфицирование оболочек и вод может быть и при восходящей инфекции (Бикбулатов Р.М., Фарбер Н.А. и соавт., 1982).

Из острых вирусных инфекций наиболее частым заболеванием является **грипп**.

Риск заболевания и смертности для беременной при гриппе выше, чем для небеременных, и также выше риск смертности при эпидемиях. Частота выкидышей у заболевших, особенно в I триместре, составляет 25—50%. Однако частота пороков развития плода не увеличена по сравнению с популяционными данными. Обращает внимание тот факт, что среди преждевременно родивших здоровых первородящих женщин 30% болели ОРВИ в I триместре беременности. У 35% из них отмечены аномалии развития плаценты — бочкообразная плацента, краевое прикрепление пуповины, дольчатая плацента и т.д. (Баллыева Ж.З., 1986). В связи с тем, что против гриппа имеется инактивированная вакцина типа А и В риска вакцинации для плода нет. При эпидемиях рекомендуется вакцинация беременных женщин, особенно беременных с экстрагенитальными заболеваниями.

Лечение гриппа при беременности допустимо только немедикаментозными, домашними средствами, витаминами. Применение ремантадина, амантадина противопоказано в I триместре, т.к. возможен тератогенный эффект. Можно применять виферон, вобэнзим, иммуноглобулины.

Краснуха — при беременности риск заражения краснухой не увеличен по сравнению с небеременными женщинами. При заболевании женщины в I триместре беременности высок риск выкидышей и врожденных аномалий развития, поэтому беременность следует прервать. Вакцинация при беременности противопоказана, т.к. используется живая ослабленная вакцина и возможен тератогенный эффект. Согласно рекомендациям ВОЗ, вне беременности женщинам детородного возраста проводится тестирование крови на наличие антител к краснухе. При отсутствии антител проводится вакцинация.

Корь — при беременности риск заболевания не увеличен по сравнению с небеременными женщинами. Увеличен риск прерывания беременности при заболевании матери, так же как при гриппе, но аномалий развития плода эта инфекция не вызывает. Вакцинация не проводится, т.к. используется живая ослабленная вакцина. Для профилактики тяжелого заболевания при контакте в первые 6 часов возможно использование иммуноглобулина (0,25 мг/кг веса).

Полиомиелит — при беременности увеличен риск заболевания и тяжести его. До 25% плодов у заболевших матерей переносят полиомиелит внутриутробно, в том числе с развитием параличей. Но аномалий развития плода этот вирус не вызывает. Против полиомиелита есть живая и убитая вакцина. Возможна вакцинация при беременности убитой вакциной при эпидемии.

Паротит — риск заболевания не выше чем вне беременности. Характерна низкая заболеваемость и смертность. Не подтверждено риска аномалий развития плода. Вакцинация при беременности не проводится, т.к. используется живая ослабленная вакцина. В связи с тем, что заболевание протекает не тяжело, пассивная иммунизация не показана.

Гепатит А — вирус РНК, орально-фекальный путь заражения. При беременности практически не бывает осложнений, если заболевание протекает не тяжело. Специфических методов лечения нет. Для профилактики тяжелого течения можно использовать иммуноглобулин — 0,25 мг на кг веса. Возможна вакцинация при беременности для эндемических зон.

Гепатит В — ДНК-вирус, есть несколько разновидностей: HBsAg, HBcAg, HBeAg. Пути заражения — парентеральный, перинатальный и половой. До 10—15% населения — хронические носители гепатита В.

Беременная заражает плод в процессе родов, когда кровь попадает на ребенка, поэтому если беременная имеет антиген гепатита В, мониторинг контроль в родах с головки плода не рекомендуется. При рождении ребенка у матери-носительницы вируса необходимо вымыть ребенка, удалив все загрязнения, ввести ребенку иммуноглобулин (0,5 мл в/м) и провести вакцинацию в первый день жизни и через месяц.

Парвовирус — ДНК-вирус — при беременности проходит через плаценту, вызывая у плода неиммунный отечный синдром. Клиническая картина у матери — сыпь, артралгия, артрозы, транзиторная апластическая анемия. У 50% женщин имеются антитела против парвовируса. Если беременная не имеет антител, то наибольший риск потерять беременность наблюдается при заболевании до 20 недель. Специфической терапии нет. Развивающийся у плода отечный синдром происходит за счет сердечной недостаточности, обусловленной анемией. Для профилактики тяжелых осложнений рекомендуется использовать иммуноглобулин, рекомендуется октагам по 5,0 г внутривенно 2—3 раза.

Острые вирусные инфекции вносят свой вклад в спорадическое прерывание беременности. Если появляется угроза прерывания при такой острой инфекции, то сохранение беременности нецелесообразно.

Гораздо более сложной и дискуссионной является проблема персистирующей вирусной инфекции и привычного невынашивания. Вероятность того, что эпизоды острой вирусной инфекции будут возникать при каждой последующей беременности в одни и те же сроки, приводя к привычному невынашиванию, ничтожно мала. Теоретически, чтобы быть причиной повторных потерь беременности, инфекционный агент должен персистировать, постоянно находясь в генитальном тракте женщины в течение длительного времени, и при этом быть бессимптомным, чтобы избежать детекции (Raj R. и соавт., 1996).

Анализ данных литературы и опыт работы отделения невынашивания беременности позволяет сделать вывод о том, что персистирующая инфекция, вирусная и бактериальная, являются одним из основных факторов привычного невынашивания беременности. Даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, нарушения репродуктивной системы, вызванные персистенцией их в эндометрии, с развитием хронического эндометрита, а также сопутствующие эндокринопатии и аутоиммунные нарушения ведут к нарушению развития эмбриона/плода и к прерыванию беременности.

Частота морфологически верифицированного, бессимптомно протекающего воспалительного процесса в эндометрии у пациенток с привычным невынашиванием составляет 64% вне зависимости от клинической картины прерывания беременности. Частота бессимптомного персистирования условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии женщин с воспалительным генезом выкидыша в анамнезе составляет 67,7%.

Характерной особенностью микроценозов эндометрия является наличие в них ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов. У пациенток с прерыванием по типу неразвивающейся беременности хронический эндометрит обусловлен персистенцией вирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус и др.).

Чем обусловлена такая высокая частота персистенции инфекционных агентов? С одной стороны, есть данные о том, что иммунный ответ на инфекцию детерминирован (Shelton A., 1994), с другой стороны, — многие вирусы обладают

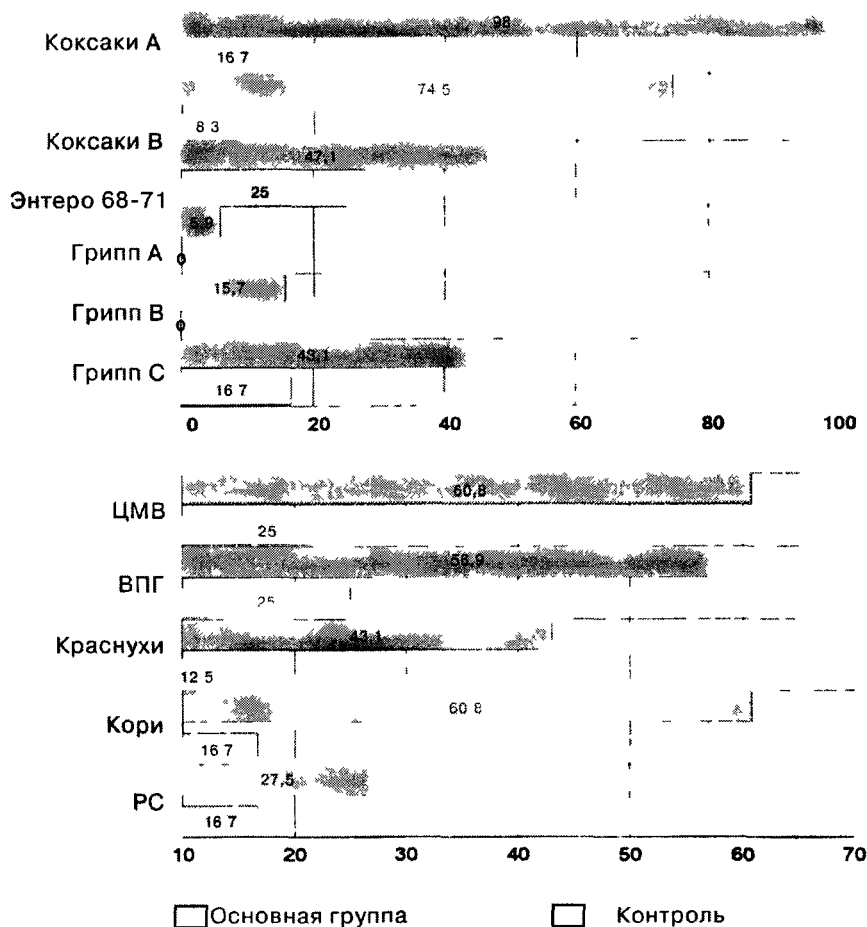


Рис. 11. Частота обнаружения различных вирусов у женщин с привычным невынашиванием беременности и у здоровых фертильных женщин (Ледина А В , 1996).

иммунодепрессивным действием (Shingu M., 1989). Таким образом, создается порочный круг — активация инфекции вызывает иммунодефицитное состояние, а снижение иммунитета, в свою очередь, способствует активации инфекции.

Среди персистирующих вирусных инфекций наибольшее значение имеют:

1. Герпес-вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, герпес-зостер).
2. Энтеровирусные инфекции (Коксаки А, В).
3. Вирус иммунодефицита человека.
4. Гепатит В, С.
5. Аденовирусы.

В наших исследованиях, проведенных совместно с НИИ педиатрии (Лазовская Л.С. и др.), при привычном невынашивании беременности выявлена персистенция вирусов (рис. 11.): Коксаки А — у 98% пациенток (в контроле 16,7%), Коксаки В — у 74,5% (в контроле 8,3%), энтеро-68-71 — у 47,1% (в контроле 25%), цитомегаловирус — у 60,8% (в контроле 25%), вирус простого герпеса — у 56,9%

(в контроле 25%), краснухи — у 43,1% (в контроле 12,5%), гриппа С — у 43,1% (в контроле 16,7%), кори — у 60,8% больных (в контроле 16,7%).

Практически нет пациенток с привычным невынашиванием, у которых не было бы персистенции нескольких вирусов. В этих условиях дело не столько в персистирующих вирусах, сколько в особенностях иммунной системы пациентки. Возможно в таких случаях превалирование одного из персистирующих вирусов, как это наблюдается при простом герпесе, и тогда может быть клиника обострения именно этой инфекции. Но, как правило, клиники при персистирующей вирусной инфекции нет. Изменения иммунных параметров вследствие персистенции вирусов могут вести вторично к активации бактериальной флоры, развитию аутоиммунных нарушений и т.д., и при прерывании беременности именно эти вторичные факторы принимают во внимание и расценивают как причину прерывания.

Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности

Внутриутробное инфицирование ЦМВ является наиболее частым среди других инфекций и встречается у 0,4—2,3% (в среднем у 1%) всех новорожденных (G.A.Nankervis et al., 1984; Pass K.F. et al., 1985; Stagno S. et al., 1985; Фарбер Н.А. и соавт., 1990), хотя этот показатель в значительной мере колеблется среди разных популяций.

Многие женщины приобретают или реактивируют ЦМВИ во время беременности, но только некоторые из них передают вирус своим плодам, с развитием острой или длительно текущей инфекции. Генерализованная ЦМВИ у плода почти всегда происходит в результате первичной инфекции у матери, которая, как правило, протекает асимптомно.

В настоящее время невозможна дифференциация повреждающего действия на плод персистенции вируса и/или его носительства от обострения латентно протекающей инфекции. Экскреция вируса не может служить достоверным показателем, поскольку выделение вируса со слюной продолжается неделями и месяцами после первичной инфекции, а в моче и цервикальном канале он может определяться через месяцы и даже годы (Фарбер Н.А. и соавт., 1990).

Врожденная Цитомегаловирусная инфекция новорожденного может вести к глухоте, задержке умственного развития и другим неврологическим нарушениям.

Неудивительно, что во многих странах проводятся программы по скринингу этой инфекции у беременных женщин с целью уменьшения последствий ее для плода. Частота женщин, имеющих антитела к ЦМВ, колеблется от 55 до 85%. Антитела к ЦМВ классов IgM, IgG не предотвращают реактивацию вирусов, но их наличие у беременной чрезвычайно важно для акушера. Наличие антител означает, что инфекция вторичная, а значит не очень опасная для плода.

Диагноз «первичная ЦМВ инфекция» чрезвычайно сложно поставить. Для этого нужно взять на учет всех женщин, у которых нет антител к ЦМВ, и проводить регулярные исследования хотя бы 1 раз в месяц, чтобы уловить момент, когда появляются антитела. Их появление и будет означать, что имело место инфицирование и пациентка из серонегативной стала серопозитивной на ЦМВ.

При первичной ЦМВ инфекции заболевает 30—40% новорожденных. Из них с симптомами заболевания рождается 10—15%, из их числа — 20—30% умирают. Из выживших инвалидизируется 90% и выздоравливают лишь 10%.

При вторичной инфекции или реактивации инфекции рождаются инфицированными 0,2—1% новорожденных. При вторичной инфекции дети не умирают, но в 5—10% случаев могут иметь неврологические последствия, здоровыми являются 90—95%. Если на момент рождения у ребенка нет симптомов инфекции, то 99% детей будут здоровы.

В таблице 2 приведены суммарные цифры данных американских исследователей (1996 г.) при ЦМВ инфекции (данные ВОЗ).

Таблица 2

**Исход беременности для новорожденного
при цитомегаловирусной инфекции**

Категории	Частота заболеваний
Живорожденные	100 000
Частота рождения детей с врожденной ЦМВ инфекцией (1%)	1000
Новорожденные с симптомами заболевания (10%), из них	100
умершие	20
с нарушением ЦНС	80
Бессимптомное инфицирование (90%), из них	900
с поздними проявлениями поражения ЦНС	135

Перинатальная инфекция может быть получена трансплацентарно от матери к плоду, или восходящим путем из инфицированной шейки матки через интактные оболочки. Наиболее опасна первичная инфекция в I и II триместрах беременности, хотя внутриутробная инфекция может быть и при реактивации, но протекает она с гораздо меньшими осложнениями для плода.

С целью выявления частоты персистирующей ЦМВИ нами проведено обследование 400 пациенток с привычным невынашиванием вне беременности (Дадалян Л.Г., 1994). Антитела IgG к ЦМВ выявлены у 88%, IgM у 8%, серонегативных было 9,2% пациенток. Методом определения вирусурии ЦМВ выявлен у 60,8%, в слизи цервикального канала выявлен ЦМВ у 57,5% женщин. Установлено, что на фоне вирусоносительства все пациентки имели нарушения в репродуктивной системе: неполноценная лютеиновая фаза вследствие гипофункции и гиперандрогении, хронические воспалительные заболевания гениталий, пороки развития матки, истмико-цервикальную недостаточность, аутоиммунные нарушения.

Несмотря на индивидуальную подготовку к беременности и тщательное наблюдение во время беременности, наиболее частым осложнением была угроза прерывания как в группе, где была реактивация ЦМВИ, так и в группе, где не была зафиксирована реактивация (не появились IgM-антитела и не было значительных колебаний титра антител класса IgG). Исход беременностей у пациенток с реактивацией был благополучным в 73% наблюдениях, а в группе без реактивации — в 89%. Неблагоприятные исходы были обусловлены в основном

нарушениями свертывающей системы крови в связи с аутоиммунными или аллоиммунными нарушениями. Среди новорожденных детей ни в одном случае не был подтвержден диагноз ЦМВИ (Дадалян Л.Г. и соавт., 1992).

Вирус простого герпеса у пациенток с привычным невынашиванием

Генитальный герпес относится к наиболее частым инфекциям человека. Большинство исследователей полагают, что истинная частота ВПГ у женщин не известна, так как высока доля бессимптомных форм и вирусоносительства. Особенностью этой инфекции является то, что антитела не предотвращают реакцию, также как и при ЦМВИ.

Среди пациенток с привычным невынашиванием 55% — бессимптомные носители вируса простого герпеса, 10% имеют периодические эпизоды реакции (характерные высыпания, зуд). По нашим данным, у пациенток с привычным невынашиванием при вирусоносительстве ВПГ как монокультура встречается редко. Чаще всего — в ассоциации с ЦМВИ и бактериями и в цервикальном канале, и в эндометрии.

Генитальный герпес у 66% женщин, среди тех у кого имеется частая реактивация, характеризуется атипичной формой заболевания. Клиническими критериями диагностики являются: стойкие выделения из половых путей, неподдающиеся обычно применяемой терапии; чувство изнурительного зуда; жжения; отека; дискомфорта во влагалище (т.н. вульводиния); рецидивирующие заболевания шейки матки — эктопии; лейкоплакии; тазовый ганглионеврит; кандиломы.

По данным Марченко Л.А. (1997), стойкие вульвовагиниты в 61% обусловлены сочетанием ВПГ и хламидиозом. Хронический эндометрит, обусловленный в том числе ВПГ, имеет следующие клинические проявления: перименструальные маточные кровотечения, вульводиния, меноррагии, бели, боли в низу живота, привычное невынашивание беременности или бесплодие. Оказалось, что как и при ЦМВИ, имеются нарушения общего иммунитета, которые проявляются в снижении суммарной популяции Т-лимфоцитов, уменьшении количества Т-хелперов и Т-супрессоров, повышении содержания естественных киллеров — признаки умеренно выраженного вторичного иммунодефицита. Причем оказалось, что при атипичной форме эти изменения более выражены, чем при типичной форме заболевания. Однако прогнозировать особенности течения генитального герпеса по данным оценки иммунного статуса периферической крови практически нельзя. При оценке местного иммунитета, при исследовании эндометрия в первую фазу менструального цикла получен целый ряд интересных данных о значительном увеличении цитотоксических клеток, иммуноглобулинов в эндометриальном секрете, которые могут быть маркерами тяжести хронического эндометрита с персистирующей вирусной инфекцией.

Для беременности большую опасность представляет первичный ВПГ, причем отмечено, что первичный ВПГ у беременных протекает нередко более тяжело, чем у небеременных.

Очень часто в процесс вовлекается шейка матки с образованием «эрозии» шейки матки. Если первичная инфекция наблюдается в первой половине бере-

менности, отмечена высокая частота выкидышей, а в **более** поздние сроки — преждевременные роды.

При поражении ребенка ВПГ возможен врожденный синдром, который проявляется микроцефалией, внутричерепными кальцификатами, хориоретинитом. Чаше всего ребенок инфицируется в процессе родов при наличии высыпаний в половых путях матери. Наличие антител у матери не предотвращает заболевания, но улучшает его исход, так же как при ЦМВИ (табл.3).

Таблица 3

Дифференциальная диагностика первичной ВПГ и рецидива ВПГ

Клиника	Первичная ВПГ	Рецидив ВПГ
Инкубационный период	2—10 дней	—
Продрома	—	1—2 дня
Региональная лимфаденопатия	+	—
Боли	+	—
Продолжительность вульводинии	15 дней	7 дней
Число высыпаний	много	немного
Поражение шейки матки	обычно	редко

В исследовании Марченко Л.А.(1997) у пациенток с привычным невынашиванием выявлена персистенция вируса простого герпеса в эндометрии.

Косвенным подтверждением вирусной этиологии хронического эндометрита были наши данные полученные в результате одновременного исследования эндометрия на содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона. Получена одинаковая частота хронического эндометрита при положительных и отрицательных посевах эндометрия. Выявлено повышение концентрации рецепторов эстрадиола $11,3 \pm 3,7$ (норма $3,5 \pm 0,5$) и прогестерона $18,8 \pm 3,4$ (норма $7,1 \pm 1,0$) при одновременном снижении содержания ядерной ДНК до $6,7 \pm 1,2$ (норма $17,8 \pm 2,6$) у большинства женщин с хроническим эндометритом. Причем у женщин с выраженным изменением рецепторного аппарата, с хроническим эндометритом морфологически частота выявления условно-патогенных микроорганизмов составила всего 28,6%. При хроническом эндометрите, но при нормальном содержании рецепторов эстрадиола и прогестерона бактериальная колонизация выявлена в 71,4 % наблюдений.

Коксаки-вирусная инфекция. Высокий риск вертикальной передачи энтеровирусов, преимущественно вирусов Коксаки, был установлен при наличии у матери самопроизвольных выкидышей, мертворождений и таких осложнений как угроза прерывания беременности. Это послужило основанием для гипотезы об этиологической связи привычного невынашивания с хронической формой Коксаки-вирусной инфекцией. Для многих, аутоиммунных заболеваний доказана этиологическая связь с Коксаки-вирусной инфекцией (ревматизм, миокардит, диабет).

Энтеровирусы — РНК содержащие, входят в семейство *Picornaviridae*. Род энтеровирусов представлен вирусами Коксаки А (24 типа), Коксаки В (6 типов).

ЕСНО (34 типа) последний энтеро-72 возбудитель гепатита А. Характерной биологической особенностью вирусов Коксаки является их патогенность относительно новорожденных. В эксперименте вирусы Коксаки вызывают тяжелые мозговые поражения паренхиматозных органов, с возрастом системный характер патологии утрачивается у животных.

У человека энтеровирусы вызывают полиомиелит, гриппоподобные заболевания, лихорадку с желудочно-кишечным синдромом, острый гломерулонефрит, пиелонефрит, но чаще всего они являются возбудителями скрытой инфекции без какой-то характерной клинической картины. Первая публикация о внутриутробной Коксаки В-вирусной инфекции появилась в 50-х годах (Kibrich S., Benirschke K., 1958).

В 1967 г. Ритовой В.В. и соавт. на основании вирусологических и серологических исследований была доказана возможность трансплацентарной передачи этих вирусов.

Внутриутробное заражение плодов при острой форме инфекции у матерей были описаны многими авторами. У детей отмечали поражение ЦНС, сердца, печени и поджелудочной железы. При остром заболевании в ранние сроки беременности энтеровирусы вызывают гибель эмбриона или плода, самопроизвольный выкидыш, недоношенность. Высокий риск врожденной энтеровирусной инфекции определяется не острым энтеровирусным заболеванием, а наличием у женщины персистентной формы энтеровирусной инфекции. Работы НИИ педиатрии профессора Лозовской Л.С. и ее учеников, наша совместная работа с этой лабораторией (Ледина А.В., 1996), убедительно показали связь хронической энтеровирусной инфекции, возможность вертикальной передачи плоду. Основным звеном патогенеза врожденной вирусной инфекции считают тканевую гипоксию, показана связь энтеровирусов с развитием аутоиммунных заболеваний; с гемостазиологическими изменениями: циркулирующие иммунные комплексы, присутствующие в кровотоке длительное время, вызывают изменения в сосудах, в том числе в плаценте.

Бактериальная инфекция

Помимо вирусной инфекции в прерывании беременности играет существенную роль бактериальная инфекция и ассоциации бактериально-вирусные.

В последние годы появились работы, в которых показана роль нарушений нормальной микрофлоры генитального тракта в преждевременном прерывании беременности. При спорадическом прерывании инфекция является ведущей причиной потерь, особенно во II и III триместрах беременности. Хориоамнионит обычно является результатом восходящей инфекции, что более характерно для II триместра беременности. Инфекция может прямо поражать плод, а возможно за счет активации провоспалительных цитокинов, имеющих цитотоксический эффект. Потеря беременности может быть связана с гипертермией, повышенным уровнем простагландинов, с преждевременным разрывом плодного пузыря за счет микробных протеаз и т.д. (Dudley и соавт. 1996).

Что касается привычного невынашивания, то роль инфекции вызывает много дискуссионных вопросов и многие полагают, что инфекция в привычном невынашивании такой роли как в спорадическом не играет (Hill J., 1999). Тем не менее в последние годы много работ свидетельствуют о важной роли инфекции и в привычном прерывании беременности.

Бактериальный вагиноз находят практически у половины женщин с привычным невынашиванием инфекционного генеза (Земляная А.А., 1993; Коршунова О.В. 2000; Lamont R., 1994; Cauci M. и соавт., 1995).

Хламидийная инфекция по данным многих исследователей (Kira E. и соавт., 1994; Мещерякова А.В., 2000), найдена у 57,1% и 51,6% соответственно у

женщин с невынашиванием беременности. Авторы предлагают скрининговое обследование женщин, планирующих беременность, на наличие хламидий. Рае и соавт. (1994) не находят увеличения частоты инфицирования среди женщин с привычным невынашиванием. По данным других авторов, действие хламидий осуществляется через воспалительные цитокины (Ault K. и соавт., 1996). Тем не менее, большинство исследователей считают, что хламидийная инфекция чаще характерна для пациенток с бесплодием, а не с невынашиванием (Бурменская О.В., 1999).

Стрептококк группы В по данным многих авторов, часто связан с задержкой развития плода (Dudley D. и соавт. 1996), периодически определяется в посевах из шейки матки у 15—40% беременных. При инфицировании возможно преждевременное излитие вод, преждевременные роды, хориоамнионит, бактериальный послеродовый эндометрит. Заболевания новорожденных встречаются у 1—2% инфицированных матерей. У новорожденного, особенно недоношенного, возникают заболевания обусловленные стрептококком группы В — пневмония, менингит, сепсис, протекающие очень тяжело (Zangwill K., и соавт., 1990).

По мнению большинства исследователей, для невынашивания беременности характерна не моноинфекция, а сочетанная урогенитальная инфекция, которая часто протекает в субклинической форме, что затрудняет ее выявление.

Для уточнения роли условно-патогенных микроорганизмов в генезе невынашивания нами, совместно с лабораторией микробиологии (профессор Анкирская А.С.), осуществлен широкий спектр видовой идентификации микроорганизмов (представители условно-патогенных видов сапрофитов, патогенов) микроценоза влагалища, шейки матки и в эндометрии вне беременности у трех групп женщин: при привычном невынашивании явно инфекционного генеза (хориоамнионит, эндометрит, инфицированный плод), при неразвивающейся беременности без явных признаков инфекции и у здоровых фертильных женщин (Демидова Е.М., 1993; Земляная А.А., 1993).

Микробиологические исследования ленточных соскобов эндометрия у женщин трех групп показали, что бессимптомная персистенция микроорганизмов в эндометрии обнаружена у 67,7% женщин с инфекционным генезом невынашивания, у 20% женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе и не обнаружена в контроле. Более 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы были обнаружены в эндометрии. Всего выделено 129 штаммов, в том числе облигатные анаэробы составили 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы — 31,8% (преобладали генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы — 6,8% (стрептококки группы Д, В, эпидермальный стафилококк). Только у 7 женщин выделены монокультуры, у остальных обнаружены ассоциации 2—6 видов микроорганизмов. При количественной оценке роста микроорганизмов показано, что массивное обсеменение (10^3 — 10^5 КОЕ/мл) эндометрия имело место только у 6 из 50 женщин с положительными результатами посева эндометрия. У всех этих женщин высевались аэробно-анаэробные ассоциации и микоплазмы с преобладанием колиформных бактерий или стрептококков группы Д. Эти пациентки имели наиболее отягощенный анамнез по количеству самопроизвольных выкидышей. У остальных женщин количество микрофлоры в эндометрии находилось в пределах 10^2 — 5×10^2 КОЕ/мл гомогената эндометрия.

В нашем исследовании определена четкая связь присутствия микроорганизмов в эндометрии с морфологическими изменениями в структуре эндомет-

рия. Гистологическую верификацию диагноза «хронический эндометрит» проводили при выявлении в строме эндометрия, полученного в I фазу менструального цикла, инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток, а также гистцитов и нейтрофилов, что согласуется с данными литературы. Гистологические признаки хронического воспалительного процесса установлены у 73,1% обследованных женщин основной группы и у 30,8% женщин сравнительной группы и не выявлены у женщин контрольной группы.

При сопоставлении результатов параллельного гистологического и микробиологического исследования эндометрия, полученного в I фазу менструального цикла, установлено, что в случаях выделения микроорганизмов из эндометрия гистологические признаки воспаления обнаружены в 86,7% случаев. В то же время при гистологическом диагнозе хронического эндометрита стерильные посевы эндометрия были у 31,6% женщин. С нашей точки зрения, эти результаты свидетельствуют, с одной стороны, о ведущей роли условно-патогенных микроорганизмов в персистенции воспалительного процесса в эндометрии, а с другой — о неполном выявлении нами возбудителей хронического эндометрита, в первую очередь, по-видимому, за счет вирусной и хламидийной этиологии, так как примерно 1/3 верифицированных гистологических диагнозов хронического эндометрита не были подтверждены выделением возбудителя.

Кроме того, было установлено, что при персистенции микроорганизмов в эндометрии у 70% женщин обнаружены проявления дисбиоза в составе микроценоза влагалища. В то же время в группе женщин со стерильными посевами эндометрия у подавляющего большинства пациенток (73,3%) состав влагалищного микроценоза отвечал критериям нормы.

Дисбиотические проявления в микроценозе влагалища заключались в резком снижении количества лактофлоры, преобладании микроорганизмов типа гарднерелл, бактероидов, фузобактерий, вибрионов, т.е., в этой группе женщин в микрофлоре влагалища преобладал облигатно-анаэробный компонент, тогда как в группе женщин со стерильными посевами эндометрия ведущим компонентом в составе влагалищного микроценоза были лактобактерии.

Что касается микрофлоры цервикального канала, то стерильные посевы отделяемого были относительно редки в обеих группах (у 8% и 37,8% женщин основной и сравнительной группы, однако статистически значимо реже в основной группе женщин). В тех случаях, где был обнаружен рост микроорганизмов в цервикальной слизи у женщин основной группы значительно чаще встречались ассоциации нескольких бактериальных видов. Такие ведущие возбудители гнойно-воспалительных процессов как эшерихии, энтерококки, генитальные микоплазмы и облигатные анаэробы (бактероиды, пептострептококки) встречались в 4 раза чаще в цервикальном канале женщин с персистенцией микроорганизмов в эндометрии. Гарднереллы, мобилункус, клостридии были обнаружены в цервикальном канале только у пациенток с персистенцией микроорганизмов в эндометрии.

Полученные нами результаты позволяют присоединиться к мнению исследователей, которые считают, что «неспецифический кольпит» и/или «цервицит» не являются заболеваниями, имеющими моновозбудителя. Наши исследования подтверждают правомочность термина «бактериальный вагиноз», который включает патологию, выявляемую микробиологически, как состояние вагинального

дисбиоза, но не всегда проявляющуюся клинически. Так, среди наших пациенток клинические проявления кольпита имели место у 32,3% женщин с воспалительным генезом невынашивания беременности, у 10% женщин с неразвивающимися беременностями в анамнезе. В то же время микробиологическими методами (микроскопия вагинальных мазков) проявления «вагиноза» выявлены у 56,9% женщин I группы и у 33,3% женщин с неразвивающейся беременностью.

Следовательно, можно полагать, что развитие дисбиотических процессов в микроценозе нижнего отдела полового тракта является ведущим патогенетическим звеном в механизме восходящего инфицирования эндометрия, особенно у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Учитывая, что состав вагинального микроценоза является гормонально зависимым состоянием, снижение уровня вагинальной колонизационной резистентности может быть связано с гормональной недостаточностью, которая имела место у большинства наших пациенток.

Исследования последних лет показали, что на фоне хронического эндометрита происходит изменение локального иммунитета. Если в эндометрии здоровых женщин вне беременности В-, Т-, NK-клетки, макрофаги представлены в незначительном количестве, то при хроническом эндометрите происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления на локальном уровне. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, в резком возрастании титров IgM, IgA, IgG (Попова Т.В., 1990; Lachapelle M и соавт., 1996). Активация локальных иммунных реакций может приводить к нарушению процессов плацентации, инвазии и развития хориона и, в конечном итоге, к прерыванию беременности в случае ее наступления на фоне хронического эндометрита.

Персистируя длительное время, вирусно-бактериальная инфекция может приводить к изменению антигенной структуры инфицированных клеток за счет собственно инфицированных антигенов включаемых в структуру поверхностных мембран, так и образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом. При этом развивается иммунный ответ на гетерогенизированные аутоантигены приводящий к появлению аутоантител, который, с одной стороны, оказывает разрушающее действие на клетки собственного организма, но, с другой стороны, является защитной реакцией, направленной на сохранение гомеостаза (Ройт А., 1991; Семенов Б.Ф. и соавт., 1993).

Аутоиммунные реакции, вирусно-бактериальная колонизация эндометрия относится к наиболее частым этиологическим факторам, вызывающим развитие хронической формы ДВС-синдрома (Kolodie, 1989).

В случае наступления беременности аутоиммунные реакции и активация инфекции могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникновению локальных микротромбозов в области плацентации с образованием инфарктов с последующей отслойкой плаценты.

Таким образом, хроническая смешанная вирусно-бактериальная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием, персистируя длительное время в организме и оставаясь при этом бессимптомной, приводит к активации системы гемостаза и иммунитета на локальном уровне, которые непосредственно участвуют в процессах гибели и отторжения плодного яйца (Демидова Е.М., 1993, Kolodie L., 1989).

В условиях хронического эндометрита в течение гестационного процесса иммунная система, эволюционно детерминированная для распознавания и элиминации чужеродных антигенов, может служить причиной неадекватного ответа организма матери на развитие беременности.

Исследования последних лет показали, что у более чем 60% женщин с привычным невынашиванием клетки крови (лимфокины и моноциты) после инкубации с трофобластическими клетками *in vitro* вырабатывают растворимые факторы, которые оказывают токсическое действие на процессы развития эмбриона и трофобласта (Hill J. и соавт., 1995). У женщин с ненарушенной репродуктивной функцией и у кого выкидыши были обусловлены генетическими или анатомическими причинами, этот феномен не выявляется. При биохимическом исследовании было выявлено, что эмбриотоксические свойства принадлежат цитокинам, продуцируемым CD4+ клетками 1 типа (Th1) и, в частности, интерферону.

Система интерферона сформировалась в филогенезе одновременно с иммунной, однако она отличается от последней. Если иммунная система направлена на сохранение постоянства белковой среды организма, ее функция — распознавание и уничтожение проникших в организм чужеродных субстратов, в том числе, вирусов, бактерий, то интерферон защищает организм от распространения чужеродной генетической информации и собственный генетический материал от разрушающих воздействий. В отличие от системы иммунитета система интерферона не имеет специализированных органов и клеток. Она существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть инфицирована и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации, включая вирусные нуклеиновые кислоты (Ершов Ф.И., 1996).

В зависимости от источника продукции интерфероны подразделяются на I тип — неиммунный (сюда относят α -ИФН и β -ИФН). Этот тип интерферона продуцируется всеми ядерными клетками в том числе и неиммунокомпетентными; II тип — иммунный — γ -ИФН — продукция его является функцией иммунокомпетентных клеток и реализуется в процессе иммунного ответа (Baron S. и соавт., 1994).

Для каждого типа интерферона существует свой ген. Гены ИФН локализованы на 21-й и 5-й хромосомах (Balkwill F., 1986). В норме они находятся в репрессированном состоянии и для их активации необходима индукция. Секретируемый в результате индукции ИФН, выделяется клетками в кровь или окружающую межклеточную жидкость. Первоначально считалось, что основная биологическая роль интерферона сводится к его способности создавать состояние невосприимчивости к вирусной инфекции. К настоящему времени установлено, что действие интерферонов намного шире. Они активируют клеточный иммунитет путем усиления цитотоксичности естественных киллеров, фагоцитоза, антигенпрезентации и экспрессии антигенов гистосовместимости, активации моноцитов и макрофагов и др. Противовирусный эффект интерферона связан с индукцией им внутри клетки синтеза двух ферментов — протеинкиназы и 2'—5' олигоаденилатсинтетазы. Эти два фермента ответственны за наведение и поддержание состояния невосприимчивости к вирусной инфекции.

Система интерферона хотя и не препятствует проникновению вирусной частицы в организм, но резко ограничивает ее распространение. При этом существенный вклад в реализацию антивирусного действия ИФН могут вносить антипролиферативные и иммуномодулирующие действия ИФН. Система ИФН

может блокировать пролиферацию вирус-инфицированных клеток и одновременно настроить практически все звенья иммунитета на элиминацию **возбудителя**. Этим самым осуществляется связь взаимодействия системы иммунитета и системы интерферона. При этом интерферон составляет «первую линию обороны» против вируса, чуть позже подключается иммунитет. В зависимости от дозы ИФН влияет на продукцию антител В-клетками. Процесс антителообразования регулируется Т-хелперами. Т-хелперы в зависимости от экспрессируемых на них антигенов главного комплекса гистосовместимости делятся на два подтипа Th1 и Th2. Цитокины Th1, куда относится γ -ИФН, **подавляет** антителообразование. Все типы интерферонов стимулируют практически все функции макрофагов и способствуют функциональной активности НК-клеток, которые осуществляют неспецифический и антиген-зависимый лизис вирус-инфицированных клеток (Imanishi J., 1994).

В процессе физиологической беременности происходит сложная перестройка системы интерферона, зависящая от срока беременности. В I триместре ряд авторов отмечает активацию интерферонгенеза с последующим его снижением во II и III триместрах (Щелкалина Л.А., 1977). Во время беременности интерферон продуцируется не только клетками крови матери, но и клетками и тканями плодового происхождения. По своим физическим и биологическим свойствам трофобластический интерферон относится к ИФН- α и определяется в крови матери и плода. В I триместре трофобласт продуцирует интерферон в 5—6 раз больше, чем в III триместре (Aboagye-Mathiesen G. и соавт., 1993). Под действием вирусов трофобласт выделяет смесь интерферонов.

Одна из функций ИФН во время беременности — предотвращать трансплацентарное распространение вирусной инфекции. При вирусной инфекции содержание ИФН возрастает как в крови матери, так и в крови плода (Zdravkovic M. и соавт., 1997).

Другой патогенетический механизм противовирусной активности ИФН трофобласта связан с его способностью индуцировать экспрессию на трофобласте антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости (Hager H. и соавт., 1994). Это приводит к усилению активности клеток, участвующих во взаимодействии с вирусами: цитотоксические Т-клетки, макрофаги, НК и тем, самым, к активации локальных воспалительных изменений, посредством которых предотвращается распространение вирусной инфекции от матери к плоду. Однако чрезмерная активация воспалительных цитокинов, включая интерфероны, большой дозой инфекции может приводить к развитию иммунных реакций, направленных на элиминацию возбудителя с одновременным нарушением нормального развития и функции трофобласта, плаценты (Baron S. и соавт. 1991).

В последнее время ИФН- γ рассматривают в качестве цитотоксического фактора у женщин с привычным невынашиванием. Известно, что в норме интерфероновый статус характеризуется низким содержанием в сыворотке (>4 Е/мл) и выраженной способностью лейкоцитов и лимфоцитов продуцировать эти белки в ответ на индукторы. В условиях нормы все типы ИФН синтезируются в определенной пропорциональной зависимости. Диспропорция продукции различных типов ИФН может приводить к развитию патологического процесса. Острые вирусные инфекции приводят к резкому увеличению уровня сывороточного интерферона одновременно с этим происходит активация интерферонзависимых внутриклеточных противовирусных механизмов. При первичном эпизоде **генитального герпеса** скорость вклю-

чения системы ИФН в противовирусной защите недостаточно высока, чтобы затормозить распространение вируса. Это, по-видимому, может явиться одной из причин хронизации этого заболевания (Taylor J. и соавт. 1994).

При рецидивирующих вирусных инфекциях наблюдается подавление процессов интерфероногенеза, это выражается в фоновых показателях сывороточного ИФН в сочетании с резкоподавленной способностью лимфоцитов и лейкоцитов продуцировать α -, β - и γ -ИФН. Такое состояние системы интерферона называют **интерферондефицитным**.

При смешанной хронической вирусной инфекции ИФН-статус характеризуется практически полным отсутствием γ -ИФН продуцирующей способности лейкоцитов (Ершов Ф.И. и соавт. 1996).

При аутоиммунных нарушениях состояние системы иммунитета и интерферона наиболее часто характеризуется наличием обратных корреляционных связей: при нормальном или даже повышенном уровне, функционирования иммунной системы, отмечается угнетение интерферонгенеза.

Таким образом, и для аутоиммунных патологий и для хронических заболеваний вирусной природы характерно глубокое подавление интерферонгенеза — интерферондефицитное состояние. Разница между ними заключается только в противоположной динамике со стороны сывороточного ИФН: при аутоиммунных состояниях последний повышен, при хронических смешанных вирусных инфекциях — остается в пределах фоновых значений.

Степень подавления продукции ИФН указывает на тяжесть хронического процесса, и необходимость адекватной терапии с учетом выявленных изменений параметров ИФН-статуса (Борисова А.В., 1998).

Как уже было сказано выше Т-хелперы подразделяются на два типа в зависимости от экспрессируемых антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также от вида секретируемых цитокинов: Th1 и Th2. Th1 клетки выделяют il -2, TNF- ρ , ИФН- γ , которые стимулируют процессы клеточного иммунитета. Клетки Th2 выделяют il -4, il -5, il -10, которые тормозят реакции клеточного иммунитета и способствуют индукции синтеза антител. При нормально развивающейся беременности, начиная с ранних сроков, в крови из цитокинов преобладают цитокины Th2 — **регуляторные**. Они выделяются фетоплацентарным комплексом на протяжении всех трех триместров и определяются одновременно и в децидуальной ткани и в клетках плаценты. Th1 цитокины (ИФН- γ и il -2) синтезируются в незначительных количествах по сравнению с количеством цитокинов в I триместре и едва определяются во II и III триместрах. Цитокины Th1 и Th2 находятся в антагонистических отношениях. Это объясняет наличие высокого уровня Th2 при нормальной беременности. Полагают, что Th2 цитокины блокируют реакции клеточного иммунитета, способствуют развитию и инвазии трофобласта, а также стимулируют **стероидогенез (прогестерон, ХГ)**. Одновременное наличие небольших количеств γ -ИФН необходимо для ограничения инвазии трофобласта (Yamada H. и соавт., 1994).

При клинической угрозе прерывания беременности цитокиновый профиль меняется в сторону преобладания γ -ИФН и il -2, с минимальным содержанием il -4 и il -10 (Christiansen O. и соавт., 1996). Большинство Т-хелперов в эндометрии женщин с привычным невынашиванием относится к Th1 типу. Такой вариант цитокинового ответа сопровождается продукцией il -2, γ -ИФН, и этот ответ не зависит от возраста, количества предшествующих беременностей (Piccini M. и соавт., 1996).

Рис. 12. Провоспалительные и регуляторные цитокины у беременных в I триместре (Тетруашвили Н.К., 2000).

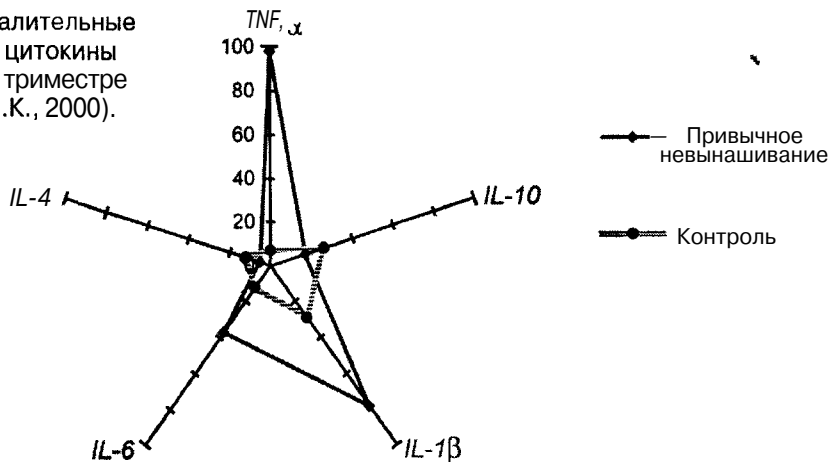
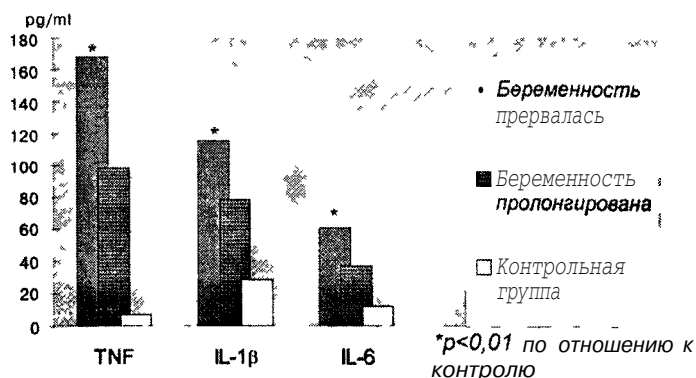


Рис. 13. Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов у беременных с привычным невынашиванием, сохранивших и не сохранивших беременность, и в контроле (Тетруашвили Н.К., 2000).



Провоспалительные цитокины активируют цитотоксические свойства NK-клеток и фагоцитарную активность макрофагов, которые находятся в повышенном количестве в эндометрии и децидуальной ткани у пациентов с хроническим эндометритом и могут оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт (Hill J. и соавт., 1995). Известно, что Th1 цитокины тормозят синтез ХГ (Yamada H. и соавт., 1994). В сумме, процессы, которые индуцируют провоспалительные цитокины, тормозят и, в конечном итоге, могут остановить развитие беременности на ранних ее этапах участвуя, тем самым, в патогенезе привычного невынашивания.

Проведенные нами исследования (Тетруашвили Н.К. 2000) уровней цитокинов Th-1 типа — γ -ИФН, $il-1\beta$ и их естественных антагонистов, синтезируемых Th-2 — $il-4$ и $il-10$, в том числе цитокинов макрофагально-моноцитарного происхождения — TNF α , принимающего участие в острофазном воспалительном ответе, показали, что у беременных в I триместре с привычным невынашиванием в анамнезе, при угрозе прерывания с явлениями отслойки ветвистого хориона имело место преобладание провоспалительных цитокинов — TNF α , γ -ИФН, $il-1\beta$, $il-6$ над регуляторными цитокинами — $il-4$ и $il-10$ (рис. 12). Во всех случаях неразвивающейся или прервавшейся беременности в I триместре уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке превышал среднее значение в группе исследования и достоверно отличался от контроля (рис. 13).

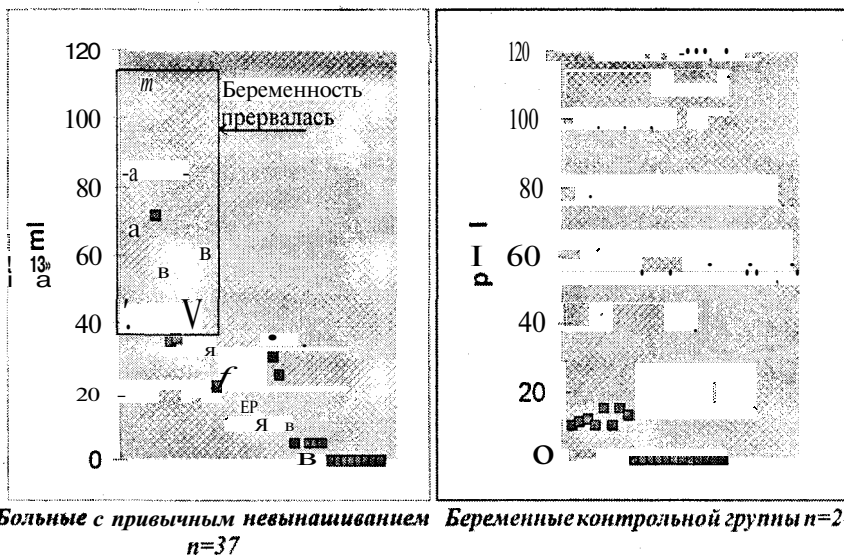


Рис. 14. Сывороточные уровни IL-6 у больных с привычным невынашиванием и беременных контрольной группы (Тетрашвили Н.К., 2000).

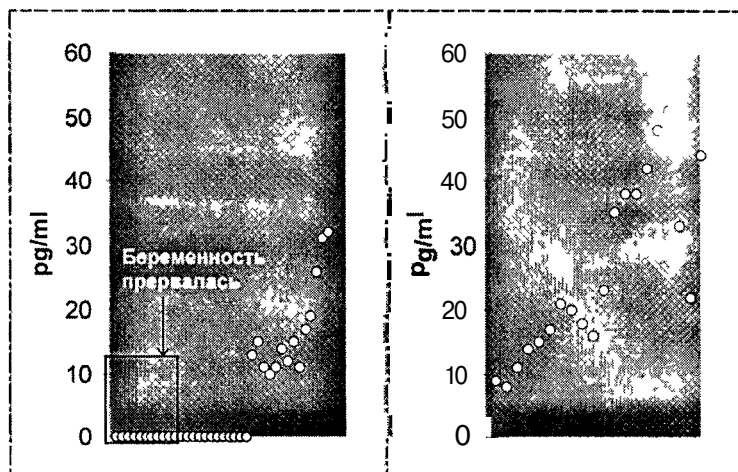
Особенно чувствительным был уровень TNF α , среднее значение которого у женщин с прервавшейся беременностью более чем в 20 раз превышали показатели в контрольной группе ($168,2 \pm 14,1$ pg/ml и $6,9 \pm 0,7$ pg/ml соответственно) и в 1,7 раз превышал и среднее значение у женщин, беременность у которых удалось сохранить ($98,5 \pm 9,3$ pg/ml); средние значения γ -ИФН у женщин, беременность которых прервалась ($2,7 \pm 0,2$ pg/ml), почти в 2 раза превышали аналогичные показатели в группе с сохранившейся беременностью ($1,5 \pm 0,1$ pg/ml) и достоверно отличались от показателей здоровых беременных, где интерферон был близок к следовым значениям ($0,14 \pm 0,02$ pg/ml). Содержание il-1(3 в сыворотке у женщин с неразвивающейся беременностью превышало значение в контрольной группе в 4 раза ($115,5 \pm 3,9$ pg/ml и $28,3 \pm 3,1$ pg/ml), il-6 в 5 раз ($60,7 \pm 7,5$ pg/ml и $12,0 \pm 0,8$ pg/ml соответственно — $p < 0,001$) (рис. 14).

В сыворотках беременных с неразвивающейся беременностью регуляторный цитокин il-10 не определялся (рис. 15), а при физиологической беременности его уровень был в среднем $26,2 \pm 3,1$ pg/ml. Уровень il-4 у здоровых беременных был достоверно выше, чем у беременных с привычным невынашиванием, сохранивших беременность ($12,3 \pm 0,56$ pg/ml и $4,62 \pm 0,77$ pg/ml соответственно) и не определялся в сыворотке женщин, потерявших беременность.

Напротив, провоспалительные цитокины при физиологически протекающей беременности практически не определялись или были следовые значения.

У всех женщин потерявших беременность было выявлено вирусоносительство, условно патогенные микроорганизмы, у 18,1% хламидии + вирусы, у 18,0% — уреоплазма + вирусы.

При морфологическом исследовании во всех наблюдениях выявлены признаки хронического воспалительного процесса. Аналогичные изменения получены нами при угрозе прерывания с явлениями хориоамнионита во II триместре



Больные с привычным невынашиванием Беременные контрольной группы $n=20$
 $n=37$

Рис. 15. Сывороточные уровни IL-10 (регуляторный цитокин) у больных с привычным невынашиванием и беременных контрольной группы (Тетруашвили Н.К., 2000)

беременности. Чрезвычайно высокий уровень провоспалительных цитокинов и низкие, почти следовые значения регуляторных цитокинов (рис. 16).

По нашим данным, создается впечатление, что уровни провоспалительных цитокинов в III триместре у беременных с привычным невынашиванием могут быть маркерами преждевременных родов. У всех беременных после выявления высокого уровня провоспалительных цитокинов через 2—5 недель произошли преждевременные роды. При нормальных уровнях цитокинов в эти же сроки беременности — все роды были своевременными (рис. 17).

Средние уровни TNF α среди женщин с преждевременными родами превосходили уровни беременных, доносивших до срока, почти в 9 раз ($82,7 \pm 3,3$ pg/ml по сравнению с $9,3 \pm 0,6$ pg/ml); γ -ИФН в 10 раз ($1,9 \pm 0,03$ pg/ml и $0,18 \pm 0,02$ pg/ml); IL-1 β почти в 6 раз ($72,5 \pm 3,6$ pg/ml по сравнению с $12,5 \pm 1,2$); IL-6 в 5,3 раза ($81,4 \pm 2,7$ pg/ml и $15,8 \pm 1,9$ pg/ml) соответственно ($p < 0,01$).

В случае других осложнений III триместра (нефропатия, синдром задержки внутриут-

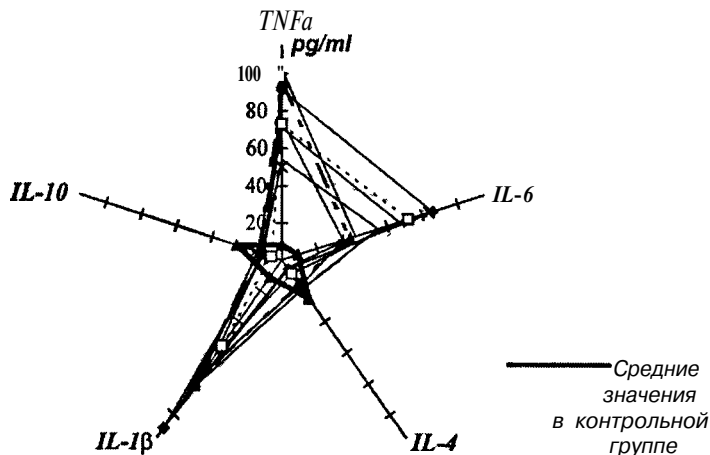
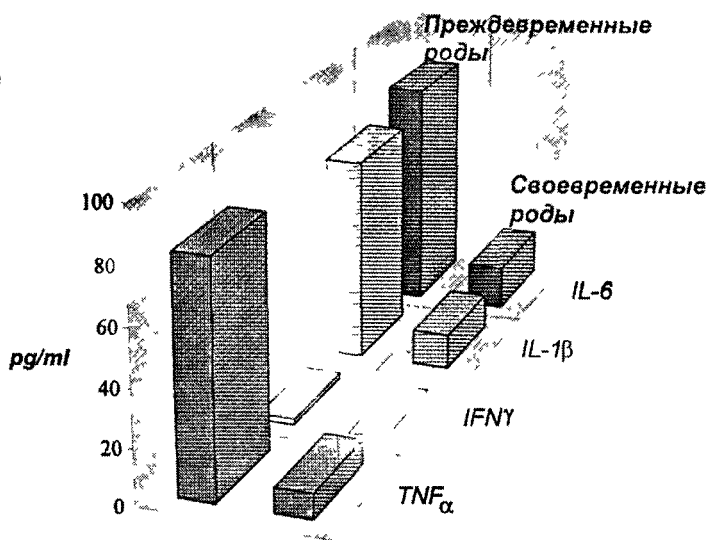


Рис. 16 Сывороточные уровни цитокинов у больных с хориоамнионитом во II триместре беременности (Тетруашвили Н.К., 2000).

Рис. 17. Сывороточные уровни цитокинов у беременных в III триместре с последующим развитием преждевременных и своевременных родов (Тетрашвили Н.К., 2000).



робного развития) не отмечено достоверно значимых изменений уровней провоспалительных цитокинов. По-видимому, сывороточные уровни провоспалительных цитокинов повышаются при тяжелых поражениях плода, обусловленных инфекционным процессом, когда дальнейшее пролонгирование беременности невозможно.

Чрезвычайно интересным и прогностически значимым оказался показатель *il-6* в слизи цервикального канала (рис. 18 и 19). Цитокин *il-6* продуцируется децидуальными клетками и амниотическими оболочками и является маркером внутриутробного инфицирования.

Нам не удалось установить зависимость между выявляемостью в цервикальном канале тех или иных микроорганизмов и повышением уровней цитокинов. У всех беременных с привычным невынашиванием процент персистенции микробных агентов был очень высок. После терапии уровень обсеменения снизился, но даже у тех, у кого микроорганизмы или вирусы не определялись, продолжали регистрироваться повышенные уровни провоспалительных цитокинов. Вероятно, не всегда представляется возможным судить о выраженности внутриутробной инфекции по результатам исследования микрофлоры цервикального канала, и напротив, персистенция в цервикальном канале вирусов не означает наличие внутриутробной инфекции.

У пациенток с привычным невынашиванием при отсутствии инфекции у плода, но при других осложнениях беременности (задержка развития плода, активность синдрома ДВС) этот показатель был в пределах нормы, а при хронической гипоксии был достаточно высоким. По-видимому, хроническая гипоксия сопровождается внутриутробной инфекцией, либо наоборот — внутриутробная инфекция сопровождается развитием хронической гипоксии.

Течение периода новорожденное™ у детей, матери которых имели высокий уровень провоспалительных цитокинов в периферической крови и *il-6* в слизи цервикального канала было у всех осложнено наличием внутриутробной пневмонии.

Так, по нашим данным, уровень *il-6* в слизи цервикального канала был $500,2 \pm 25,1$ pg/ml при наличии внутриутробной пневмонии по сравнению с беременными, у которых дети были здоровы, — $169,7 \pm 11,2$ pg/ml. Средний уровень

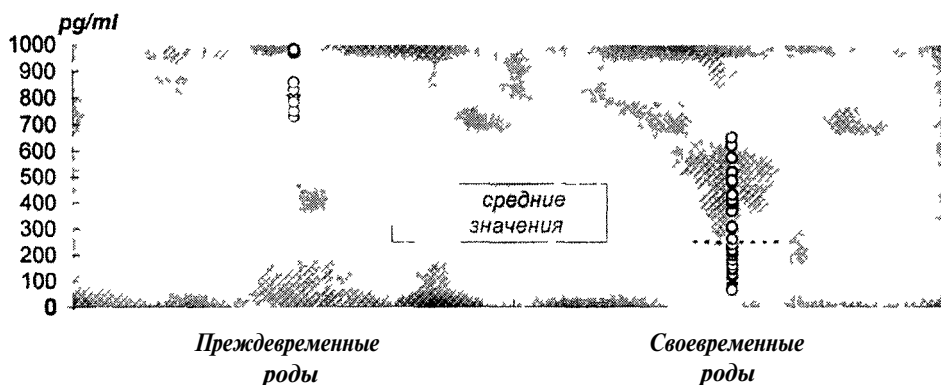


Рис 18 Уровни IL-6 в содержимом цервикального канала у беременных с последующим развитием преждевременных и своевременных родов (Тетрашвили Н К., 2000).

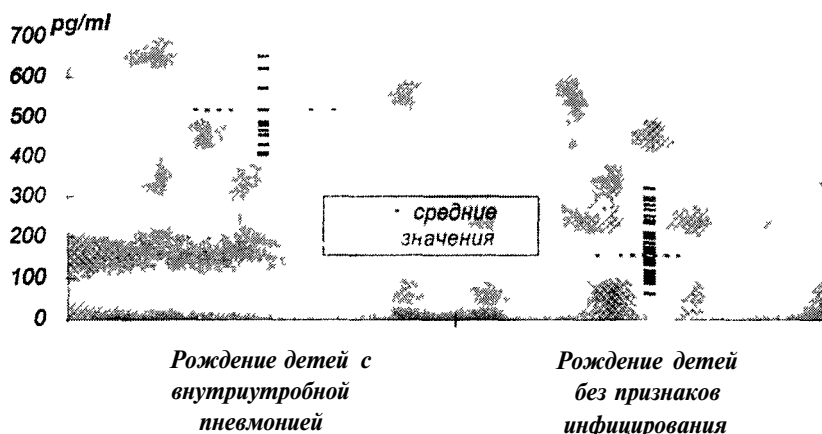


Рис 19 Прогностическая значимость определения IL-6 в цервикальном канале в III триместре беременности, как маркера внутриутробного инфицирования плода (Тетрашвили Н К., 2000)

γ -ИФН ($658,4 \pm 25,8$ pg/ml) у беременных с внутриутробным инфицированием плода достоверно превышал аналогичный показатель у женщин с привычным невынашиванием, но родивших детей без инфекционного поражения — ($389,2 \pm 34,1$ pg/ml); по отношению к $TNF\alpha$ данные составили $433,8 \pm 27,2$ pg/ml в противоположность $324,1 \pm 25,3$ pg/ml ($p < 0,05$).

Нами установлена прямая корреляционная связь между нарастанием соотношения γ -ИФН/il-4 ($r=0,90$) и $TNF\alpha$ /il-4 ($r=0,77$) и длительностью лечения новорожденных от внутриутробной пневмонии, что также указывает на выраженность инфекционных процессов на последних неделях беременности у женщин, дети которых были с проявлениями инфекции.

Частота развития гнойно-воспалительных осложнений, несмотря на применение антибактериальной терапии, наблюдалась у 66,1% женщин с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, а у 13,6% из них в связи с тяжелым

течением эндометрита возникла необходимость вакуум-аспирации содержимого полости матки, антибиотиков широкого спектра действия, детоксикационной и десенсибилизирующей терапии.

В ходе проведенных исследований было получено 2 ложноположительных результата при определении $il-6$ в слизи цервикального канала у женщин с наличием цервицита, при отсутствии в дальнейшем инфекционных осложнений у матери и новорожденного. По-видимому, источником цитокинов в этих наблюдениях были клетки цервикального канала, а не амниотические оболочки и **децидуальная** ткань.

По-видимому, для более точной диагностики необходима комплексная оценка цитокинов в периферической крови для выяснения их уровней в системной циркуляции.

Данные проведенного гистологического исследования плацент родильниц свидетельствуют о взаимосвязи между 5—10 кратным повышением уровней $TNF\alpha$, γ -ИФН, $il-1\beta$, $il-6$ в периферической крови, содержанием $il-6$ свыше 250,0 pg/ml в слизи цервикального канала с выраженностью дистрофических нарушений в плацентах, сопровождающихся слабым развитием компенсаторно-приспособительных механизмов.

Таким образом, **персистентная форма вирусно-бактериальной инфекции**, особенности состояния иммунной системы, системы интерферона и уровни провоспалительных цитокинов свидетельствуют о значительной роли инфекции не только в спорадическом, но и в привычном невынашивании беременности.

Иммунологические аспекты невынашивания беременности

В течение нескольких десятилетий с возникновением новых методических возможностей в иммунологии, проблеме иммунологических взаимоотношений мать-плод уделяется самое пристальное внимание. В литературе обсуждались многочисленные теории иммунологической толерантности при беременности, но этот вопрос окончательно не решен. Не останавливаясь на этом, чрезвычайно важном аспекте беременности, попробуем суммировать данные литературы и наши собственные относительно иммунологических аспектов невынашивания беременности.

Среди иммунологических аспектов различают аутоиммунные и аллоиммунные.

Аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично, либо от реакции материнского организма на аутоантигены, либо от идентичности антигенов, на которые у матери возникли аутоантигены. Примером таких аутоиммунных взаимодействий является транзиторная тромбоцитопения новорожденных, диффузно-токсический зоб, миастения, системная красная волчанка и другие аутоиммунные заболевания и состояния, при которых неблагоприятный акушерский анамнез на много лет предшествует развитию клиники аутоиммунного заболевания. Примером такого аутоиммунного состояния является антифосфолипидный синдром, при котором в крови определяются антитела к фосфолипидам (АФА), препятствующие фосфолипид-зависимой коагуляции, без угнетения активности специфических коагуляционных факторов. Патогенетическое действие АФА связано с развитием повторных, тромбозомболических состояний.

Примером аллоиммунных воздействий могут служить гемолитическая болезнь новорожденных в связи с Rh- или ABO-сенсibilизацией, или с сенсibilизацией к другим эритроцитарным антигенам Kell, Duffy, Pp и др. Другим примером аллоиммунных нарушений является прерывание беременности вследствие того, что мать не может выработать антитела, защищающие плод от ее иммунной агрессии, вследствие совместимости супругов по системе HLA.

По всем этим вопросам есть огромная литература, но положения одних авторов отвергаются данными других исследователей. Рандомизированные исследования по значимости тех или иных иммунологических аспектов невынашивания и разных вариантов терапии практически отсутствуют.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром — наиболее частая причина тромбофилических осложнений и связанной с этим привычной потерей беременности. Различают первичный антифосфолипидный синдром и вторичный — при наличии еще и аутоиммунного заболевания (чаще всего это системная красная волчанка). Большой разницы по всем параметрам между первичным АФС и вторичным нет, только к вторичному добавляются симптомы аутоиммунного заболевания (Vianna L. и соавт., 1994). Выделяют также «катастрофический АФС».

Причина возникновения АФС остается пока неясной, полагают, что играют роль вирусные инфекции. Патогенез АФС связан с тем, что аутоантитела с гетерогенной специфичностью направлены против отрицательно заряженных фосфолипидов или фосфолипид-связывающих протеинов.

На основании многочисленных исследований рабочей группой экспертов в этой области на последнем симпозиуме в сентябре 2000 г. во Франции были приняты следующие критерии АФС, чтобы можно было сравнить исследования, проведенные в разных странах (Wilson W. 2001).

Критерии для классификации и определения АФС

I. Клинические критерии.

1. Сосудистые тромбозы — один или более клинических эпизодов артериальных, венозных в любой ткани или органе. Тромбозы должны быть подтверждены доплерометрическим или гистологическим исследованием, за исключением тромбозов поверхностных небольших вен. Для гистологического подтверждения тромбозы не должны сопровождаться воспалительными процессами в сосудистой стенке.
2. При беременности:
 - a. Одна или более неясная смерть морфологически нормального плода старше 10 недель беременности, с нормальной морфологией по данным УЗИ или прямого обследования плода.
 - b. Одни или более преждевременные роды морфологически нормальным новорожденным до 34 недель гестации из-за преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности.

- с. Три и более неясных причины спонтанных выкидышей до 10 недель беременности у матери после исключения анатомических, гормональных и генетических причин прерывания.

II. Лабораторные критерии:

1. Антикардиолипиновые антитела IgG и/или IgM изотипов в крови, в среднем или высоком титре 2 или более раз подряд при исследовании с интервалом 6 недель, исследованные стандартным иммуноферментным методом для β_2 -гликопротеин-I-зависимых антикардиолипиновых антител.
2. Волчаночный антикоагулянт, присутствующих в плазме 2 или более раз подряд, при исследовании с интервалом в 6 недель, исследованный согласно руководству Международного Общества Тромбозов и Гемостаза следующим путем:
 - a. Удлинение фосфолипид-зависимой коагуляции в тестах коагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); время свертывания с коагином; исследование со змеиным ядом; удлинение протромбинового времени, Текстарин-время.
 - b. Невозможность скорректировать время свертывания в скрининговом тесте в смеси с нормальной обедненной тромбоцитами плазме.
 - c. Укорочение или коррекция удлиненного времени коагуляции добавлением в скрининговый тест избытка фосфолипидов.
 - d. Исключение других коагулопатий, т.е. ингибитор VIII фактора, гепарин и др.

Из лабораторных критериев исключены такие тесты как, низкий уровень антикардиолипиновых антител, IgA — антикардиолипиновые антитела, анти- β_2 -гликопротеин-I, антитела к протромбину, аннексину или нейтральным фосфолипидам, ложно-положительная реакция Вассермана.

Рабочая группа полагает, что эти методы требуют дальнейшего исследования. Что касается анти- β_2 -гликопротеин-I — который, как считает большинство исследователей, и играет ключевую роль в возникновении тромбофилии, то этот тест нуждается во внутрилабораторной стандартизации и техническом совершенствовании. Возможно в будущем этот тест будет основным критерием в диагностике АФС.

В настоящее время появились исследования о роли анти- β_2 -гликопротеин-I IgA и IgG в развитии АФС. У групп женщин с клинической картиной АФС при отсутствии кардиолипиновых антител и ВА выявлен высокий уровень этих антител (Lee R. и соавт. 2001).

Согласно литературным данным частота встречаемости АФС среди пациенток с привычной потерей беременности составляет 27—42%.

Популяционная частота этого состояния у нас не исследовалась, а в США составляет 5%.

Различают два класса АФА, образующихся под влиянием эндогенных стимулов:

1. АФА, удлиняющие in vitro фосфолипидзависимые коагуляционные реакции, воздействуя на Ca^{2+} -зависимое связывание протромбина и факторов Ха, Va в процессе сборки протромбин-активаторного комплекса (протромбиназы) — волчаночный антикоагулянт (ВА);
2. АФА, которые определяются иммунологическими тестами на основе кардиолипина — антикардиолипиновые антитела (АКА).

Аутоантитела к фосфолипидам могут возникать под влиянием экзогенных и эндогенных стимулов. Экзогенные стимулы связаны в основном с инфекционными антигенами, они ведут к образованию **транзиторных** антител, которые не вызывают тромбэмболических нарушений. Примером таких **экзогенных АФА** являются антитела, выявляемые при реакции Вассермана.

Антитела, образующиеся под воздействием эндогенных стимулов, связаны с нарушением **эндотелиального гемостаза**. Эти **антифосфолипидные антитела (АФА)** вызывают тромбэмболические нарушения, нередко связанные с инсультами, инфарктами у молодых людей, с другими тромбозами и тромбэмболиями, развитием синдрома Снедона. Объяснение этому феномену было получено в последние годы, когда McNeil H.P. и соавт. (1990); Galli M. и соавт. (1990); Matsuura E. и соавт. (1990) установили, что для связывания антител, присутствующих в сыворотках больных аутоиммунными, но не инфекционными заболеваниями, с кардиолипином, необходимо наличие плазменного компонента (кофактора), который был идентифицирован как β_2 -гликопротеин-1 (β_2 -ГП-1). При более детальном исследовании этого феномена J.E. Hunt и соавт. (1993) показали, что антитела к кардиолипину, изолированные из сывороток больных аутоиммунными заболеваниями, реагировали с кардиолипином только в присутствии β_2 -ГП-1, в то время как связывание антител к кардиолипину (АКА), синтезирующихся у больных различными инфекционными заболеваниями (малярия, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, гепатит А и сифилис), не требовало в системе кофактора. Более того, добавление β_2 -ГП-1 в ряде случаев **ингибировало** взаимодействие сывороток больных инфекционными заболеваниями с кардиолипином. При клиническом анализе полученных результатов оказалось, что развитие тромботических осложнений ассоциировалось с синтезом кофактор-зависимых антител к кардиолипину. Однако по данным L.R. Sammaritano и соавт. (1992), даже у больных с АФС, несмотря на наличие β_2 -ГП-1, способность антител к фосфолипидам (АФА) взаимодействовать с кардиолипином обуславливается и рядом других факторов. Так, связывание **низкоавидных АФА** с кардиолипином в большей степени зависит от присутствия в системе кофактора, чем это требуется в случае наличия в сыворотках больных **высокоавидных антител**. Напротив, A.E. Gharavi (1992) подчеркивает, что **кофакторная зависимость** характерна именно для высокоавидных антител. Ранее, при исследовании сывороток больных с АФС было показано, что у них в сыворотке крови, помимо АФА содержится большое количество разнообразных **фосфолипидсвязывающих белков**, реагирующих с анионными фосфолипидами (**аполипопротеины, липокортины, плацентарный антикоагулянтный белок, ингибиторы коагуляции, С-реактивный белок** и др.).

Приведенные выше данные позволили предположить наличие по крайней мере двух популяций кардиолипин-связывающих антител. Одни из них («инфекционные» антитела) обладают способностью непосредственно распознавать отрицательно заряженные **эпитопы фосфолипидов**, в то время как другие («аутоиммунные» антитела) реагируют с комплексным эпитопом, состоящим из **фосфолипид** и β_2 -ГП-1, а возможно и других фосфолипидсвязывающих белков.

Развитие тромботических осложнений связывается с синтезом «аутоиммунных» (кофактор-зависимых) антител. В таблице 4 приведены основные различия «аутоиммунных» и «инфекционных» АФА.

В акушерской практике большое значение имеет **волчаночный антикоагулянт**. Полагают, что выявление в крови ВА является качественным проявлением действия определенных уровней **аутоантител** к фосфолипидам (кардиолипин,

**Характеристика «аутоиммунных» и «инфекционных» АФА
(по данным V.D. Lockshin, 1992)**

Параметры	Антитела к фосфолипидам	
	«аутоиммунные»	«инфекционные»
Изотип антител	IgG > IgM	IgM > IgG
Субкласс IgG**	IgG ₂ , IgG ₄	IgG ₁ , IgG ₃
Авидность**	Высокая?	Низкая?
Идиотип	Патогенный	Непатогенный
Антикоагулянтная активность	+	—
Концентрация в сыворотке	Высокая, персистирующая	Низкая, транзиторная
Кофакторная зависимость	+	—
Связь с АФС	+	—

** — результаты, касающиеся распределения субклассов IgG.

фосфатидилэтанол, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилиназитол, фосфотидиловая кислота) на состояние гемостаза.

* * *

Чрезвычайно интересный подход в интерпретации иммунологических аспектов невынашивания представлен в работах A.Beер и J.Kwak (1999,2000). Авторы выделяют 5 категорий иммунных нарушений, являющихся причиной привычного невынашивания, неудач ЭКО и некоторых форм бесплодия.

I категория — совместимость супругов по системе HLA и связь ныне известных антигенов системы HLA с нарушением репродуктивной функции. Совместимость по HLA, по мнению авторов, ведет к неэффективному « камуфляжу» плаценты и делает ее доступной к иммунной атаке матери.

II категория — антифосфолипидный синдром, связанный с циркуляцией антифосфолипидных антител. Частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием составляет 27—42%. Патогенетической основой неудачного завершения беременности при АФС является тромботические осложнения, возникающие на уровне маточно-плацентарного бассейна. Кроме того, фосфотидилсерин и фосфотидилэтаноламин играют важную роль в процессе имплантации, в качестве «молекулярного клея». При наличии антител к этим фосфолипидам может нарушаться дифференцировка цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, что приводит к гибели беременности на ранних сроках.

К III категории иммунологических нарушений относят антинуклеарные, антигистоновые антитела на долю которых приходится 22% выкидышей иммунного генеза. При наличии этих антител могут отсутствовать какие-либо проявления аутоиммунных заболеваний, но в плаценте находят воспалительные изменения.

IV категория — наличие антиспермальных антител. Эта категория иммунологических нарушений встречается у 10% пациенток с привычным невынашиванием и с бесплодием. Антиспермальные антитела обнаруживаются при наличии у женщин антифосфолипидных антител к серину или этаноламину.

V категория — наиболее тяжелая, к ней относят 45% женщин с неудачами ЭКО с нарушением имплантации. В этой категории выделяют несколько разделов.

Раздел 1-й связан с увеличением содержания в крови естественных киллеров CD 56 свыше 12%. По данным авторов, при повышении CD 56+ выше 18% — всегда происходит гибель эмбриона. Данный тип клеток определяется как в крови, так и в эндометрии. Кроме цитотоксической функции они синтезируют провоспалительные цитокины, в том числе TNFα. В результате избытка провоспалительных цитокинов нарушаются процессы имплантации, происходит повреждение клетотрофоблеста, с последующим развитием недостаточности трофоблеста, плаценты и гибель эмбриона/плода (аналогичные данные получены и другими авторами).

2-й раздел V категории связан с активацией CD 19+5+ клеток. Уровень свыше 10% считается патологическим. Основное значение этих клеток связано с продукцией антител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального развития беременности: эстрадиола, прогестерона, хорионического гонадотропина. Кроме того, возможно появление антител к тиреодным гормонам, гормонам роста. При патологической активации CD 19+5+ развивается недостаточность лютеиновой фазы, неадекватная реакция на стимуляцию овуляции, синдром «резистентных яичников», преждевременное «старение» яичников, преждевременная менопауза. Помимо непосредственного влияния на перечисленные гормоны при чрезмерной активности этих клеток наблюдается недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и в миометрии, а в дальнейшем в децидуальной ткани. Это выражается в воспалительных и некротических процессах в децидуе, в нарушении образования фибриноида, в избыточном отложении фибрина.

Раздел 3-й связан с высоким содержанием клеток CD 19+5+, которые продуцируют антитела к нейротрансмиттерам, включая серотонин, эндорфины и энкефалины. Эти антитела способствуют резистентности яичников к стимуляции, влияют на развитие миометрия, способствуют снижению кровообращения в матке во время имплантации. При наличии этих антител у пациенток могут быть депрессии, фибромиалгии, нарушение сна, панические состояния.

На наш взгляд, такой дифференцированный подход позволяет индивидуально подойти к решению вопроса о роли разных иммунных аспектов в генезе привычной потери беременности. К сожалению, такого четкого деления в клинической практике не получается. Чаще всего у пациенток с АФС могут быть антитела к ХГЧ и антифосфолипидные антитела и др.

На наш взгляд, менее изученной является V категория иммунных нарушений. В течение более 10 лет мы занимались исследованием репродуктивной функции у пациенток с антителами к ХГЧ. Мы начали эти исследования не на основании исследования иммунных клеток, а на основании разных проявлений тромбофилических состояний. Все аутоиммунные нарушения тесно связаны с изменениями в системе гемостаза. Гемостазиологические изменения при АФС хорошо изучены. Нарушения начинаются в 7—8 недель, постепенно нарастают в зависимости от спектра и уровня антител, а при сенсибилизации к ХГЧ изменения в системе гемостаза начинаются очень рано, буквально сразу после имплантации и носят более выраженный характер по сравнению с АФС. Эти различия и натолкнули нас на исследования в этом направлении, и только через 8 лет мы нашли в работах А. Веер созвучные нашим представлениям данные.

Мы считаем, что исследования относительно роли антител к ХГЧ являются началом более интенсивного исследования роли аутоантител к эстрадиолу, про-

гестерону, к **нейротрансмиттерам** в привычном невынашивании, при неудачах ЭКО и при некоторых формах бесплодия. К этому же варианту иммунологических нарушений можно отнести наличие у матери **антиовариальных антител**, **антитрофобластических антител**, которые ведут либо к прерыванию беременности на ранних ее этапах, либо к бесплодию.

В последние годы очень широко дискутируется проблема **аллоиммунных** отношений относительно совместимости по антигенам системы **HLA**. Очень многие исследователи ставят под сомнение существование этой проблемы, принимая во внимание, что антигены **HLA** не экспрессируются на трофобласте. Исследования по этой проблеме поднимались еще в 70-х годах. Ряд исследователей полагали, что лейкоцитарная сенсibilизация подобно эритроцитарной сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности. При резус- и **ABO-конфликтной** беременности наиболее частым осложнением течения беременности является угроза ее прерывания. Но и без сенсibilизации угроза прерывания является самым частым ее осложнением. Даже при тяжелом поражении плода и его гибели от гемолитической болезни, прерывание беременности часто не происходит самопроизвольно. Работы, проведенные нами в течение ряда лет, показали, что привычное невынашивание, как правило, не имеет прямой этиологической связи с резус- и ABO-сенсibilизацией. Частые прерывания, особенно в сроки после 7—8 недель (время появления резус-фактора у плода), могут вести к появлению сенсibilизации, что осложняет течение беременности. При ведении такой беременности возникают сложные проблемы. Стоит ли обследовать и лечить привычное невынашивание беременности, если у пациентки резус-сенсibilизация, так как сохранив беременность на ранних сроках, можно получить плод с отечной формой гемолитической болезни в более поздние ее сроки.

Особое внимание в литературе уделяется вопросу о роли антигенов гистосовместимости в невынашивании беременности. Вероятность **аллосенсibilизации** материнского организма к лейкоцитарным антигенам плода достаточно велика, учитывая их раннее формирование и способность проникать через плаценту. Вопрос об этиологической роли лейкоцитарной сенсibilизации рассматривается крайне противоречиво. Многие исследователи этиологически связывают лейкосенсibilизацию с невынашиванием и рекомендуют иммуносупрессивную терапию (Щербакова В.В., 1980).

Анализ наших данных (Чен Р.И., 1982) показал, что у здоровых многорожавших **женщин** антилейкоцитарная сенсibilизация наблюдается намного чаще, чем у беременных с привычным невынашиванием (соответственно 33,6% и 14,9%). При этом выявляется ряд особенностей: у **женщин**, имевших многократные беременности, завершившиеся нормальными родами, лейкосенсibilизация была в 4 раза чаще, чем у тех, у кого беременности прерывались искусственным абортom (соответственно 33,6% против 7,2%). Частое выявление этих антител в крови здоровых **многорожавших женщин** свидетельствовало о безвредности их для процессов репродукции. С другой стороны, возрастание частоты возникновения в крови здоровых **женщин** лимфоцитотоксических и лейкоагглютинирующих антител по мере увеличения числа нормально протекающих беременностей, завершаемых родами, указывает скорее на **физиологическое**, чем патологическое значение данного вида изосенсibilизации. Продукция **противолейкоцитарных антител** является естественным процессом, так как плод обя-

зательно содержит трансплантационные антигены, не совместимые с матерью, и они, по-видимому, предохраняют плод от повреждающего действия иммунных лимфоцитов матери (Гавалло В.И., 1978).

По данным Говалло В.И. (1979), при изучении показателей клеточного иммунитета у беременных с невынашиванием не удалось найти заметных отличий у них от женщин с физиологически протекающей беременностью. Значение реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином, интенсивность реакции бласттрансформации в смешанной культуре лимфоцитов, содержание сывороточных иммуноглобулинов статистически не различались. В то же время при невынашивании беременности сыворотка женщин достоверно чаще стимулировала клеточный иммунитет, а сывороточный блокирующий фактор обнаруживался при неосложненной беременности. При физиологическом течении беременности у 83,3% женщин установлена сенсibilизация лимфоцитов к антигенам плода. У беременных с привычным невынашиванием сенсibilизация клеток была слабее и встречалась реже, блокирующий эффект сыворотки, как правило, отсутствовал (Говалло В.И., 1978).

Выявленные различия указывают на ослабление блокирующих свойств сыворотки беременных при угрожающем самопроизвольном аборте. По-видимому, иммунорегуляторные свойства сыворотки крови играют решающую роль в развитии беременности. При уменьшении блокирующих свойств сыворотки, активируются механизмы, ведущие к прерыванию беременности. Аналогичные данные были получены многими исследователями (Rocklin и соавт., 1976; Takakuwa и соавт., 1986).

Эта теория о роли блокирующих свойств сыворотки в поддержании беременности не признается многими исследователями. Их основная мотивировка в том, что есть женщины с нормально протекающей беременностью, у которых нет блокирующих антител (Fraser E. и соавт., 1993, Ober C.L. соавт., 1983).

Более того, методы определения блокирующих антител не стандартизированы и имеют низкую чувствительность, чтобы точно и в разных лабораториях получить похожие результаты. Определение блокирующих антител по реакции смешанной культуры лимфоцитов также имеет целый ряд дефектов:

- 1) вариабельность ответов среди разных пациентов и даже тех же, но проводимых в разное время;
- 2) трудности в оценке степени супрессии, относительно блокирующей активности;
- 3) неизвестна чувствительность метода;
- 4) нет стандартизации метода и стандартов для оценки результата;
- 5) нет единого метода в интерпретации данных (Naz R., 1992).

Несмотря на это, многие группы исследователей рассматривают эту проблему среди иммунологических факторов невынашивания. Полагают, что блокирующие антитела могут действовать несколькими путями. Они могут быть направлены против антиген-специфических рецепторов на материнских лимфоцитах, что предотвращает их реакцию на антигены фетоплацентарных тканей; или они могут реагировать с антигенами фетоплацентарных тканей и блокировать распознавание их материнскими лимфоцитами. Полагают также, что блокирующие антитела являются антиидиотипическими антителами, направленными против антиген-специфических сторон (идиотипов) других антител (Suciú-Foca N. и со-

авт., 1983), т.е. антигены-рецепторы на поверхности Т-лимфоцитов могут быть связаны и поэтому предотвращается их действие против зародыша. Есть данные, что они могут быть связаны с анти-HLA-DR антигенами (Maruhashi T. и соавт., 1984) и с анти-Fc рецепторами антител (Power D. и соавт., 1983).

Помимо блокирующих антител, есть данные о роли лимфоцитотоксических антител против лимфоцитов мужа. Большинство исследователей полагают, что они так же как и блокирующие антитела являются следствием нормально протекающей беременности. У 20% они выявляются после первой нормальной беременности, и их обнаруживают у 64% много и благополучно рожающих женщин. У женщин с привычным невынашиванием они встречаются намного реже (от 9 до 23%) (Mowbray J., 1997).

Наряду с этим, есть работы, указывающие, что наличие у матери нейтрофил-специфических антител против антигенов отца, могут сопровождаться тяжелой нейтропенией у плода. Нейтрофил-специфические антигены NA1, NA2, NB1 и NC1 были впервые охарактеризованы Lalezari и соавт. (1960). Другие антигены нейтрофилов NB2, ND1, NE1 были открыты Lalezari и соавт. (1971), Verheugt F. и соавт. (1978), Claas F. и соавт. (1979) соответственно.

Антигены N независимы от других антигенов, присутствующих на поверхности нейтрофилов, таких как HLA (Thossby E., 1969). Наиболее значимыми антигенами, вызывающими продукцию антител, являются антигены NA 1 и NB1. Частота выявления нейтрофил-специфических антител варьирует в разных исследованиях от 0,2% до 20% (Rios E. и соавт., 1991, Zevine D и соавт., 1986). Это различие обусловлено тем, что только недавно появились методы выявления этих антител и потому, что тяжелая нейтропения у новорожденных бывает редко. Чаще всего у этих детей рано развивается инфекция и очень быстро переходит в сепсис (Rodwell R. и соавт., 1996). Поэтому авторы рекомендуют у всех новорожденных с неясной нейтропенией, особенно у недоношенных, проводить исследования крови матери на наличие антител к нейтрофилам. У матери наличие антител к нейтрофилам не дает нейтропении, подобно резус-антителам при условии, если они не аутоиммунны.

По данным Серовой Л.Д. и соавт. (1997), у женщин с невынашиванием могут выявляться аутоантитела против собственных лимфоцитов — лимфоцитотоксические аутоантитела, которые у женщин с привычным невынашиванием выявляются в 20,5% случаев, тогда как при физиологической протекающей беременности они не выявляются. Других данных об этом типе аутоантител в литературе мы не нашли.

* * *

Уменьшение блокирующих свойств сыворотки связывают с совместимостью супругов по антигенам системы HLA (Human leucocyte antigens). Система HLA или старое название «главный комплекс гистосовместимости» представляет собой группу генов, белки которых служат маркерами идентичности на поверхности различных клеток, с которыми Т-лимфоциты взаимодействуют через собственные рецепторы в иммунной реакции. Впервые они были выявлены в реакции отторжения трансплантата. HLA состоит из группы генов I, II и III классов, расположенных на 6-ой хромосоме. Эта система обладает огромным полиморфизмом и только в пределах одной хромосомы, число возможных комбинаций ее генов, составляет 3×10^6 (Плейфер Д., 1999).

К I классу HLA относят локусы HLA-A-B и -C — эти гены представляют семейство пептидов, реагирующее с Т-цитотоксическими (CD8+) клетками.

Ко II классу относят локусы HLA DP, -DQ и DR — они в основном взаимодействуют с Т-хелперами (CD4+). Регион III класса генов принимает основное участие в процессах воспаления, содержит аллели компонентов комплемента C2, C4 и Bf (пропердиновый фактор), а также TNF (фактор некроза опухоли) и ряд изоферментов (Rhodes D. и соавт., 1998). Кроме того, недавно было открыто, что I класс молекул также взаимодействует с NK клетками, предотвращая лизис клеток.

Большая группа иммуноглобулинов, подобных рецепторам NK клеток, обнаружена на 19 хромосоме — это так называемые неклассические локусы HLA-E, -F и G. Они также принимают участие в иммунных реакциях, а локус HLA-G плода экспрессируется на трофобласте.

Аллельные варианты генов имеют разную частоту встречаемости. Признак частоты аллели используют как генетический маркер ряда патологических состояний. Данные о встречаемости аллелей HLA в популяции жителей Москвы, по данным Серовой Л.Д. и соавт. (1998), практически не отличаются от Европейской популяции.

Таблица 5

**Встречаемость HLA у жителей г. Москвы и области
(Серова Л.Д. и соавт., 1998)**

HLA-A	Встречаемость, % N=2130	HLA-B	Встречаемость, % N=2130	HLA-C	Встречаемость, % N=2130	HLA DR HLA DQ	Встречаемость, % N=2130
A1	21,9	B5	13,6	Cw1	4,2	DR1	21,7
A2	54,8	B51	10,2	Cw2	22,3	DR2	31,9
A3	23,5	B52	3,4	Cw3	21,2	DR3	19,5
A9	22,7	B7	25,7	Cw4	28,2	DR4	21,7
A23	2,9	B8	13,9	Cw5	11,0	DR5	29,9
A24	19,8	B12	23,0	Cw6	20,0	DR6	19,5
A10	14,5	B44	22,2			DR7	22,7
A25	5,9	B45	0,8			DR8	5,9
A26	8,0	B13	12,2			DR9	0,9
A11	12,2	B14	3,3			DR10	0,9
A19	26,2	B15	9,8				
A29	5,2	B62	8,8			DQ1	51,8
A30	6,3	B63	1,0			DQ2	33,7
A31	5,2	B16	7,7			DQ3	42,6
A32	6,9	B38	4,2				
A33	2,6	B39	3,5				
A28	8,3	B17	7,3				
A34	0,2	B57	7,3				
A36	0,6	B58	0,0				
		B18	12,8				
		B21	3,3				
		B49	2,0				
		B50	1,3				
		B22	4,1				
		B27	8,3				

HLA-A	Встречае- мость, % N=2130	HLA-B	Встречае- мость, % N=2130	HLA-C	Встречае- мость, % N=2130	HLA DR HLA DQ	Встречае- мость, % N=2130
		B35	17,5				
		B37	1,6				
		B40	14,3				
		B60	9,2				
		B61	5,1				
		B41	4,1				
		B47	0,2				
		B53	0,6				

В последние годы весьма интенсивно изучаются связи системы HLA с различными заболеваниями. Так установлено, что аутоиммунные заболевания, такие как артриты, болезнь Рейтера в 95% наблюдаются у пациентов, у которых HLA B27 аллель, т.е. почти в 20 раз чаще чем этот антиген встречается в популяции.

По данным Beer A. (1999), у 86,4% пациенток с АФС определяется HLA DQ4. При наличии у мужа HLA DQ_{α201} — в 50% случаев будет анэмбриония.

При наличии у супругов HLA B14 необходимо обследовать на наличие гена адреногенитального синдрома (АГС); при HLA B18 велика вероятность рождения ребенка с аномалиями развития.

По данным Серовой Л.Д. и соавт. (1998), при привычном невынашивании отмечено увеличение частоты встречаемости некоторых аллелей и HLA-фенотипов: A19, B8, B13, B15, B35, DR5, DR7 встречаемость их составляет 19%, 9,5%, 19%, 17,5%, 22,2%, 69,6% и 39,1% против 6,3%, 3,8%, 10,3%, 16,7%, 29,9% и 22,7% соответственно у женщин с неосложненным течением беременности. По данным авторов, наличие в HLA-фенотипе женщины A19, B8; B13, B15 и DR5 антигенов увеличивает вероятность привычного невынашивания и бесплодия почти в 1,6—5,1 раза. Такие HLA-фенотипы как A1, B8; A3, B15; A3, B35; A10, B18; A19, B15 повышают вероятность развития привычного невынашивания и бесплодия в 2,6—9,2 раза.

Помимо фенотипа HLA многие исследователи полагают, что совместимость супругов по антигенам HLA играет очень большую роль. Основная идея в том, что при совместимости по системе HLA не развиваются антитела, играющие роль блокирующего фактора. При совместимости супругов по более чем 2 антигенам HLA риск невынашивания составляет практически 100% (Серова Л.Д. и соавт., 1998).

Совместимость супругов по системе HLA и ее значение в репродукции в течение длительного времени остается в поле внимания иммунологов и акушеров. Есть целое направление по исследованию роли лимфоцитотерапии в лечении привычного невынашивания с использованием лимфоцитов отца или донора или тех и других. Есть много сторонников этой терапии (Beer A. и соавт., 1987; Christiansen O., 1996; Mowbray J.F., 1987;).

В то же время есть много противников этой терапии, полагающих, что совместимость вряд ли играет роль и лимфоцитотерапия не дает такого эффекта, какой получен у приверженцев этой терапии (Fraser E. и соавт., 1993; Ober и соавт., 1983 и др.).

**Влияние идентичности HLA I и II классов
мужчины и женщины на репродуктивную функцию
(Серова Л.Д. и соавт., 1998; Методические рекомендации №98/195)**

Количество идентичных HLA	Репродуктивная функция	
	Привычное невынашивание и бесплодие , %	Физиологическое течение беременности, %
4	100,0	0
3	100,0	0
2	75,0	25,0
1	48,3	51,7
0	31,0	69,0

Различные результаты получены от методически разных подходов к решению этой проблемы: разные группы больных, разное количество вводимых лимфоцитов, разные сроки беременности, при которых проводят терапию, и т.д. Исследования в этом направлении, на наш взгляд, следует продолжить.

С открытием генома человека, возможно будет более тесно связывать особенности HLA с акушерской патологией. В наших последних исследованиях по роли системы HLA в привычном невынашивании мы получили следующие данные. Из 32 супружеских пар, обследованных на наличие антигенов I и II классов HLA: из 16 супружеских пар, беременности у которых прерывались после ЭКО неоднократно, у 10 была совместимость по HLA более 2 антигенов; из 16 супружеских пар с привычным невынашиванием I триместра у 9 была совместимость более 2 антигенов. Из 16 супружеских пар с привычным невынашиванием ранних сроков по типу анэмбрионии у 7 мужей — HLA DQ_{α201}.

Есть еще в литературе оригинальная точка зрения по поводу системы HLA. По данным Christiansen O.B. и соавт. (1996), эффект совместимости родительских антигенов может быть неиммунологического происхождения. В экспериментах на зародышах мышей авторы показали существование летального рецессивного гена, тесно связанного с HLA. Зародыши мышей, гомозиготные для определенных аллелей T/T, умирают на разных стадиях эмбриогенеза. T/T подобный комплекс может быть и у людей. Если это так, то родительская совместимость по HLA может быть вторичной, отражающей гомозиготность для эмбриона по связанному с HLA летальному гену.

Дальнейшие исследования по этому направлению позволят более точно определить место HLA в системе репродукции.

Особенности иммунного статуса у пациенток с привычным невынашиванием

Учитывая данные вирусологического и бактериологического обследования создается впечатление, что такая персистенция связана с особенностями в системе иммунитета у этого контингента больных. Чрезвычайно много исследований на эту тему, но однозначных результатов практически нет. В течение многих

лет и наши сотрудники не обошли вниманием эту тему. Исследования проводились нами совместно с лабораторией иммунологии нашего Центра и лабораторией иммунологии НИИ вирусологии (рук. С.В. Грищенко).

Суммарная оценка абсолютных показателей клеточного иммунитета у женщин с привычным невынашиванием и персистентной смешанной вирусной инфекцией не выявила достоверных различий этих показателей от нормативных.

Таблица 7

Суммарные показатели относительного содержания лимфоцитов в периферической крови у женщин с привычным невынашиванием вне беременности (в %) (Ледина А.В., 1996)

Показатели клеточного иммунитета	Исследуемая группа	Контрольная группа
CD3+	67,1±1,7	60,3±0,65*
CD4+	44,5±1,2	44,0±0,75
CD8+	25,7±2,1	22,6±0,44
CD4+/CD8+	1,73±0,12	1,72±0,04
CD16+	15,0±1,0	19,7±1,75*
CD19+	10,6±1,7	15,9±1,31*

* $p < 0,05$.

При более детальной индивидуальной оценке показателей клеточного звена иммунитета выявлены изменения практически у каждой женщины. Общее количество CD3+ соответствовало нормальному уровню только у 20%, у 50% оно было сниженным, а у 30% — повышенным. Почти у всех женщин было изменено количество CD4+: у 47,5% — уменьшено, а у 50% — увеличено. У 57,5% женщин CD8+ было сниженным, у 20% достоверно повышенным, а у 22,5% соответствовало нормативным параметрам. В результате указанных изменений у 30% женщин иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+) был повышен и составил 2,06±0,08, а у 60% был снижен и составил 1,56±0,03 и лишь у 10% женщин был в пределах нормы. Содержание естественных киллеров CD16+ было в пределах нормы только у 15% женщин, значительно сниженным у 50% и повышенным у 35%. Количество В-лимфоцитов CD19+ было сниженным у 45%, повышенным у 42,5% женщин с привычным невынашиванием. Структурный анализ относительного содержания показателей клеточного иммунитета представлен на рис. 20.

Таким образом, при исследовании клеточного звена иммунитета у всех женщин с привычным невынашиванием выявлены изменения клеточного звена иммунитета в сторону снижения всех показателей.

При исследовании показателей клеточного иммунитета у женщин с привычным невынашиванием с персистентной формой вирусной инфекции в сочетании с аутоиммунными нарушениями, в основном с антифосфолипидным синдромом, мы получили данные, отличающиеся от нормативных показателей (табл. 8) (исследования в лаборатории иммунологии Центра).

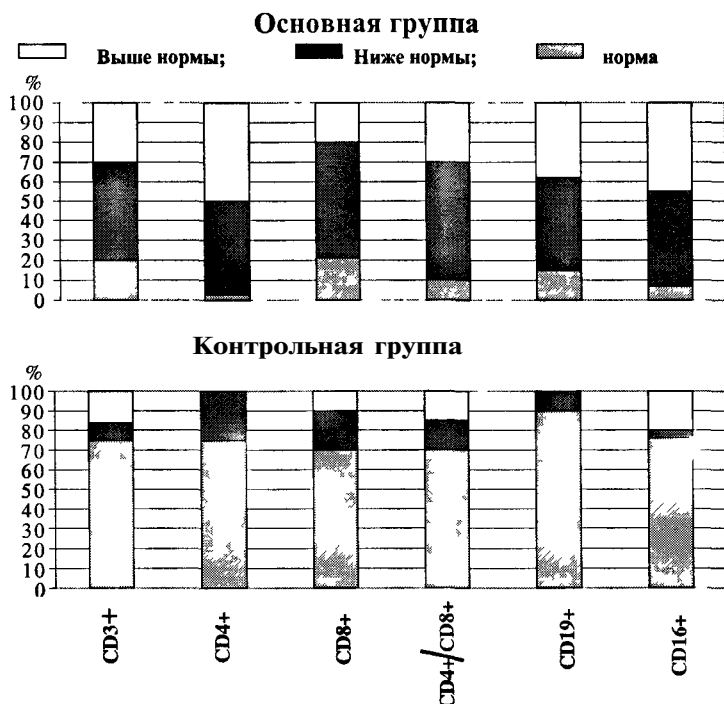


Рис 20. Структурный анализ относительного содержания показателей клеточного звена иммунитета у женщин с привычным невынашиванием вне беременности.

Таблица 8

**Средние значения относительного содержания лимфоцитов
в периферической крови у женщин с привычным невынашиванием,
персистой смешанной вирусной инфекцией и АФС
(Борисова А. В., 1998)**

Показатели клеточного иммунитета	Исследуемая группа	Контрольная группа
CD3+	53,1±2,02*	67,5±2,12
CD4+	36,9±1,7*	42,8±1,04
CD8+	19,14±1,13*	23,6±0,7
CD4+/CD8+	2,1±0,17	1,87±0,09
CD16+	21,5±1,3**	14,3±1,1
CD19+	10,7±0,7	12,07±0,6

* $p < 0,05$,

** $p < 0,001$.

При сравнительном анализе результатов исследования относительных показателей субпопуляций лимфоцитов выявлены более значительные изменения, чем в предыдущей группе. Выявлено статистически достоверное снижение содержания CD3+. Иммунорегуляторные субпопуляции CD4+, CD8+, их суммар-

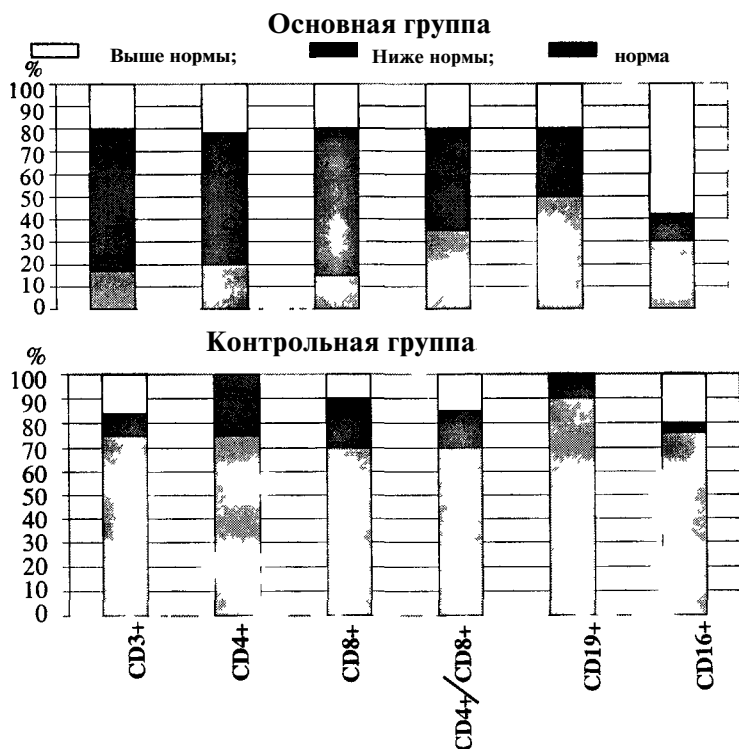


Рис 21. Структурный анализ относительного содержания показателей клеточного иммунитета у пациенток с привычным невынашиванием, персистентной вирусной инфекцией и АФС (Борисова А.В , 1998).

ное значение было в пределах нормы, как и в контрольной группе. Однако при сопоставлении их друг с другом было видно достоверное снижение относительного содержания Т-хелперов и Т-супрессоров у женщин с привычным невынашиванием. Иммунорегуляторный индекс был в пределах нормы. Относительное содержание естественных киллеров (CD16+) в целом у женщин с привычным невынашиванием было выше нормативных данных. Содержание В-лимфоцитов было в пределах нормы.

Таким образом, структурный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови показал отклонения от нормы более чем у 50% женщин в сторону снижения содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров и повышение содержания естественных киллеров практически у половины женщин исследуемой группы (рис. 21).

Исследования гуморального иммунитета не выявили каких либо отличий от нормативных параметров. Выявленные изменения иммунных процессов на системном уровне в целом можно охарактеризовать как признаки умеренно выраженного вторичного иммунодефицита.

Из вышеизложенного становится ясным, что системные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы не могут быть расценены как определяющие факторы, влияющие на течение гестационного процесса и его исход. Возникает необходимость поиска новых более чувствительных тестов, чем

показатели субпопуляционного состава лимфоцитов, которые могли бы стать маркерами функционального состояния клеток иммунной системы. В регуляции воспалительного ответа, в том числе хронического, играют центральную роль медиаторы межклеточных взаимодействий — цитокины.

Среди иммунологических причин невынашивания беременности в последние годы выделяют активацию CD19⁺5⁺ клеток, основное назначение которых связано с продукцией аутоантител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального развития беременности: эстрадиола, прогестерона, хорионического гонадотропина (Beer A.E. и соавт., 1996).

Нормальный уровень клеток CD19⁺5⁺ составляет от 2 до 10%. Уровень выше 10% считается патологическим. При патологической активации CD19⁺5⁺ вследствие увеличенного содержания аутоантител к гормонам у пациенток отмечается недостаточность лютеиновой фазы, неадекватная реакция на стимуляцию овуляции, синдром «резистентных яичников», преждевременное «старение» яичников и преждевременная менопауза. Помимо непосредственного влияния на перечисленные гормоны при патологической активности этих клеток наблюдается недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и децидуальной ткани. Это выражается в децидуальном воспалении и некрозе, в нарушении образования фибриноида и избыточном отложении фибрина. Отмечается при беременности медленный прирост ХГ, повреждение желточного мешка, субхориальные гематомы.

Более 20 лет в соответствии с программой ВОЗ проводились исследования, направленные на создание приемлемой контрацептивной вакцины на основе ХГЧ. Для успешного создания вакцины необходимо было решить проблемы, связанные с низкой иммуногенностью молекулы ХГЧ и высокой перекрестной реагируемостью с молекулами ЛГ, ТТГ, ФСГ. В настоящее время описано два механизма действия вакцины на основе ХГЧ. Во-первых, связывание антител с ХГЧ приводит к нарушению взаимодействия гормона с рецептором, что ведет к регрессии желтого тела и экспульсии бластоцисты. Во-вторых, антитела к ХГЧ способны усиливать антителозависимую цитотоксичность Т-лимфоцитов, направленную на клетки трофобласта, продуцирующие ХГЧ (Dirnhofer S. и соавт., 1994). Однако вакцина к ХГЧ была признана малоэффективной в связи с перекрестным реагированием с гонадотропными гормонами и в первую очередь с ЛГ. Была попытка создания вакцины на основе выработки антител к р-субъединице ХГЧ, определяющей уникальную биологическую активность и иммунологическую специфичность этого гормона (Deshmukh U. и соавт., 1994). Эффективность вакцины на основе ХГЧ достаточно высока. По данным Talwar G. и соавт. (1994), при титре антител к ХГЧ более 50 нг/мл в 1224 циклах была отмечена только одна беременность. Фертильность восстанавливалась при титре антител ниже 35 нг/мл. Однако вакцина не нашла употребления, так как для поддержания определенного титра антител необходимо вводить ХГЧ 3—5 раз в год; необходим практически ежедневный контроль за уровнем титра антител; сообщается о перекрестном развитии гипотиреоза при длительном применении вакцины, за счет перекрестной реакции ХГЧ и ТТГ, об аутоиммунной агрессии против клеток, содержащих рецепторы к ХГЧ в яичниках, фаллопиевых трубах (Dirnhofer S. и соавт., 1994). Данные о течении беременности после использования вакцины в опытах на животных и у женщин очень немногочисленны и противоречивы.

Антитела к ХГЧ выявляли при использовании гонадотропинов при лечении бесплодия и в программах ЭКО. По данным Sokol R. и соавт. (1980), при проведении 3-х курсов лечения препаратами с ХГЧ было установлено развитие резистентности к проводимой терапии. При этом были выявлены антитела, имеющие большую тропность к ХГЧ, ЛГ и меньшую к ФСГ. Braunstein G. и соавт., (1983) после использования менопаузального гонадотропина и ХГЧ для лечения бесплодия в сыворотке женщин обнаружили антитела с низкой аффинностью и высокой специфичностью по отношению к ХГЧ. Было высказано предположение, что данные антитела могут приводить к субклиническим абортам, что маскируется в виде бесплодия неясного генеза.

По данным Pala A. и соавт. (1988), в течение нескольких месяцев после самопроизвольного выкидыша определяли антитела к ХГЧ. В исследовании отмечено, что антитела к ХГЧ могут препятствовать образованию ХГЧ-рецепторного комплекса и блокировать его биологический эффект. По данным Tulppala M. и соавт. (1992), антитела к ХГЧ обнаруживаются после абортов — самопроизвольных и искусственных. Авторы отмечают, что эти антитела не ингибировались добавлением ХГЧ, а при искусственной сенсибилизации вакциной антитела инактивируются при добавлении ХГЧ; кроме того они полагают, что наличие антител к ХГЧ необязательно приводит к выкидышу.

По нашим данным дело не в наличии антител, а в их количестве!

В настоящее время мы располагаем возможностью определять антитела к ХГЧ и не имеем возможности определять антитела к прогестерону, к эстрадиолу, к нейротрансмиттерам. Наверное, это будет еще одна чрезвычайно важная проблема в привычном невынашивании, в бесплодии и в неудачах ЭКО. Проведенные в нашем отделении исследования о значимости сенсибилизации к ХГЧ в привычной потере беременности (Кирющенко П.А., 2001), показали следующие данные. Развитию сенсибилизации к ХГЧ способствуют инфекционные заболевания, аллергические реакции, искусственные и самопроизвольные аборты, использование гонадотропных препаратов с целью стимуляции овуляции. Обращает на себя внимание, что для этой патологии характерны сроки прерывания $7,8 \pm 0,2$ нед (76,4%), $24,8 \pm 0,9$ нед (17,9%) и $33,8 \pm 0,8$ нед (5,7%). Установлено, что при беременности отмечается волнообразное изменение уровней антител к ХГЧ (IgM) с характерными подъемами в 5—15, 21—25 и 30—33 нед. В эти же сроки происходили прерывания беременности в анамнезе.

Следует отметить, что первый и третий подъем уровней антител совпадает с повышением ХГЧ в крови. Содержание РХГЧ в крови не зависит от уровней антител к этому гормону.

Вне беременности в периферической крови отмечается повышение относительного содержания CD 56⁺ — в 4 раза, CD19⁺5⁺ — в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин.

При наличии аутоантител к ХГЧ без другой аутосенсибилизации вне беременности гемостазиологических изменений у пациенток нет, в отличие от АФС или сочетания анти-ХГЧ и ВА. С началом беременности начинается активация системы гемостаза и, нередко, с развитием хронической формы ДВС уже в первые 3—4 нед беременности. При этом отмечается высокая вариабельность патологической активации различных звеньев системы гемостаза, несмотря на проводимую противотромботическую терапию.

При аутосенсibilизации к ХГЧ, особенно при высоком уровне антител, отмечается высокая частота нарушений имплантации и плацентации, сменяющаяся затем замедлением темпов созревания плаценты, что подтверждается данными патоморфологического исследования.

По нашим данным, полученным в совместных исследованиях с А.П. Миловановым (НИИ Морфологии человека), патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности при аутосенсibilизации к ХГЧ выражаются в преимущественном повреждении синцитиотрофобласта ворсин и развитии дистрофических и некротических изменений в децидуальной ткани, снижении инвазивных свойств цитотрофобласта и нарушении гестационной перестройки спиральных артерий.

Тромбофилические осложнения и их роль в невынашивании

Состояние системы гемостаза определяет течение и исход беременности для матери и плода. В последние годы отмечается значительное число публикаций, указывающих на большую роль тромбофилических осложнений в привычном невынашивании, внутриутробной гибели плода, отслойке плаценты, в развитии эклампсии, задержке внутриутробного развития.

Основные механизмы гемостаза

Системой гемостаза или системой регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) называют биологическую систему, которая обеспечивает регуляцию агрегационного состояния крови и поддержание необходимого для организма гемостатического потенциала. Система РАСК мозаична, т.е. гемостатический потенциал в различных участках кровотока неодинаков. Это состояние является нормальным для функциональной системы. В систему регуляции агрегатного состояния крови включаются:

- центральные органы системы — костный мозг, печень, селезенка;
- периферические образования — тучные клетки, эндометрий и другие слои сосудистой стенки, клетки крови;
- местные регуляторные системы — вегетативная нервная система, подкорковые структуры.

Система гемостаза регулируется сложными нейрогуморальными механизмами. Эти механизмы создают условия, при которых начавшийся местно процесс свертывания, необходимый для остановки кровотечения, не переходит при нормальном функционировании системы в процесс общего внутрисосудистого свертывания.

Выделяют четыре основных звена в системе гемостаза :

1. Сосудисто-тромбоцитарное звено;
2. Прокоагулянты;
3. Фибринолитическое звено;
4. Звено ингибиторов свертывания крови.

Сосудисто-тромбоцитарное звено

Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза нередко обозначают как первичный гемостаз. Эндотелий кровеносных сосудов играет важную роль в поддержании агрегатного состояния циркулирующей крови. Это связано, по данным Баркагана З.С. (1988), со следующими его особенностями:

- 1) способностью образовывать и выделять в кровь мощный ингибитор агрегации тромбоцитов — **простациклин** (метаболит арахидоновой кислоты);
- 2) продукцией тканевого активатора фибринолиза;
- 3) неспособностью к контактной активации системы свертывания крови;
- 4) созданием **антикоагулянтного** потенциала на границе кровь/ткань путем фиксации на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III;
- 5) способностью удалять из кровотока активированные факторы свертывания.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется их способностью к адгезии у места повреждения эндотелия, процессом их агрегации и образования первичной тромбоцитарной пробки, а также их способностью поддерживать спазм сосудов путем секреции **вазоактивных веществ** — адреналина, норадреналина, серотонина, АДФ и др., а также образовывать, накапливать и секретировать вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию.

Таким образом, многочисленные исследования, позволили сделать вывод, что первичный гемостаз осуществляется в основном тромбоцитами, а не свертыванием крови. Ведущая роль в реализации первичного гемостаза принадлежит адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов.

Адгезия — прилипание тромбоцитов к участку повреждения сосудистой стенки, к **коллагеновым** волокнам сосудистой стенки, к микрофибрину и эластину. Важнейшими плазменными кофакторами этого процесса являются ионы кальция и синтезируемый в эндотелии белок — фактор Виллебранда и гликопротеиды тромбоцитарной мембраны. Физиологическое назначение адгезии — закрыть дефект сосудистой стенки. Одновременно с адгезией протекает агрегация тромбоцитов. При этом тромбоциты не только склеиваются между собой, но и прилипают к **адгезированным** тромбоцитам, благодаря чему образуется гемостатическая пробка. Из тромбоцитов в процессе адгезии и агрегации активно **секретируются** гранулы, содержащие вещества, усиливающие процесс агрегации и образующие ее вторую волну. Реакция высвобождения тромбоцитарных факторов — АДФ, адреналина, норадреналина, серотонина, антигепаринового фактора, β -тромбоглобулина и др. Позднее секретируются гранулы, содержащие **лизосомальные ферменты** (реакция освобождения II). Выход адреналина, норадреналина и серотонина не только усиливает агрегацию, но и способствует вторичному спазму кровеносных сосудов, что сопровождается надежной фиксацией тромбоцитарной пробки у места повреждения сосуда. В результате взаимодействия тромбоцитарных и плазменных факторов в зоне гемостаза образуется тромбин, который не только усиливает агрегацию тромбоцитов, но одновременно является стимулятором свертывания крови, образующийся при этом фибрин формирует тромб, который становится плотным и непроницаемым для плазмы и сыворотки, происходит его ретракция.



Рис. 22. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза.

В значительной степени механизм агрегации тромбоцитов стал понятен после открытия простагландинов в тромбоцитах и сосудистой стенке (рис. 22). Различные агрегирующие агенты активируют фосфолипазу A_2 , которая вызывает отщепление от фосфолипидов арахидоновой кислоты — мощного агрегирующего вещества. Под влиянием простагландинсинтетазы образуются циклические эндоперекиси простагландинов, стимулирующих в тромбоцитах сокращение фибрилл и оказывающих мощное агрегирующее действие. Под влиянием тромбоксансинтетазы в тромбоцитах синтезируется тромбоксан A_2 . Последний способствует транспорту Ca^{2+} в тромбоците, что приводит к образованию АДФ — основного эндогенного стимулятора агрегации. Уровень цАМФ — универсального биологического переносчика регулируется аденилатциклазой, катализирующей реакцию АТФ-цАМФ.

Аналогичный процесс происходит в эндотелии сосудов — под влиянием простагландинсинтетазы из арахидоновой кислоты образуются эндоперекиси простагландинов. Далее под влиянием простациклинсинтетазы образуется простациклин (простагландин I_2), который обладает мощным дезагрегирующим действием и активизирует аденилатциклазу.

Таким образом, формируется т.н. тромбоксан — простациклиновый баланс — один из основных регуляторов состояния тонуса сосудистой стенки и агрегации тромбоцитов.

Прокоагулянтное звено гемостаза

В процессе свертывания крови принимают участие соединения, содержащиеся в плазме (прокоагулянты). Это сложный многоэтапный ферментный процесс, который можно условно разделить на 3 стадии.

I стадия — комплекс реакций, приводящих к образованию протромбиназного комплекса или протромбиназы. В состав комплекса входят фактор X, третий фактор тромбоцитов (фосфолипид), V фактор и ионы Ca^{2+} . Это наиболее сложная и длительная фаза.

II стадия — под влиянием протромбиназы протромбин переходит в тромбин.

III стадия — под влиянием тромбина фибриноген переходит в фибрин.

Ключевым моментом образования протромбиназы является активация X фактора свертывания крови, что может осуществляться двумя основными механизмами запуска процесса свертывания — внешним и внутренним (рис. 23).

При внешнем механизме свертывание стимулируется поступлением в плазму тканевого тромбопластина (III или комплекса фосфолипид-апопротеин III). Этот механизм определяется тестом протромбинового времени (ПВ).

При внутреннем механизме свертывание осуществляется без участия тканевого тромбопластина. Пусковым фактором при этом пути свертывания явля-

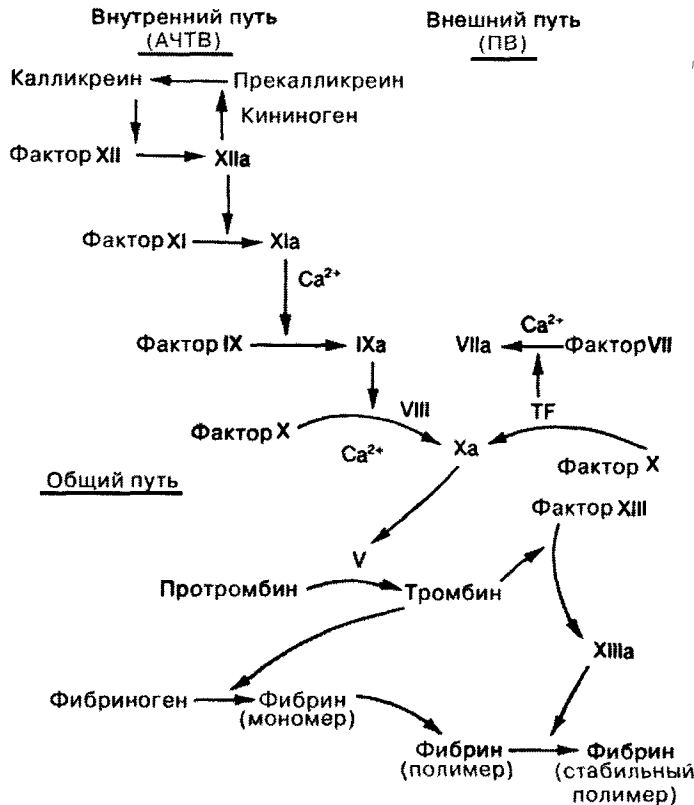


Рис. 23. Прокоагулянтное звено гемостаза.

ется активация фактора X. Активация фактора X может происходить за счет контакта с коллагеном при повреждении сосудистой стенки или ферментным путем под влиянием калликреина, плазмина или других протеаз.

Как при внешнем так и при внутреннем пути свертывания взаимодействие и активация факторов осуществляется на фосфолипидных мембранах, на которых с помощью ионов Ca фиксируются белковые факторы свертывания.

Номенклатура плазменных факторов свертывания:

- I — фибриноген;
- II — протромбин;
- III — тканевой тромбопластин;
- IV — кальций;
- V — акселерирующий фактор;
- VI — активатор V фактора;
- VII — проконвертин;
- VIII — антигемофильный глобулин A;
- IX — антигемофильный фактор B (фактор Кристмаса);
- X — протромбиназа;
- XI — плазменный предшественник тромбопластина;
- XII — фактор Хагемана;
- XIII — фибриназа.

Внешний и внутренний механизм активации свертывающей системы крови не изолированы друг от друга. Включение «мостов» между ними служит диагностическим признаком при распознавании внутрисосудистой активации системы свертывания. Поданным Баркагана З.С. (1988), при анализе результатов основных коагуляционных тестов необходимо учитывать следующее :

1. Из плазменных факторов свертывания лишь фактор VII участвует во внешнем механизме свертывания, и при его дефиците удлиняется лишь протромбиновое время.
2. Факторы XII, IX, XI, VIII и прекалликреин участвует только во внутреннем механизме активации, в связи с чем при их дефиците нарушается АЧТВ и аутокоагуляционный тест, в то время как протромбиновое время остается нормальным.
3. При дефиците факторов X, V, II, I на которых замыкаются оба механизма свертывания, патология выявляется во всех перечисленных тестах.

Помимо внешнего и внутреннего механизмов гемокоагуляции в организме имеются дополнительные резервные пути активации, которые включаются по «требованию». Наиболее важным путем является макрофагальный — моноцитарный механизм гемокоагуляции. При активации эндотоксинами или другими инфекционными антигенами эти клетки начинают секретировать большее количество тканевого тромбопластина.

Эндогенные ингибиторы коагуляции

Для поддержания крови в жидком состоянии и для ограничения процесса тромбообразования необходимы физиологические антикоагулянты. В настоящее время известно, что естественные антикоагулянты представляют собой большую группу соединений, действующих на различные фазы процесса гемостаза. Бо-

лее того многие антикоагулянты одновременно влияют на фибриногенез, генерацию калликреин-кининовой системы, систему комплемента.

Естественные антикоагулянты разделяют на первичные, постоянно присутствующие в плазме и форменных элементах крови и действующие независимо от образования или растворения кровяного сгустка, и вторичные, которые возникают в процессе свертывания крови и фибринолиза, благодаря протеолитическому действию фермента на субстрат. До 75% естественного антикоагулянтного потенциала приходится на долю антитромбина III (АТ III). АТ III способен блокировать протромбиназу как по внешнему так и по внутреннему механизму, т.к., являясь ингибитором факторов XII а, XIа, IX а, VIII а, калликреина, А III связывает плазмин. Активность А III усиливается более чем в 100 раз при образовании комплексов с гепарином. Гепарин вне связи с А III не обладает антикоагулянтным действием. При снижении уровня А III возникает тяжелое тромбофилическое состояние, которое характеризуется рецидивирующими тромбозами, тромбоэмболиями легочной артерии, инфарктами. При снижении А III ниже 30% больные погибают от тромбоэмболии, причем гепарин не оказывает на их кровь антикоагулянтного действия. Дефицит А III формирует гепарино-резистентность.

К естественным антикоагулянтам относится протеин С, протеин S, α_2 -макроглобулин.

Протеин С — профермент, активируется тромбином и фактором Ха. Активация идет в комплексе с фосфолипидом и кальцием. Процесс усиливается под влиянием тромбомодулина и протеина S, который ослабляет способность тромбина активировать факторы VIII и V. При дефиците протеина С отмечается склонность к тромбозам, что наблюдается при остром ДВС-синдроме, респираторном дистресс-синдроме и др.

В процессе свертывания крови и фибринолиза образуются вторичные, естественные антикоагулянты в результате дальнейшей ферментативной деградации факторов свертывания.

Патологические антикоагулянты отсутствуют в крови в нормальных условиях, но появляются при различных иммунных нарушениях, к ним относятся антитела к факторам свертывания крови, чаще всего к факторам VIII и V (нередко возникающие после родов и массивных гемотрансфузий и иммунные комплексы — волчаночный антикоагулянт, антитромбин V).

Фибринолитическая система

Фибринолитическая система состоит из плазминогена и его активаторов и ингибиторов.

Плазминоген-активаторы — группа факторов, которые превращают плазминоген в плазмин. К ним относятся такие вещества как урокиназа, бактериальные энзимы. Активный плазмин быстро блокируется антиплазминами и элиминируется из кровотока. Активация фибринолиза, как и активация свертывания крови осуществляется как по внешнему, так и по внутреннему пути.

Внутренний путь активации фибринолиза обусловлен теми же факторами, что и свертывание крови, т.е. факторами XIa или XIIf с калликреином и кининогеном. Внешний путь активации осуществляется за счет синтезируемых в эндотелии активаторов тканевого типа. Активаторы тканевого типа содержатся во мно-

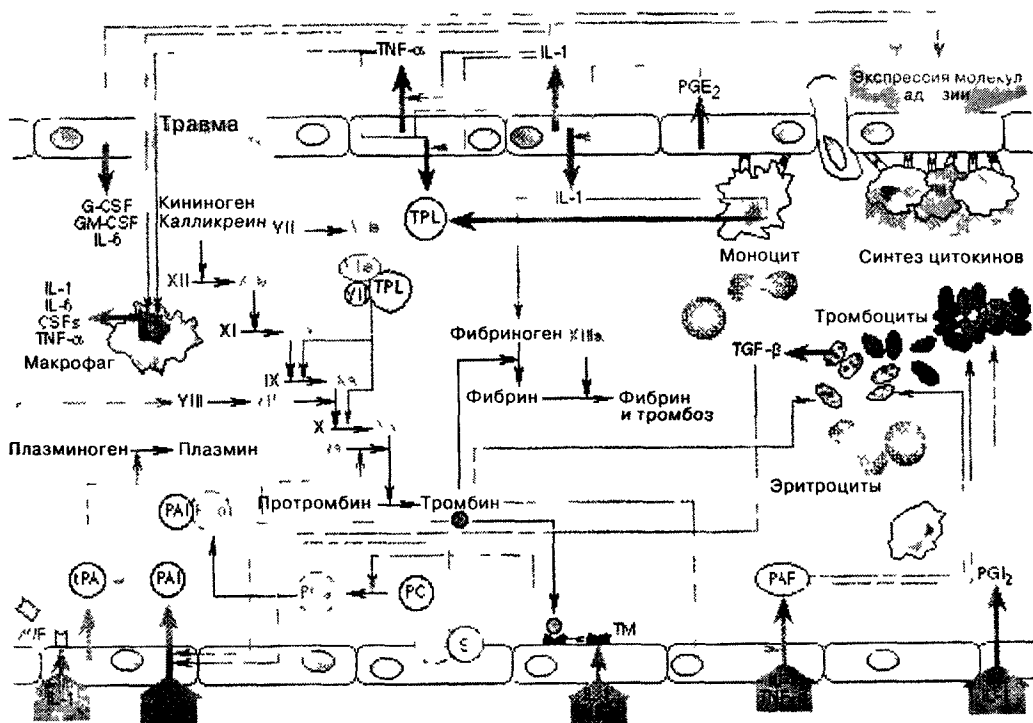


Рис 24. Схема взаимодействия системы гемостаза с каскадом цитокинов (Atamas S, 1997).

гих тканях и жидких средах организма, клетках крови. Ингибируется фибринолиз антиплазминами α_2 -глобулином, α_2 -макроглобулином, антитрипсином и др. Плазминовая система адаптирована к лизису фибрина в сгустках (тромбах) и растворимых фибрин-мономерных комплексах (РФМК). И только при чрезмерной ее активации возникает лизис фибрина, фибриногена и других белков. Активный плазмин вызывает последовательное расщепление фибриногена/фибрина с образованием продуктов их деградации (ПДФ), наличие которых свидетельствует об активации фибринолиза.

Как правило, в большинстве клинических наблюдений активация фибринолиза вторична и связана с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови

В процессе свертывания и фибринолиза появляющиеся вторичные, естественные антикоагулянты — ПДФ и другие отработанные факторы свертывания крови — биологически активные, которые действуют как **антиагреганты** и антикоагулянты.

* * *

Схема взаимодействия системы гемостаза с каскадом цитокинов представлена в работе Atamas S (1997), она отражает сложные процессы в организме и участие каждого фактора в регуляции этих процессов (рис 24).

В настоящее время различают иммунные тромбофилические осложнения и наследственные дефекты гемостаза.

Система гемостаза при беременности

Доминирует точка зрения, согласно которой в организме беременной женщины создаются определенные условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это выражается в повышении общего коагулянтного потенциала (суммарная активность факторов свертывания), повышении функциональной активности тромбоцитов при некотором снижении их количества, снижении фибринолитической активности при увеличении ПДФ, снижении активности АТ III при некотором уменьшении его содержания (Кирющенко П.А., 1989 г.). Эти особенности носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы как для нормального формирования фетоплацентарного комплекса, так и для ограничения кровопотери в родах. В активации системы гемостаза большую роль играют изменения общей гемодинамики в организме беременной женщины. Для нормального функционирования фетоплацентарной системы в условиях высокого коагуляционного потенциала крови вступают в действие компенсаторно-приспособительные механизмы: увеличение количества терминальных ворсин малого калибра с гиперплазией и периферическим расположением капилляров, уменьшение толщины плацентарного барьера с истончением синцития, образование синцитиокапиллярных мембран, синцитиальных узелков.

Особенности функционирования системы гемостаза связаны с определенными изменениями в системе спиральных артерий матки. Это — инвазия клеток трофобласта в стенку спиральных артерий, замещение внутренней эластичной мембраны и внутренней меди толстым слоем фибрина, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагеновых субэндотелиальных структур. В этом процессе имеет значение и разворачивание межворсинчатого пространства с присущими ему морфологическими и гемодинамическими особенностями.

Особенности системы гемостаза при физиологически протекающей беременности определяются формированием маточно-плацентарного круга кровообращения.

Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным, хотя есть исследования, где отмечено снижение уровня тромбоцитов. При снижении уровня тромбоцитов ниже $150\,000/\text{ml}$ необходимы исследования для выявления причин развития тромбоцитопении. Изменения факторов свертывания при беременности представлены в таблице 9.

При беременности наблюдается возрастание коагулянтного потенциала, организм как бы готовится к возможному кровотечению в процессе родов. Отмечено возрастание всех факторов свертывания за исключением фактора XI и XIII.

Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности и несмотря на увеличение объема циркулирующей плазмы уровень фибриногена в конце беременности увеличивается не менее чем в два раза по сравнению с небеременным состоянием.

Активность фактора VIII (фактора Виллебранда) также увеличивается и не только у здоровых женщин, но и у пациенток — кондукторов гемофилии и больных болезнью Виллебранда. Следует учитывать, что при легкой и средне-тяжелой степени этого заболевания уровень этого фактора может быть практически нормальным. В противоположность общего увеличения факторов свертывания отмечено при беременности некоторое снижение XI фактора в конце беременности и более заметное снижение XIII фактора (фибрин-стабилизирующего фактора). Физиологическая роль этих изменений пока не ясна.

Таблица 9

Факторы свертывания крови и их ингибиторы при беременности

Фактор	В норме	В конце неосложненной беременности
фибриноген	200—450 mg/ml	400—650 mg/ml
фактор II	75—125%	100—125%
фактор V	75—125%	100—150%
фактор VII	75—125%	150—250%
фактор VIII	75—125%	200-500%
фактор IX	75—125%	100-150%
фактор X	75—125%	150—250%
фактор XI	75-125%	50-100%
фактор XII	75-125%	100-200%
фактор XI II	75—125%	35-75%
антитромбин III	85—110%	75-100%
протеин S	80—120%	60-80%
протеин C	65—145%	70—150%

Коагуляционный потенциал крови возрастает еще в связи с тем, что снижается уровень антитромбина III, протеин С повышается в основном в послеродовом периоде, а протеин S снижен при беременности и значительно снижен после родов.

При беременности отмечено (Biezenski, 1960) снижение фибринолиза в конце беременности и в процессе родов. В раннем послеродовом периоде активность фибринолиза возвращается к норме. Относительно присутствия в кровотоке ПДФ в литературе имеются противоречивые данные. По результатам исследования Merskey С. с соавт. (1969), отмечено небольшое увеличение ПДФ в последние месяцы беременности. По данным Hedner V. с соавт. (1970), при неосложненном течении беременности увеличения содержания продуктов деградации не обнаруживается вплоть до начала родов. По данным J. Rand и соавт. (1991), уровень некоторых фрагментов продуктов деградации фибрина повышается с 16 недель беременности и достигает плато в 36—40 недель. Однако значительное увеличение ПДФ при беременности скорее всего является отражением фибринолитического процесса в связи с активацией внутрисосудистого свертывания.

Изменение системы гемостаза у беременных с АФС

Показатели системы гемостаза у беременных с АФС существенно отличаются от показателей у женщин с физиологическим течением беременности (Кидралиева А.С., 1994). С момента наступления беременности у большинства пациенток отмечены изменения тромбоцитарного звена гемостаза. Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ на 55—33% выше, чем при физиологическом течении беременности. Тенденция к повышению агрегации сохраняется на фоне антиагрегантной терапии.

Показатели интенсивности агрегации тромбоцитов (Т ма %) у беременных женщин с АФС в I триместре беременности

Показатель	Здоровые беременные	Беременные с АФС до лечения
Т ма АДФ 1×10^3 г/л	$41,2 \pm 0,8$	$63,3 \pm 5,3$
Т ма АДФ 1×10^5 г/л	$40,0 \pm 3,2$	$57,7 \pm 6,7$
Т ма коллаген, %	$36,4 \pm 2,2$	$57,3 \pm 7,4$
Т ма адреналин 1×10^5 М	$38,4 \pm 3,4$	$53,3 \pm 10,4$
Т ма арахидоновая к-та 1×10^4 М	$40,4 \pm 4,2$	$61,3 \pm 2,4$
Т ма ристомидин	$48,0 \pm 2,6$	$46,3 \pm 12,3$
ПДФ 1×10^3 г/л	$0,81 \pm 0,1$	$2,10$ г/л

Агрегация тромбоцитов под действием коллагена в 1,8 раза выше, чем при физиологическом течении беременности. Агрегация тромбоцитов под действием адреналина на 39% выше, чем в группе контроля (табл. 10). Если под влиянием проводимой терапии не удастся снизить эти показатели, то такая стойкая гиперактивность тромбоцитов является основанием для увеличения дозы антиагрегантов или назначения дополнительных **антиагрегантных** средств. Показатели ристомидин — агрегации в среднем в I триместре остаются в пределах нормы. Проведенные исследования показали, что с ранних сроков беременности у пациенток с АФС имеется повышенная реакция тромбоцитов к воздействию биологических индукторов, выявленных в основном в тестах функциональной активности тромбоцитов, таких как агрегация под воздействием АДФ 1×10^3 М и 1×10^5 М, арахидоновой кислотой.

При оценке качественных характеристик по типам агрегатограмм ни в одном наблюдении не отмечено дезагрегации (обратимой агрегации) при воздействии даже слабых стимулов АДФ 1×10^7 М. Об этом свидетельствует изменение профиля кривых в сторону так называемых «нетипичных» гиперфункциональных агрегатограмм.

Таблица 11

Показатели плазменного звена системы гемостаза у беременных женщин с АФС в I триместре беременности

Показатель	Здоровые беременные	Беременные с АФС до лечения
фибриноген г/л	$2,10 \pm 0,02$	$2,8 \pm 0,2$
АЧТВ, с	$31,2 \pm 0,3$	$288,8 \pm 1,1$
ABP, с	$60,3 \pm 0,5$	$55,9 \pm 2,9$
ПИ (%)	$92,5 \pm 0,4$	$99,9 \pm 1,4$
тромбоэластограмма:		
г+к, мм	$20,8 \pm 0,2$	$14,4 \pm 1,1$
Ма, мм	$46,3 \pm 0,3$	$50,7 \pm 2,3$
ИТП, у.е.	$10,1 \pm 0,5$	$18,3 \pm 2,8$

Показатели плазменного звена гемостаза в I триместре беременности также изменены по сравнению с контролем: отмечено достоверное ускорение ABP, на тромбоэластограмме укорочен показатель г+к, достоверно выше показатель структурных свойств фибринового сгустка — ИТП (табл. 11).

Таким образом, у беременных с АФС уже в I триместре отмечается умеренная гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, развивающаяся раньше, чем гиперкоагуляция, связанная с адаптацией гемостаза при физиологически протекающей беременности. Данные изменения, определяющие гиперактивность гемостаза в целом в I триместре беременности мы не рассматривали как патологическую активацию **внутрисосудистого тромбообразования**, т.к. чрезвычайно редко при этом сроке беременности мы наблюдали появление маркеров ДВС — продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). Содержание ПДФ в I триместре не превышало **2х10 г/л**. Это явилось основанием расценивать гиперактивность тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, как несоответствующую сроку беременности гиперкоагуляцию и фон для развития ДВС.

Во II триместре беременности, несмотря на терапию, отмечены изменения в плазменном звене гемостаза (табл. 12). Выявлено, что АЧТВ на 10% и АВР на 5% короче, чем при физиологической беременности. Эти данные свидетельствуют о нарастающей гиперкоагуляции. Эта же тенденция отмечена по тромбоэластограмме: показатели хронометрической коагуляции r+k, параметры Ма и величины ИТП выше, чем при физиологической беременности.

Таблица 12

Показатели плазменного звена системы гемостаза у беременных женщин с АФС во II триместре (М±т)

№	Показатель	Здоровые беременные	Женщины с АФС в процессе лечения
1.	Фибриноген г/л	2,3±0,01	2,6±0,07 P<0,05 1-2
2.	АЧТВ, с	33,7±0,3	30,2±0,6 P<0,05 1-2
3.	ABP, с	61,4±0,4	58,1±1,2 P< 0,05 1-2
4.	ПИ, %	98,2±0,3	100,6±0,6 P<0,05 1-2
5.	тромбоэластограмма r+k, mm	16,6±0,2	15,1±0,4 P>0,05 1-2
6.	Ма, mm	47,7±0,3	50,8±0,9 P<0,05 1-2
7.	ИТП, у.е.	14,2±0,3	18,4±1,0 P<0,05 1-2

В тромбоцитарном звене гемостаза (табл. 13) отмечается статистически достоверное увеличение агрегации и увеличение гиперфункциональных типов кривых при воздействии слабыми стимуляторами, что свидетельствует о стойкой гиперактивности тромбоцитов у беременных с АФС, резистентной к проводимой терапии.

Показатели интенсивности агрегации тромбоцитов (Тма %) у беременных женщин с АФС во II триместре (M±t)

N	Показатель	Здоровые беременные	Женщины с АФС в процессе лечения
1.	АДФ 1×10^3 М	40,7±0,7	45,5±2,0 P<0,05 1-2
2.	АДФ 1×10^6 М	34,1±1,0	47,9±4,9 P<0,05 1-2
4.	коллаген	38,4±1,0	29,8±2,7 P<0,05 1-2
5.	адреналин 1×10^5 М	38,3±0,8	43,6±2,9 P<0,05 1-2
6.	арахидоновая кислота 1×10^4 М	45,4±4,8	48,0±3,8 P>0,05 1-2
7.	риостомицин	52,0±7,5	48,0±5,0 P>0,05 1-2

В III триместре беременности отмечена та же тенденция к нарастанию явлений гиперкоагуляции (табл. 14,15), несмотря на проводимую терапию. Показатели концентрации фибриногена, АВР и АЧТВ, свидетельствуют о развившейся гиперкоагуляции. Хотя в связи с большим контролем гемостазиограмм лечебными мероприятиями удастся удержать гиперкоагуляцию в пределах, близких к физиологическим параметрам.

Таблица 14

Показатели плазменного звена системы гемостаза у беременных женщин с АФС в III триместре (M±t)

N	Показатель	Здоровые беременные	Женщины с АФС в процессе лечения
1.	фибриноген г/л	2,6±0,04	2,6±0,06 P>0,05
2.	АЧТВ, с	31,2±0,3	29,4±0,6 P<0,05
3.	АВР, с	59,2±0,4	58,9±0,9 P>0,05
4.	ПИ, %	100,2±0,2	96,8±0,6 P<0,05
5.	тромбоэластограмма r+k, мм	15,1±0,2	15,4±0,8 P>0,05
6.	Ма, мм	52,7±0,3	54,8±0,9 P>0,05
7.	ИТП, у.е.	19,8±0,4	20,1±1,2 P>0,05

Показатели интенсивности агрегации тромбоцитов (Тма %) у беременных женщин с АФС в III триместре (M±m)

N	Показатель	Здоровые беременные	Женщины с АФС в процессе лечения
1.	АДФ 1×10^3 М	47,0±0,5	45,4±2,2 P>0,05
2.	АДФ 1×10^5 М	41,6±0,7	45,6±2,7 P>0,05
4.	коллаген	40,5±2,7	28,3±2,8 P<0,05
5.	адреналин 1×10^5 М	44,5±0,7	38,2±2,5 P<0,05
6.	арахидоновая кислота 1×10^4 М	36,0±1,8	41,1±3,1 P<0,05
7.	ристомин	48,6±4,3	45,8±2,5 P>0,05

Учитывая, что основные, естественные ингибиторы свертывания крови синтезируются сосудистой стенкой, в том числе сосудами плаценты, большой интерес представляет оценка суммарной активности ингибитора активатора плазминогена (ИАП) по мере прогрессирования беременности у женщин с АФС. Проведенные в динамике беременности определения содержания ИАП показали, что у беременных с АФС отсутствует повышение блокирующего действия ИАП 1 и плацентарного ИАП 2.

Максимальное повышение ИАП в отдельных наблюдениях составило 9,2—9,7 ЕД/мл (в норме этот показатель составляет 0,3—3,5 ЕД/мл) на фоне достаточно высокой активности и содержания плазминогена — основного фибринолитического субстрата (112—115% и 15,3—16,3 г/л, при норме соответственно 75—150% и 8 г/л). Ранние признаки патологической активности системы гемостаза (тромбинемия) в I триместре по уровню неактивного комплекса антитромбина III (ТАТ) отмечены только в единичных наблюдениях, что подтверждает фактическую внутрисосудистую генерацию прокоагулянтной активности.

Исследования компонентов противосвертывающих механизмов системы гемостаза позволили установить большую вариабельность содержания протеина С (ПрС), в большинстве наблюдений снижение его уровня не зависит от срока беременности. Максимальная активность ПрС не превышала 97%, в большинстве наблюдений — 53—78% (норма 70—140%).

Индивидуальный анализ содержания ИАП во II триместре беременности позволил выявить резкое увеличение ИАП до 75 ЕД/мл только в 1 случае, при этом было сочетание повышения ИАП с выраженной патологией АТ III, активность 45,5%, концентрация 0,423 г/л. Во всех остальных наблюдениях содержание ИАП колебалось от 0,6—12,7 ЕД/мл, в среднем 4,7±0,08 ЕД/мл. Далее, в III триместре содержание ИАП также оставалось низким, колебания составляли от 0,8 до 10,7 ЕД/мл, в среднем 3,2±0,04 ЕД/мл, только в одном наблюдении — 16,6 ЕД/мл. Учитывая, что обычно резкое увеличение содержания ИАП способствует снижению фибринолитической активности и локальному тромбообразованию (за счет подавления репаративного фибринолиза), отмеченные нами факты можно рассматри-

вать как отсутствие реакции эндотелия у беременных с АФС, направленной на синтез эндотелиального компонента ИАП 1, синтезируемого эндотелием сосудистой стенки, и, что более важно, отсутствие системы плацентарного компонента ИАП 2, продуцируемого сосудами плаценты. Возможным объяснением отмеченных нами факторов может быть нарушение функции эндотелиальных клеток и, в первую очередь, сосудов плаценты у беременных с АФС, вероятно, за счет фиксации на эндотелии комплексов антиген-антитело.

Обращает на себя внимание существенное снижение активности ПрС во II триместре беременности на 29% ниже, чем в контрольной группе.

Оценка фибринолитической системы показала следующие результаты: активность плазминогена в большинстве наблюдений была высокой в I триместре $102 \pm 6,4\%$ и концентрация $15,7 \pm 0,09$ г/л; во II триместре активность плазминогена была подвержена еще большим колебаниям от 112 до 277% и концентрация от 11,7 г/л до 25,3 г/л, в среднем $136,8 \pm 11,2\%$ концентрация $14,5 \pm 0,11$ г/л. В III триместре сохранились аналогичные состояния: активность плазминогена колебалась от 104 до 234% (норма $126,8 \pm 9,9\%$) концентрация от 10,8 до 16,3 г/л, в среднем $14,5 \pm 0,11$ г/л. Таким образом, фибринолитический потенциал у беременных с АФС достаточно высокий.

В противовес этому содержание основного ингибитора фибринолиза α_2 -макроглобулин (α_2 Mg) было достаточно высоким в I триместре беременности, колебалось от 3,2 до 6,2 г/л (в норме 2,4 г/л), в среднем $3,36 \pm 0,08$ г/л; во II триместре соответственно от 2,9 до 6,2 г/л, в среднем $3,82 \pm 0,14$ г/л.

Аналогичные данные получены относительно содержания α_1 -антитрипсина (α_1 АТ), которое во все триместры беременности составляло от 2,0 до 7,9 г/л. Поскольку α_2 -Mg и α_1 -АТ относятся к буферным ингибиторам замедленного и непрямого действия, их влияние на активацию фибринолитической системы, даже в условиях высокого содержания плазминогена, проявилось снижением фибринолитического потенциала у беременных с АФС, аналогичное таковому при физиологическом течении беременности.

Перечисленные особенности системы гемостаза подчеркивают большую значимость контрольных исследований гемостаза при беременности для оптимизации противотромботической терапии и профилактики ятрогенных осложнений.

Исследование системы гемостаза перед родами показало, что остается сохранным гемостатический потенциал и несмотря на антиагрегантную терапию сохраняется тенденция к гиперфункции тромбоцитов.

Учитывая, что пациентки с АФС в процессе беременности получают антитромботические средства, а после родов имеется большой риск тромбэмболических осложнений, присущих больным с АФС, чрезвычайно актуальным является исследование гемостаза в послеродовом периоде (табл. 16, 17).

Недооценка гемостазиограмм, прекращение терапии сразу после родов может вести к быстро развивающейся гиперкоагуляции и тромбэмболическим осложнениям. Исследования показали, что после родов остается высоким потенциал свертывания крови, даже в тех наблюдениях, где пациентки получали гепаринотерапию. Исследования системы гемостаза целесообразно проводить на 1, 3 и 5 сутки после родов. Отмечена умеренная гиперкоагуляция у 49% родильниц, а у 51% родильниц отмечена активация системы гемостаза — нарастание гиперкоагуляции и появление ПДФ.

**Показатели плазменного звена системы гемостаза
у родильниц с АФС (на 5-е сутки)($M \pm m$)**

N	Показатель	Здоровые беременные, n=14	Женщины с АФС в процессе лечения, n=44
1.	фибриноген, г/л	2,8±0,1	3,0±0,1 P>0,05
2.	АЧТВ, с	26,5±0,9	30,4±0,7 P>0,05
3.	ABP, с	58,3±1,9	57,1±1,4 P>0,05
4.	ПИ, %	100,3±1,1	96,8±1,5 P>0,05
5.	тромбоэластограмма r+k, mm	18,6±1,2	13,5±0,7 P>0,05
6.	Ma, mm	54,0±2,2	55,0±1,0 P>0,05
7.	ИТП, у.е.	19,6±2,1	24,7±2,3 P>0,05

Таблица 17

**Показатели интенсивности агрегации тромбоцитов (Тма %)
у родильниц с АФС (на 5-е сутки)($M \pm m$)**

N	Показатель	Здоровые беременные, n=14	Женщины с АФС в процессе лечения, n=44
1.	АДФ 1×10^3 М	48,8±1,8	46,1±3,2 P>0,05
2.	АДФ 1×10^5 М	31,3±1,2	42,2±4,8 P>0,05
4.	коллаген	64,5±4,5	19,8±4,0 P<0,01
5.	адреналин 1×10^5 М	59,1±2,0	49,5±4,9 P>0,05
6.	арахидоновая кислота 1×10^4 М	54,2±2,7	18,2±3,3 P<0,01
7.	ристомин	62,7±2,8	58,4±2,7 P>0,05

Врожденные дефекты гемостаза

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилии (Макацария А.Д., 2001), которые подобно АФС сопровождаются тромбоэмболическими осложнениями при беременности и ведут к потере беременности на любом ее этапе. Основные причины наследственной тромбофилии: дефицит антитромбина, протеина С и S, гепарин-кофактора II, дефицит фактора XII, дис- и гипоплазминогенемия, дисфибриногенемия, дефицит тканевого активатора плазминогена, Лейденовская мутация гена V фактора свертывания крови.

Помимо этих нарушений в последние годы относят к наследственным тромбофилическим состояниям гипергомоцистеинемию — состояние, при ко-

тором из-за наследственного дефекта энзима метилентетрагидрофолат-редуктазы имеется риск развития венозных и артериальных тромбозов и в связи с этим — потеря беременности с возможным ранним развитием эклампсии. Следует отметить, что в одной из последних публикаций отмечено, что гипергомоцистеинемия выявлена у 11% популяции европейцев (Molloy A. и соавт., 1997). В отличие от других наследственных дефектов гемостаза при этой патологии наблюдаются ранние потери беременности уже в I триместре (Nelen W. и соавт., 1997). При гипергомоцистеинемии весьма эффективной профилактикой тромбозов является применение фолиевой кислоты.

При выявлении беременных с наследственными тромбофилиями необходима очень внимательная оценка данных анамнеза семьи. При наличии в анамнезе у ближайших родственников тромбоэмболических осложнений в молодом возрасте, при беременности, при употреблении гормональной терапии, в том числе, оральных контрацептивов, необходимо обследование на наследственные дефекты гемостаза, при которых чрезвычайно высок риск тромбоэмболических осложнений.

Антитромбин инактивирует тромбин, факторы IXa, Xa, XIa и XIIa. Дефицит антитромбина высоко тромбогенный и дает до 50% случаев тромбозов при беременности. В связи с гетерогенностью нарушений частота встречаемости этого дефекта варьирует от 1:600 до 1:5000 (Bonnar J. 1999).

Протеин С инактивирует факторы Va и VIIIa. Протеин S действует как кофактор протеина C, усиливая его действие. Дефицит протеина C и S встречается с частотой 1:500. Протеин C при беременности практически не изменяется, протеин S снижается во второй половине беременности и возвращается к норме вскоре после родов. Поэтому, если определение протеина S будет проводиться при беременности, можно получить ложно-положительные результаты (Faught W. и соавт., 1995; Lefkowitz J. и соавт., 1996).

В последние годы много публикаций о тромбофилии вследствие мутации гена V фактора, это — так называемая Лейденовская мутация. В результате этой мутации протеин C не влияет на V фактор, что и ведет к тромбофилии. Эту патологию находят у 9% европейской популяции (Ridker и соавт., 1997). Эта мутация должна быть подтверждена исследованием ДНК для фактора V Leiden (Walker M.C., Garner P. и соавт., 1997). Частота встречаемости Лейденовской мутации значительно варьирует. Так, по данным шведских исследователей, частота встречаемости этого дефекта гемостаза среди беременных с тромбозами составила от 46 до 60%, в то время как в Англии — только 14% и в Шотландии — 8% (Bonnar J. и соавт., 1998).

Маточная патология как причина привычного невынашивания

Пороки развития матки

Большую роль в этиологии привычного невынашивания играют пороки развития матки, особенно в прерывании беременности II и III триместров. Частота пороков развития матки в популяции составляет всего 0,5—0,6% (Green L.K., Harris, 1976). Среди женщин, страдающих привычным невынашиванием, частота

аномалий матки составляет от 10 до 15%, согласно разным авторам (Buttraue V.C., 1983; Kusuda M., 1982 и др.).

По нашим данным, частота пороков матки среди пациенток, обследованных в клиниках Центра в связи с привычным невынашиванием, составляет 10,8—14,3% в разные года. Причины нарушения репродуктивной функции большинство исследователей видят в анатомо-физиологической неполноценности матки, сопутствующей ей истмико-цервикальной недостаточности и неполноценной лютеиновой фазы цикла.

Происхождение различных пороков развития матки зависит от того, на каком этапе эмбриогенеза оказал действие тератогенный фактор или реализовались наследственные признаки. Зачатки половых органов возникают у человека примерно в конце 1-го месяца эмбрионального развития. Парамезонефральные (мюллеровые) протоки, из которых образуется матка, маточные трубы и проксимальный отдел влагалища, закладывается одновременно с обеих сторон мезодермы на 4—6 неделе внутриутробного развития. Постепенно парамезонефральные протоки приближаются друг к другу, средние их отделы располагаются косо и своими дистальными отделами сливаются в непарный канал. Из слившихся отделов названных протоков образуется матка и проксимальный отдел влагалища, а из неслившихся — маточные трубы. Под действием неблагоприятных факторов в период эмбриогенеза слияние протоков нарушается, в результате чего возникают различные аномалии матки. Причины неблагоприятного влияния на формирование половых органов различны: гипертермия, инфекции, ионизирующая радиация, осложнения беременности, нельзя исключить также наследственную причину формирования пороков развития матки. В литературе указывается на действие препарата диэтилстильбэстрола внутриутробно, принимаемого матерью для сохранения беременности. Этот препарат вызывает пороки развития матки: Т-образную матку, тонкие извитые трубы, отсутствие сводов влагалища и др. Тяжесть развития аномалии матки зависит от дозы и длительности используемого препарата. Другие причины формирования пороков развития точно не известны.

Пороки развития женских половых органов нередко комбинируются с пороками развития мочевыводящей системы (например, при однорогой матке на стороне отсутствующего рога часто нет почки), т.к. эти системы характеризуются общностью онтогенеза. При невынашивании беременности наиболее часто встречаются следующие виды аномалий развития матки (рис. 25), внутриматочные перегородки (чаще неполная, реже полная), двурогая, седловидная, однорогая, двойная матка. Более тяжелые формы пороков развития матки (рудиментарная, двурогая с рудиментарным рогом) наблюдаются очень редко. Для этих форм аномалий характерно скорее бесплодие, чем невынашивание.

Hill J. (1998) предлагает следующую классификацию пороков развития матки, которые наблюдаются у женщин с невынашиванием.

I тип — агенезия или гипоплазия; II тип — однорогая матка; III тип — двойная матка; IV тип — двурогая матка; V тип — внутриматочная перегородка; VI тип — после внутриутробного действия диэтилстильбэстрола. Причем указывает, что при внутриматочной перегородке часто беременность теряется в I триместре из-за неудачи плацентации, а остальные пороки развития чаще всего ведут к прерыванию беременности во II и III триместрах.

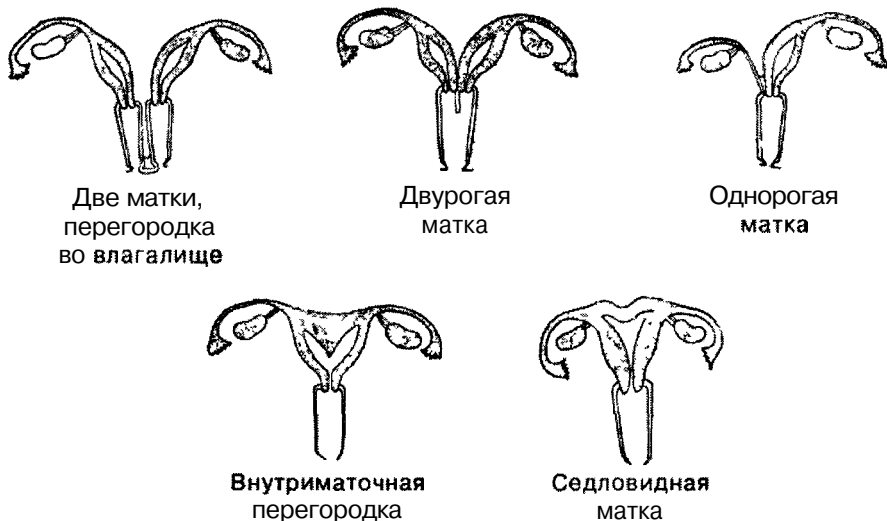


Рис. 25. Пороки развития матки.

У большинства женщин с нарушением репродуктивной функции пороки развития матки сочетаются с гормональными нарушениями с формированием неполноценной лютеиновой фазы цикла. Возможно это связано с действием на гонады того же повреждающего фактора, который привел к аномалиям развития матки. Механизм прерывания беременности при пороках развития матки связан с нарушениями процесса имплантации плодного яйца, недостаточным развитием эндометрия, вследствие недостаточной васкуляризации органа, тесными пространственными взаимоотношениями, функциональными особенностями миометрия.

Генитальный инфантилизм

Нередко прерывание беременности может быть обусловлено гипоплазией матки вследствие генитального инфантилизма, представляющего собой частное проявление сложного патологического процесса. Он характеризуется недоразвитием половых органов и различными нарушениями в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-матка.

Патогенез развития генитального инфантилизма сложен и до конца не ясен. С половым инфантизмом связано большое число осложнений (нарушения менструального цикла, сексуальной жизни и детородной функции). По мнению большинства исследователей, недоразвитие полового аппарата вызвано недостаточностью половых гормонов. У 53% женщин с гипоплазией матки наблюдаются нарушения менструального цикла, а при обследовании по тестам функциональной диагностики определяется гипофункция яичников (Михнюк Д.М., 1981; Хамадьянов У.Р., 1981).

Инфантильная матка формируется в период детства и может быть обусловлена перенесенными воспалительными заболеваниями в детстве, в пре- и

постпубертатном периодах, нарушениями нервной и эндокринной регуляции матки и изменением местного тканевого обмена (Иловайская С.Ф. и соавт., 1982; Фанченко Н.Д. и соавт., 1988).

При изучении репродуктивной функции и особенностей течения беременности у женщин с генитальным инфантилизмом обнаружено, что у пациентов с невынашиванием, как правило, отмечаются нормальные антропометрические данные и хорошо выраженные вторичные половые признаки. У всех женщин, выявлена инфантильная матка (гипопластичная матка, длинная шейка матки), что подтверждено клиническими данными, методами гистеросальпингографии и данными ультразвукового исследования.

По нашим данным, при обследовании по тестам функциональной диагностики женщин с генитальным инфантилизмом в течение 3—4 менструальных циклов у всех женщин выявлен 2-х фазный менструальный цикл с неполноценной лютеиновой фазой. При гормональном обследовании уровень гормонов соответствовал колебаниям, характерным для нормального менструального цикла. Несоответствие между уровнем гормонов в плазме крови и тестами функциональной диагностики позволило предположить наличие неадекватной тканевой реакции на гормоны, продуцируемые яичниками. Определение уровней рецепции в эндометрии дало возможность подтвердить это предположение. Выявлено снижение содержания эстрадиола в цитозоле и ядрах клеток, числа цитоплазматических и ядерных рецепторов, поэтому клинически определялась гипофункция яичников.

Однако при данной нозологической форме правильнее говорить не о гипофункции яичников, а о недостаточности или неполноценности эндометрия. В механизме прерывания беременности при генитальном инфантилизме ведущим является маточный фактор: недостаточная подготовка эндометрия к имплантации из-за недостаточности рецепторного звена эндометрия, повышенная возбудимость миометрия инфантильной матки, тесные пространственные соотношения. Угроза прерывания беременности наблюдается на всех этапах беременности у женщин с генитальным инфантилизмом, также как у женщин с пороками развития матки. Во II триместре беременности наиболее частым осложнением является истмико-цервикальная недостаточность. В более поздние сроки отмечается легкая возбудимость матки, повышение тонуса, нередко развивается плацентарная недостаточность. На фоне генитального инфантилизма и пороков развития матки часто проявляется неблагоприятное действие других факторов самопроизвольного невынашивания.

Истмико-цервикальная недостаточность

В структуре невынашивания во II триместре беременности на долю истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) приходится 40%, а в III триместре беременности ИЦН встречается в каждом третьем случае преждевременных родов. Недостаточность шейки матки вызывается структурными и функциональными изменениями истмического отдела матки, размеры которого зависят от циклических изменений в организме женщины. Так, при двухфазном менструальном цикле в 1-й фазе отмечается повышение тонуса маточной мускулатуры и, соответственно, расширение истмического отдела, а во 2-й — сни-

жение тонуса матки и сужение **истмического** ее отдела (Каплан А.И. и соавт., 1963).

Различают органическую и функциональную ИЦН. Органическая, или **посттравматическая**, или вторичная, ИЦН возникает в результате предшествующих выскабливаний полости матки, сопровождавшихся предварительным механическим расширением цервикального канала, а также патологических родов, в т.ч. с применением малых акушерских операций, приведших к глубоким разрывам шейки матки.

Патогенез функциональной ИЦН изучен недостаточно. Определенную роль в ее развитии играет раздражение α - и торможение ρ -адренорецепторов. Чувствительность α -рецепторов усиливается при гиперэстрогении, а β -рецепторов — при повышении концентрации прогестерона. Активация α -рецепторов ведет к сокращению шейки матки и расширению перешейка, обратная ситуация наблюдается при активации ρ -рецепторов. Функциональная ИЦН, таким образом, возникает при эндокринных нарушениях. При гиперандрогении функциональная ИЦН встречается у каждой третьей больной. Кроме того, функциональная ИЦН может возникать в результате нарушения пропорционального соотношения мышечной ткани, содержание которой возрастает до 50% (при норме 15%), что приводит к раннему размягчению шейки и соединительной ткани, а также изменения реакции структурных элементов шейки матки на **нейрогуморальные** раздражители.

Очень часто наблюдается врожденная ИЦН у женщин с **генитальным инфантилизмом** и пороками развития матки.

Диагностика ИЦН основывается на **клинико-анамнестических**, инструментальных и лабораторных данных. При свободном введении в цервикальный канал расширителя Гегара №6 в секреторную фазу менструального цикла ставится диагноз ИЦН. Одним из широко применяемых диагностических методов является рентгенологический, который производится на 18—20 день цикла. При этом у женщин с ИЦН средняя ширина истмуса равняется 6,09 мм при норме 2,63 мм. Следует отметить, что постановка точного диагноза ИЦН, по мнению ряда авторов, возможна только во время беременности, так как при этом имеются объективные условия функциональной оценки состояния шейки матки и истмического ее отдела.

В целях оптимизации тактики ведения беременных с ИЦН сотрудниками отделения невынашивания беременности НЦ АГиП РАМН предложена балльная оценка состояния шейки матки (Бернат В., 1987). Так, длина шейки матки > 2 см соответствует 1 баллу; < 2 см — 2 баллам. Не проходимый для расширителя Гегара №6 наружный зев соответствует 1 баллу, проходимый — 2 баллам. Внутренний зев, по данным гистеросальпингографии менее 0,5 см соответствует 1 баллу, превышающий 0,5 см — 2 баллам.

Сумма в 4—6 баллов указывает на необходимость хирургической коррекции ИЦН во время беременности (табл. 18).

Механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении **внутриматочного** давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный цер-

викальный канал, инфицируются и вскрываются. В патогенезе преждевременного прерывания беременности при ИЦН значительная роль отводится инфекционной патологии. В этом случае механизм прерывания беременности одинаков и для органической, и для функциональной ИЦН.

Таблица 18

Балльная оценка состояния шейки матки вне беременности

Оцениваемые признаки	Балльная оценка	
	1 балл	2 балла
Длина шейки матки	≥ 2 см	< 2 см
Проходимость канала для расширителя Гегара №6	не проходима	проходима
Внутренний зев по данным НгС	$< 0,5$ см	$> 0,5$ см

Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря восходящим путем может стать «производящей» причиной **преждевременного** прерывания беременности: метаболиты воспалительного процесса оказывают цитотоксическое действие на трофобласт, вызывают отслойку хориона (плаценты), а во второй половине беременности затрагивают патогенетические механизмы, повышающие возбудимость матки, что приводит к развязыванию родовой деятельности и преждевременному прерыванию. Можно сказать, что при истмико-цервикальной недостаточности создаются благоприятные условия для восходящей инфекции, вследствие чего потенциальная угроза внутриутробного инфицирования у беременных, страдающих недостаточностью шейки матки, достаточно высока.

Миома матки

Многие женщины с миомой матки имеют нормальную репродуктивную функцию, беременность и роды без осложнений. Тем не менее, многие исследователи отмечают, что угроза прерывания отмечается у 30—75% больных с миомой матки (Сидорова И.С., 1985). По данным Васильченко Н.П. и Доронина Г.Л. (1988), у 15% женщин миома матки явилась причиной прерывания беременности.

Прерывание беременности у женщин с миомой матки может быть в том случае, если размеры матки и расположение узлов неблагоприятно для течения беременности. Особенно неблагоприятные условия для развития беременности создаются при межмышечной и подслизистой локализации узлов. Субмукозная миома наиболее часто осложняет течение беременности в I триместре. Большие межмышечные миомы могут деформировать полость матки и создавать неблагоприятные условия для ее продолжения. Большое значение имеет расположение узлов миомы и локализация плаценты по отношению к узлам опухоли. Самым неблагоприятным является такой вариант, когда плацентация происходит в области нижнего сегмента и на **миоматозных** узлах.

Не меньшее значение в генезе невынашивания имеют гормональные нарушения у больных миомой матки. Так, некоторые исследователи полагают, что миома матки сопровождается абсолютной или относительной прогестероновой недостаточностью, что может явиться одним из способствующих моментов са-

мопроизвольного прерывания беременности (Вихляева Е.М. и соавт., 1981; Боголюбова И.М., 1985; Сидорова И.С., 1985).

Преждевременное прерывание беременности может быть вызвано высокой биоэлектрической активностью миометрия и усилением ферментативной активности сократительного комплекса матки (Сидорова И.С., 1985).

Нередко угроза прерывания беременности обусловлена нарушением питания миоматозных узлов, развитием отека, либо некроза узла. При беременности миоматозные узлы могут претерпевать изменения. Многие исследователи отмечают, что с беременностью связано увеличение **опухоли**, миома размягчается, становится более подвижной. Другие считают, что опухоль становится больше за счет усиления васкуляризации матки, расширения кровеносных и лимфатических сосудов, ведущих к застою лимфы и крови.

При решении вопроса о сохранении беременности у больных с миомой матки необходим индивидуальный подход. Следует учитывать возраст, давность **заболевания**, данные о наследственности, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Миома матки часто сочетается с **эндометриозом**. По данным Баскакова В.П. (1979), такое сочетание наблюдается у 80—85% больных миомой матки. Эндометриоз оказывает неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, часто наблюдаются самопроизвольные аборт и преждевременные роды (Pittway и соавт., 1988; Naples J. и соавт., 1981). В других исследованиях не было показано связи между частотой самопроизвольного прерывания и наличием эндометриоза (FitzSimmons и соавт., 1987), и лечение эндометриоза, снижая частоту бесплодия, не уменьшает частоту невынашивания (Metzger D.A. и соавт., 1986; Vercanmen E., 2000). Тем не менее, по нашим данным, наличие эндометриоза даже после гормонального и/или хирургического лечения, осложняет течение беременности будь то у пациенток с бесплодием в анамнезе или с привычным невынашиванием. По-видимому, особенности гормональных изменений, предположительно аутоиммунный характер этой патологии ведут к осложненному течению беременности на всех ее этапах.

Внутриматочные синехии

Внутриматочные синехии, образующиеся после инструментальных вмешательств или перенесенного эндометрита, диагностируются рентгенологически у 13,2% обследованных по поводу привычного невынашивания женщин в нашей клинике (Бодяжина В.И. и соавт., 1973).

Клинические проявления синдрома **внутриматочных синехии** зависят от степени поражения эндометрия сращениями, от их локализации и **от** длительности **заболевания**. После возникновения внутриматочных синехии только у 18,3% пациенток сохраняется двухфазный менструальный цикл, у большинства женщин наблюдается неполноценная лютеиновая фаза разной степени выраженности (Бурчук В.К., 1983), что характерно для пациенток с привычным невынашиванием.

Надо отметить, что при нарушении базального слоя эндометрия и появлении рубцов, восстановить его практически невозможно, поэтому при больших синехиях может развиваться стойкое бесплодие.

Осложнения течения беременности

Среди факторов прерывания беременности большое место занимают осложнения беременности: токсикозы второй половины беременности, аномалии прикрепления плаценты, преждевременная отслойка плаценты, неправильное положение плода. Из дородовых кровотечений наибольшее значение имеют кровотечения, связанные с предлежанием плаценты и отслойкой нормально расположенной плаценты, так как они сопровождаются высокой перинатальной смертностью и опасны для жизни женщины. Причины предлежания плаценты или прикрепления ее в нижних отделах не могут считаться до конца изученными.

В последние годы появились данные, которые позволяют по-новому подойти к разрешению проблемы профилактики этой опасной акушерской патологии.

В общей популяции, частота предлежания плаценты составляет 0,01—0,39% (Бакшеева Н.С., 1970). По нашим данным, в I триместре беременности у 17% женщин с привычным невынашиванием различного генеза при УЗИ выявляется предлежание ветвистого хориона или плаценты. В процессе развития беременности в большинстве наблюдений отмечается «миграция» плаценты, которая, как правило, завершается в 16—24 недели беременности.

Однако у 2,2% женщин предлежание плаценты остается стабильным. У 65% женщин с предлежанием хориона вне беременности были выраженные гормональные, анатомические нарушения: неполноценная лютеиновая фаза, гиперандрогения, генитальный инфантилизм, хронический эндометрит, внутриматочные синехии. Пороки развития матки выявлены у 7,7% женщин. В 7,8% случаев наблюдалась первая беременность после длительного лечения бесплодия гормонального генеза.

Течение беременности у 80% женщин с предлежанием ветвистого хориона характеризовалась частыми кровянистыми выделениями без признаков повышения сократительной активности матки.

По мере «миграции» плаценты прекращались кровянистые выделения. Однако у женщин со стабильным предлежанием плаценты кровотечения периодически возобновлялись на всех этапах развития беременности. У 40% из них отмечена анемия различной степени тяжести.

Поскольку у беременных с невынашиванием предлежание хориона/плаценты выявляется часто, необходимо вне беременности проводить патогенетически обоснованную реабилитационную терапию по подготовке к беременности.

В I триместре при выявлении предлежания ветвистого хориона необходимо проводить динамический контроль с помощью УЗИ и профилактику плацентарной недостаточности. При отсутствии явлений «миграции» плаценты, при ее стабильном предлежании необходимо обсудить вопрос с пациенткой о режиме, возможности быстрой госпитализации при возникновении кровотечения, возможности пребывания в условиях стационара и т.д.

В 80-х годах были предложения о применении операции зашивания шейки матки, что способствует «миграции» плаценты (Садаускас В.М., 1980; Любимова А.И. и соавт., 1980). В клинике невынашивания мы применяли этот метод терапии, но в двух наблюдениях получили осложнения в виде врастания плаценты, которые закончились экстирпацией матки. И этот метод был оставлен, и в литературе нигде больше не упоминается.

Нельзя сказать, чтобы проблема преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты не привлекала исследователей. Тем не менее, много аспектов этой проблемы остаются нерешенными, либо спорными ввиду противоречивых взглядов на многие вопросы этой тяжелой патологии.

Противоречивы сведения о влиянии на состояние плода площади плаценты отделившейся от стенки матки, о структурных и морфофункциональных изменениях, а также трактовке данных.

Спорными являются взгляды на характер изменения миометрия при данной патологии. Частота этой патологии в популяции колеблется от 0,09 до 0,81 %, в то время как по материалам родильного дома №13 г. Москвы, специализированного по преждевременным родам в 1980г., частота этой патологии составляла от 18,6—20,4%, и каждый четвертый ребенок, умерший вследствие недоношенности и незрелости, рожден матерью с отслойкой нормально расположенной плаценты. Следует отметить, что причину отслойки бывает очень трудно установить. Анализ наших данных показал, что у 15,5% женщин отслойка наступила при токсикозе второй половины беременности, либо гипертензии другого генеза. У остальных отмечалось многоводие, многоплодие, анемия, поздняя амниотомия. У 17,2% беременных выявить или даже предположить причину этой патологии не удалось. У 31,7% женщин отслойка наступила в процессе преждевременных родов, у 50% — предшествовала началу родовой деятельности. У 18,3% женщин с отслойкой плаценты признаков родовой деятельности в дальнейшем не наблюдалось.

Аномалии самой плаценты (*placenta circumvaelate*, *placenta marginata*) традиционно связывают с преждевременной потерей беременности.

Аномалии гемохориальной плаценты не всегда сопровождают хромосомную патологию плода. Полагают, что такие осложнения беременности как эклампсия, задержка внутриутробного развития и частая отслойка плаценты связаны патогенетически единым механизмом — аномалией плаценты в связи с ограничением глубины инвазии (Kong и соавт., 1987). В месте контакта плаценты с маткой имеются факторы, которые усиливают или ограничивают рост, имеется очень тонкий баланс цитокинов, который контролирует глубину инвазии. Th2 цитокины и факторы роста, такие как колониестимулирующий фактор роста 1 (CSF-1) и il-3 усиливают инвазию трофобласта, в то время как цитокины Th1 ограничивают ее через il-12, TGF-β. Макрофаги играют роль регулятора этого процесса, ограничивая действие il-10 и γ-ИФН. Плацента — развивающийся орган в процессе I триместра, и если нарушается баланс цитокинов в сторону таких факторов как il-12, TGF-P, γ-ИФН, то эти нарушения ограничивают инвазию трофобласта, при этом нарушается нормальное развитие трофобласта до спиральных артерий и не образуется должным образом межворсинчатое пространство. Если инвазия неполноценная, увеличенное давление в материнских спиральных артериях может нарушать тонкий слой трофобласта. Если отслойка усиливается, то беременность будет потеряна. Если отслойка будет частичная, то в дальнейшем развивается плацентарная недостаточность с задержкой внутриутробного развития и гипертензией, индуцированной беременностью (Jaffe и соавт., 1997).

Апоптоз в плаценте усиливается по мере ее развития и возможно играет роль в ее развитии и старении. Преждевременная индукция апоптоза может вносить вклад в дисфункцию плаценты и в результате — потеря беременности. При

исследовании плацент у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и индуцированным, найдено значительное снижение белков, ингибирующих апоптоз. Полагают, что нарушения продукции протеинов плаценты может вести к раннему развитию апоптоза и прерыванию беременности (Lee и соавт., 1997).

Экстрагенитальные заболевания матери

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

С привычным невынашиванием тесно связаны заболевания аутоиммунной природы — системная красная волчанка, в первую очередь.

Нарушения в системе гемостаза, врожденные и приобретенные, связаны не только с потерей беременности, но и с высокой материнской смертностью за счет тромбофилических осложнений: антифосфолипидный синдром, наследственные дефекты гемостаза, гипергомоцистинемию, тромбоцитемию и др.

С неблагоприятным течением беременности и ее неблагоприятными исходами в плане невынашивания и частые аномалии развития у плода связаны такие заболевания матери как инсулинзависимый диабет, гипопункция и гиперфункция щитовидной железы, фенилкетонурия у матери, тяжелые формы миастении, рассеянного склероза, значительного ожирения.

Преждевременному прерыванию беременности при экстрагенитальной патологии способствуют значительные изменения в организме матери, нарушения обменных процессов и осложнения беременности, которые сопутствуют экстрагенитальной патологии. Сосудистые нарушения, гипоксия, часто ведут к потере беременности при патологии у матери, а нередко вносит свой вклад и фармакотерапия основных заболеваний матери (ятрогенные действия).

Отцовские причины невынашивания беременности

Отцовские причины невынашивания играют меньшую роль, чем материнские, за исключением хромосомной патологии. Тем не менее, по данным многих исследователей, у мужей женщин с привычным невынашиванием отмечается высокий процент нарушений сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия и лейкоцитоспермия.

По данным Посисеевой Л.В. и соавт. (1998), при обследовании супружеских пар с невынашиванием в анамнезе на содержание белков в сперме методом иммунодиффузного анализа было выявлено, что у мужчин имеется выраженное снижение белков фертильности. Так, α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), вырабатываемый семенными пузырьками, практически в два раза снижен по сравнению с контрольной группой: $21,6 \pm 1,8$ и $40,6 \pm 2,7$ мкг/мл соответственно. С недостатком АМГФ в эякуляте нарушается миграция сперматозоидов в женском половом тракте, что может вести к нарушениям процесса оплодотворения

и формирования неполноценного плодного яйца. Отмечено значительное снижение уровня ПАМГ-2 (плацентарного α_2 -микроглобулина в сперме до 16 мкг/мл и ниже. В результате низкого содержания ПАМГ-2 происходит «старение» сперматозоидов, что при оплодотворении приводит к формированию неполноценного плодного яйца.

Содержание слюноспермального глобулина (ССГ), продуцируемого семенниками, повышено по сравнению с группой контроля ($57,9 \pm 8,9$ и $17,7 \pm 2,7$ соответственно). Повышенный уровень ССГ объясняет тот факт, что будучи устойчивым к действию протеолитических ферментов, этот белок может выполнять свою функцию в очагах воспаления. Воспалительные процессы у мужчин в супружеской паре с невынашиванием встречается очень часто. Так, по данным Сидорова А.М. и соавт. (1998), хронический простатит выявлен у 38,8% мужчин, хронический уретрит — у 7,7%.

По нашим данным, воспалительные изменения в виде простатита, уретрита, варикоцеле, нарушения сперматогенеза наблюдаются у 42% мужчин в супружеской паре с невынашиванием беременности. Поэтому при обследовании супружеской пары необходимо исследовать спермограмму, а при выявлении патологии направить к андрологу для более точной диагностики и лечения.

Полагают, что хронический алкоголизм отца связан с прерыванием беременности (Halmesmaki и соавт., 1989).

ГЛАВА 3.

Обследование пациенток с привычным невынашиванием беременности

Обследование женщин вне беременности необходимо не только для понимания причин гибели эмбриона/плода, но и для оценки состояния репродуктивной системы супругов. Вопрос о времени обследования широко дискутируется в литературе. Общепринята точка зрения, что обследование необходимо начинать после 3-х самопроизвольных выкидышей. Но процент потери следующей беременности после 3-х потерь намного выше, чем после 2-х, а возможности понять причину прерывания одни и те же, что после 2-х, что после 3-х, 4-х и т.д. Мы полагаем, что необходимо обследовать после 2-х выкидышей, а по желанию супругов и с учетом возраста можно обследовать и после одного выкидыша.

Также дискутируется вопрос — нужно ли обследовать супружескую пару, если они потеряли беременность вследствие хромосомной аномалии эмбриона/плода. Хорошо известно, что при кариотипировании абортусов находят хромосомную патологию у 45—60% абортусов (Boue J., Boue A., 1975, Rodriguez-Thompson и соавт., 1999). Считают, что если первая беременность прервалась из-за хромосомной патологии эмбриона, то вторая беременность имеет 75% шансов быть с хромосомной патологией. В том случае, если выкидыш был эмбрионом с нормальным кариотипом, то имеется 66% шансов, что следующая беременность будет с эмбрионом также нормального кариотипа (Golbus M., 1981). В связи с этим предполагают кариотипирование всех абортусов. В том случае если выкидыш был эмбрионом с нормальным кариотипом, то проводят обследование супружеской пары. В том случае, если была выявлена хромосомная патология эмбриона, то обследование не проводят, несмотря на количество аномальных выкидышей (Hansen J., 1986). Невозможно согласиться с этим предложением. Во-первых, нарушение кариотипа чаще всего возникают de novo, у родителей с нормальным кариотипом, и эти нарушения могут возникать под воздействием разных причин: инфекционных, эндокринных, нарушений механизмов регуляции гормональных процессов, что ведет к перезреванию яйцеклетки и т.д. Во-вторых, если первый эмбрион был кариотипически нормальным, нет никакой гарантии, что следующий также будет нормальным.

Поэтому мы полагаем, что обследовать надо все супружеские пары после 2-х потерь, а женщин старше 35 лет и по желанию, и после первой потери.

Оценка репродуктивной системы необходима также для проведения реабилитационных лечебно-профилактических мероприятий с целью подготовки к последующей беременности. Обследование следует начинать с целенаправленного сбора анамнеза.

Наследственность. Необходимо выяснить наследственный анамнез супружеской пары, заболевания родителей, братьев, сестер. Особенно следует обратить внимание на наличие в семье тромбофилических нарушений (инфарктов, инсультов) в молодом возрасте. Выяснить наличие в семье у родителей и родственников выкидышей, мертворождений, рождения детей с аномалиями развития. Наследственный анамнез целесообразно проводить по типу генеалогического опроса в медико-генетической консультации.

Необходимо выяснить у обследуемой, в какой семье она родилась, каким ребенком по счету, доношенной или недоношенной, возраст родителей. Женщины, родившиеся недоношенными, часто страдают нарушением репродуктивной функции, наследуя от матери различные эндокринные нарушения. Целесообразно выяснить, получала ли мать какие-либо лекарственные препараты в процессе

беременности, чтобы оценить их возможное действие на репродуктивную функцию обследуемой. Особенно это важно для гормональных препаратов. Известно действие диэтилстильбэстрола, прогестерона, дексаметазона, транквилизаторов и др. на последующее развитие организма, так как действие многих лекарственных средств сказывается через многие годы.

Выясняется характер оперативных вмешательств, переливание крови в анамнезе.

Социальные условия жизни семьи. Выявляют возраст, условия быта и труда супругов, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек (курение, алкоголизм, наркотики), отношение в семье, на работе, совмещение работы с учебой, длительность переездов с работы домой. Все это необходимо знать, чтобы понять те условия, в которых находится обследуемая, изучить психо-эмоциональную сферу ее жизни дома и на работе.

Перенесенные заболевания. Необходимо выяснить все заболевания, перенесенные в детстве, и особенно в пубертатном возрасте. При высоком инфекционном индексе возможно проявление генитального инфантилизма, эндокринных нарушений. Особое внимание следует обратить на хронические инфекции (тонзиллит, пиелонефрит, ревматизм), на тромбоэмболические осложнения, а также на другие экстрагенитальные заболевания.

Менструальная функция. Выяснение особенностей менструальной функции чрезвычайно важно при оценке эндокринового статуса женщины. Необходимо установить возраст менархе, длительность цикла, характер и длительность менструаций, болезненность, наличие кровянистых выделений до и после менструаций, в середине цикла. Следует обратить внимание на задержки менструаций, нередко это служит проявлением очень ранних выкидышей. Длительный (более 30 дней), нерегулярный цикл характерен для стертых форм адреногенитального синдрома, синдрома поликистозных яичников. Большое значение имеет время наступления менархе. У женщин с инфантилизмом, с пороками развития матки может быть позднее менархе (после 15—16 лет). Болезненные, обильные менструации могут отмечаться у женщин с эндометриозом, миомой матки, воспалительными заболеваниями гениталий. Короткие, скудные менструации могут быть при внутриматочных синехиях.

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

При оперативных вмешательствах на половых органах следует уточнить их объем. При операциях на матке надо узнать, было ли вскрытие полости матки, как протекал послеоперационный период, не было ли инфекционных осложнений. При лечении шейки матки обратить внимание на характер лечения: криотерапия, лазеротерапия, химиотерапия. Выяснить, не было ли хирургического лечения шейки матки — ампутации, пластики.

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

Необходимо выяснить срок прерывания беременности, а также то, как протекал выкидыш, какое лечение проводилось с целью сохранения беременности, и какие осложнения наблюдались после самопроизвольного выкидыша. Эти данные нередко помогают понять причины прерывания беременности и наметить план обследования.

Выкидыши в очень ранние сроки могут быть обусловлены генетическими причинами. Важно выяснить, было ли кариотипирование **абортусов**. Если определяли нормальный кариотип женского пола, то к этому необходимо относиться с осторожностью, так как возможно, что для исследования взяли ткани матери. Так, по данным Hill J. (1996), при тщательном разделении под микроскопом тканей **абортусов** от **децидуа** частота получения нормального кариотипа женского пола (46XX) снизилась с 70 до 25%. В связи с этим предлагается до эвакуации погибшей беременности под контролем УЗИ брать **транскервикально** ткани **плодного яйца** для кариотипирования (Doss B. и соавт., 1995).

Прерывание беременности в I триместре характерно для эндокринных, аутоиммунных и аллоиммунных нарушений. При этих видах патологии прерывание происходит по типу неразвивающейся **беременности**. При этом целесообразно выяснить, производили ли УЗИ до начала выкидыша и было ли зарегистрировано **сердцебиение** плода. При ауто- и аллоиммунных нарушениях часто выкидыш начинается вследствие отслойки хориона, кровотечения, а боли и схватки появляются позднее.

При инфекционной этиологии выкидыша характерны повышение температуры, воспалительные осложнения после выкидыша в виде эндометрита, разной степени тяжести или обострения воспалительного процесса гениталий.

При истмико-цервикальной недостаточности выкидыши происходят в основном во II триместре и часто начинаются с преждевременного излития вод, протекают быстро, с незначительными болевыми ощущениями.

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

Если пациентка длительное время предохранялась от беременности, то целесообразно уточнить способ контрацепции и время отмены ее до зачатия. Беременность протекает менее осложненно, если от времени прекращения гормональной контрацепции или удаления ВМС до зачатия прошло не менее трех нормальных менструальных циклов. Очень важно выяснить, какие исследования были проведены в перерывах между выкидышами и какие виды терапии получала женщина вне и во время беременности. Нередко женщины, страдающие самопроизвольными выкидышами, не подвергаются должному обследованию, им лишь рекомендуют не беременеть в течение 1—2 лет. Иногда без обследования назначается противовоспалительное лечение, без индивидуального подбора антибиотиков, санаторно-курортное лечение без уточнения патогенеза прерывания беременности, что может принести вред, а не ожидаемый терапевтический эффект.

Если проводилась терапия, необходимо оценить эффективность проведенного лечения. Очень важный раздел анамнеза — выяснение особенностей течения беременности и проводимой терапии. Следует уточнить, какие гормональные препараты получала женщина. К сожалению, на практике очень часто без обследования назначают лечение прогестероном в ранние сроки беременности. При

этом у женщин с гиперандрогенией отмечается усиление **гирсутизма**, нередко наблюдается ожирение. Необходимо уточнить, проводилась ли коррекция истмико-цервикальной недостаточности, каким методом, в какие сроки беременности, получала ли женщина антибиотики или другие лекарственные препараты и какова реакция на лечение.

Особое внимание при сборе анамнеза следует уделить особенностям течения родов, в том числе преждевременных родов, если таковые имели место и уточнить срок беременности, массу тела **новорожденного**, соответствие ее сроку **беременности**, а также установить, не было ли проявлений задержки внутриутробного развития и какие осложнения неонатального периода наблюдались у новорожденного. Если ребенок умер, то необходимо ознакомиться с результатами патологоанатомического заключения.

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

Таким образом, данные анамнеза очень нужны для оценки эффективности всех ранее проведенных лечебно-профилактических мероприятий, чтобы наметить наиболее целесообразные пути обследования для выяснения состояния репродуктивной системы и подбора патогенетически обоснованной реабилитационной терапии.

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

При оценке телосложения, целесообразно пользоваться морфограммой (рис. 26). При небольшом росте, астеническом телосложении могут иметь место проявления общего и **генитального инфантилизма**. Признаки вирилизации (хорошо развитая мускулатура, широкие плечи, узкие бедра, **гирсутизм**) характерны для проявлений гиперандрогении **надпочечникового генеза**. Общая тучность, зябкость, сухость кожи, вялость — характерны для гипотиреоза и т.д. Характер телосложения поможет оценить гормональные и обменные нарушения.

925	929	179	335	419
896	887	173	344	392
867	845	167	333	365
838	803	161	322	338
809	761	155	311	311
780	719	149	300	284
А	Б	В	Г	Д

Рис. 26. **Морфограмма** здоровой женщины
(Пшеничникова Т.Я. и др., 1985).

А — окружность грудной клетки (мм); **Б** — высота ноги — размер от пола до большого вертела бедра (мм); **В** — рост (см); **Г** — расстояние между вертелами бедер (мм); **Д** — расстояние между плечевыми костями (мм).

Обследование проводят по органам и системам. Выявляют экстрагенитальные заболевания, состояние печени, сердечно-сосудистой системы, почек. Особое внимание следует обратить на психоэмоциональное состояние. Для женщин с привычным невынашиванием характерны состояния хронического стресса, эмоциональное напряжение, которое, как правило, связано с чувством неполноценности, возникающим при неспособности доносить ребенка.

Гинекологический осмотр должен включать осмотр наружных половых органов, осмотр с помощью зеркал и двуручное влагалищное обследование. Необходимо обращать внимание на характер оволосения, выраженность сводов, состояние стенок влагалища. Особое внимание следует уделить осмотру шейки матки. Наличие рубцовых изменений, зияние канала шейки матки указывают на возможность развития истмико-цервикальной недостаточности. Короткая маленькая шейка матки наблюдается при гипоплазии матки. Следует отметить проявления инфекционного поражения шейки матки, влагалища, вульвы — наличие кандилом, эктопии, лейкоплакии, цервицита, обширных ов. Noboti и др.

При пальпации матки определяют размеры матки, соотношение длины матки и шейки, положение матки. Маленькая гипопластичная матка, длинная тонкая шейка матки наблюдается при генитальном инфантилизме. Маленькая матка, короткая маленькая шейка матки может быть при пороках развития матки, так же как и наличие перегородки во влагалище. Увеличение матки может быть при наличии миоматозных узлов, аденомиоза.

При осмотре придатков матки обнаруживают увеличение яичников, опухолевые образования яичников, спаечный процесс в малом тазу.

Специальные методы исследования

Надо отметить, что в литературе часто встречается мнение, что проводить обследование в связи с привычным невынашиванием необязательно, так как при каждой беременности у супружеской пары есть 60% шансов доносить беременность без обследования и лечения, а только 40% ее вновь потерять. И если материальные возможности ограничены в семье, то обследование можно и не проводить, рассматривая выкидыш как проявление естественного отбора. Учитывая материальное состояние нашего общества как неудовлетворительное, а большинство методов обследования в связи с невынашиванием относятся к дорогостоящим исследованиям, для многих семей этот вопрос решается именно таким образом.

Для тех же, кто желает знать причину невынашивания и обращается за помощью вне беременности, мы полагаем, что обследование должно быть проведено в полном объеме, но без лишних затрат на неоправданные исследования для данного больного.

Принимая во внимание полиэтиологичный характер привычного невынашивания, обследование пациенток с этой патологией мы проводим в 2 этапа. На I этапе оценивается состояние репродуктивной системы и наиболее часто встречаемые причины нарушения развития эмбриона.

На II этапе уточняется патогенетический механизм привычной потери беременности и более редко встречаемые нарушения.

Гистеросальпингография — является первым, необходимым звеном обследования. С помощью этого метода выявляют пороки развития матки (рис. 27, 28), наличие **внутриматочных синехий** (рис. 29), истмико-цервикальную недостаточность (рис. 30), гипоплазию матки. При невынашивании беременности гистеросальпингографию целесообразно производить на 18—22 день менструального цикла при отсутствии признаков инфекции, изменений в анализах крови, мочи, влагалищных мазков.

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



Рис 27. Порок развития матки (внутриматочная перегородка).

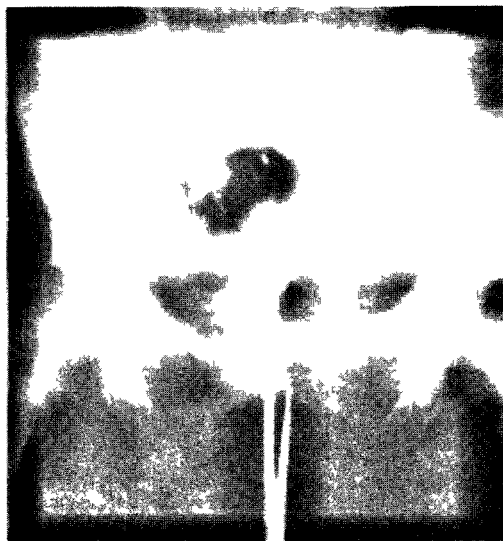


Рис. 28. Порок развития матки (двурогая матка).



Рис. 29. Внутриматочные синехий.



Рис. 30. Истмико-цервикальная недостаточность.

уровня прогестерона. Эти состояния могут быть дифференцированы с помощью адреналино-прогестероновой пробы (Бодяжина В.И. и соавт., 1983).

Альтернативным методом исследования является **гистероскопия**, при которой можно более точно выяснить характер поражения полости матки, пространственное отношение при пороках развития матки, обширность внутриматочных синехий. При гистероскопии меньше ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов исследования, чем при гистеросальпингографии из-за возможных артефактов.

Однако оба эти метода, давая очень ценную информацию о состоянии полости матки, не позволяют четко провести дифференциальный диагноз порока развития матки: двурогая или **внутриматочная** перегородка.

Учитывая, что для привычного невынашивания внутриматочная перегородка более тяжелая патология, чем двурогая матка, нередко для уточнения характера порока развития матки необходима **лапароскопия**. Однако из-за возможных осложнений и дороговизны метода исследование для этих целей используется редко, только если есть необходимость вмешательства при сопутствующей гинекологической патологии.

Альтернативным методом лапароскопии может быть **резонансная томография**. В последние годы в печати появились данные об использовании **соногистеросальпингографии** (Keltz M. и соавт., 1997). Под контролем УЗИ в полость матки вводится эхонегативное вещество и методом УЗИ отслеживается не только состояние полости матки, но и динамика сокращений труб и их проходимость.

При производстве гистеросальпингографии мы рекомендуем за день до начала исследования прием **доксциклина** по 100 мг 2 раза, **трихопол** по 0,25 мг 3 раза в день, **нистатин** 0,5 4 раза в день в течение 5—6 дней после процедуры. Для обеспечения самой процедуры и уменьшения дискомфорта после нее можно рекомендовать прием антипростагландиновых препаратов: **индометацин**, **вольтарен**, **ибупрофен** в терапевтических дозах в течение 1—2 дней.

Тесты функциональной диагностики

Для определения особенностей менструального цикла и эндокринных влияний проводят исследования с помощью тестов функциональной диагностики. В настоящее время из всех тестов используется только запись **базальной** температуры. Женщине предлагается измерять **базальную** (ректальную) температуру ежедневно утром до туалета и наносить данные на специальный график (рис. 31). При невынашивании беременности вести график базальной температуры следует в течение всего времени обследования и подготовки к беременности, отмечая время приема лекарственных препаратов, другие виды лечения, а также исследования. Это позволяет оценить влияние терапевтических мероприятий на ха-

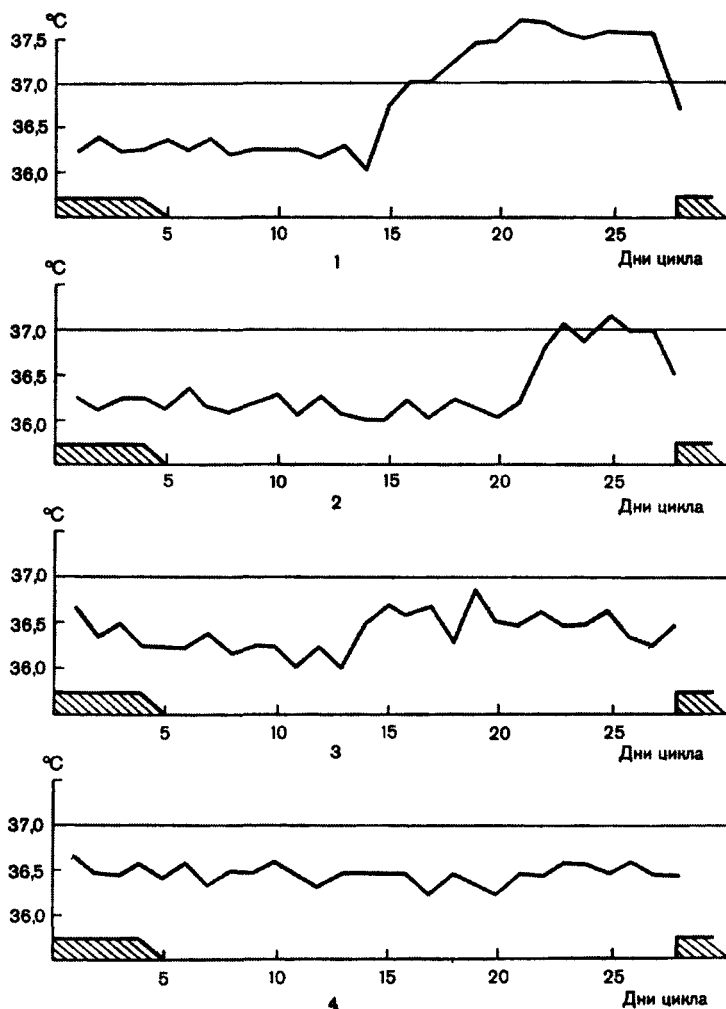


Рис. 31. Базальная температура в норме и при неполноценной лютеиновой фазе цикла.

1 — при нормальном менструальном цикле; 2 — I тип НЛФ-укорочение II фазы; 3 — II тип НЛФ-низкий подъем ректальной температуры; 4 — ановуляция.

рактер менструального цикла (изменение времени овуляции, длительность фаз цикла) и сопоставить результаты других исследований с особенностями менструального цикла. Кроме того, по графику базальной температуры можно заподозрить наличие ранних сроков беременности. Повышение базальной температуры в середине менструального цикла более чем на 0,5 градуса свидетельствует о наличии овуляторного цикла. Наиболее часто у женщин с привычным невынашиванием обнаруживается двухфазный цикл с неполноценной II фазой. При этом базальная температура может быть двух вариантов. При первом варианте наблюдается достаточный подъем температуры, но II фаза короткая — от 4 до 6 дней (рис. 31-2). Изучение уровня экскреции прегнандиола у женщин с таким циклом показало, что его уровень находится в пределах нормы, но более короткое время. При исследовании эндометрия на 18—22 день цикла выявлена начальная фаза секреции.

Второй вариант недостаточности заключается в том, что наблюдается едва заметный подъем базальной температуры с медленным спадом, но продолжительность его соответствует нормальной II фазе (рис. 31 -3). При этом варианте недостаточности II фазы овуляция совершается в середине менструального цикла, подъем температуры происходит в то же время, но бывает очень небольшим, иногда с перепадами, температура неустойчивая. В моче обнаруживается низкий уровень экскреции прегнандиола.

Нередко количество вырабатываемого прогестерона бывает столь невелико, что по результатам цитологического исследования влагалищного мазка трудно определить наличие II фазы. При биопсии эндометрия при этом варианте недостаточности II фазы отмечают слабое развитие секреторных изменений. Нередко при невынашивании овуляторные циклы с неполноценной II фазой чередуются с ановуляторными циклами (рис. 31 -4), которые характеризуются монофазной базальной температурой без подъемов, отсутствием экскреции прегнандиола во второй половине менструального цикла и наличием в эндометрии только пролиферативных изменений. Клинические проявления неполноценной II фазы цикла могут быть обусловлены как снижением функции гонад, так и поражением органа-мишени-эндометрия вследствие снижения активности рецепторов, реализующих действие половых гормонов. Дифференцировать эти состояния позволяют исследования уровня гормонов в крови в различные фазы менструального цикла. В связи с доступностью в настоящее время гормональных исследований для оценки качества менструального цикла, другие тесты функциональной диагностики (цитология влагалищных мазков, исследование слизи цервикального канала, определение цервикального числа) представляют в настоящее время исторический интерес.

Гормональные исследования

Целью гормональных исследований у пациенток с привычным невынашиванием является определение причин формирования НЛФ, степень тяжести гормональных нарушений для подбора адекватной терапии.

Учитывая значительные изменения уровней половых гормонов по фазам цикла, исследования мы проводили на 7—8 день I фазы цикла и на 21—23 день цикла (4-й день подъема базальной температуры).

Уровень стероидных гормонов в плазме крови в соответствии с фазами менструального цикла, по данным лаборатории эндокринологии НЦ АГиП РАМН (руководитель профессор Фанченко Н.Д.), представлены в таблице 19.

Таблица 19

**Содержание стероидных гормонов в плазме крови
у здоровых фертильных женщин**

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

Продукция эстрадиола характеризуется двухфазным увеличением его содержания в крови в течение менструального цикла. В ранней фолликулиновой фазе содержание эстрадиола не превышает 367 нмоль/л (100 пг/мл). Максимальное повышение его уровня отмечается накануне овуляции, что отражает функциональную активность зрелого фолликула. В последующие дни наблюдается снижение содержания эстрадиола до 422,0 нмоль/л (115 пг/мл), в лютеиновой фазе цикла содержание эстрадиола постепенно увеличивается до цифр, несколько меньших чем уровень гормона накануне овуляции.

Второе увеличение концентрации эстрадиола на 21—22-й день цикла является отражением гормональной активности развивающегося желтого тела яичника. Накануне менструации содержание эстрадиола падает до уровня характерного для ранней фолликулиновой фазы цикла (рис. 32).

Содержание прогестерона в фолликулиновой фазе цикла не превышает 15,9 нмоль/л (0,5 нг/мл). Типичная кривая секреции прогестерона представлена на рисунке 33. Первое достоверное повышение уровня прогестерона до 47,7 нмоль/л (1,5 нг/мл) отмечается в овуляцию. В последующие дни ранней лютеиновой фазы концентрация прогестерона непрерывно увеличивается, достигая максимального значения к середине лютеиновой фазы, затем постепенно снижается к менструации.

Уровень прогестерона в плазме крови во II фазе цикла 15,9 нмоль/л (0,5 нг/мл) свидетельствует об овуляции, однако только уровень прогестерона более 31,8 нмоль/л (10 нг/мл) свидетельствует о полноценной функции желтого тела. Уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы ниже чем 31,8 нмоль/л свидетельствует о наличии неполноценной лютеиновой фазы. Однако нередко при низком уровне прогестерона в периферической крови проведенная в это время биопсия эндометрия свидетельствовала о нормальной секреторной трансформации эндометрия (Li T. и соавт., 1989). Исследователи объясняют эту ситуацию тем, что прогес-

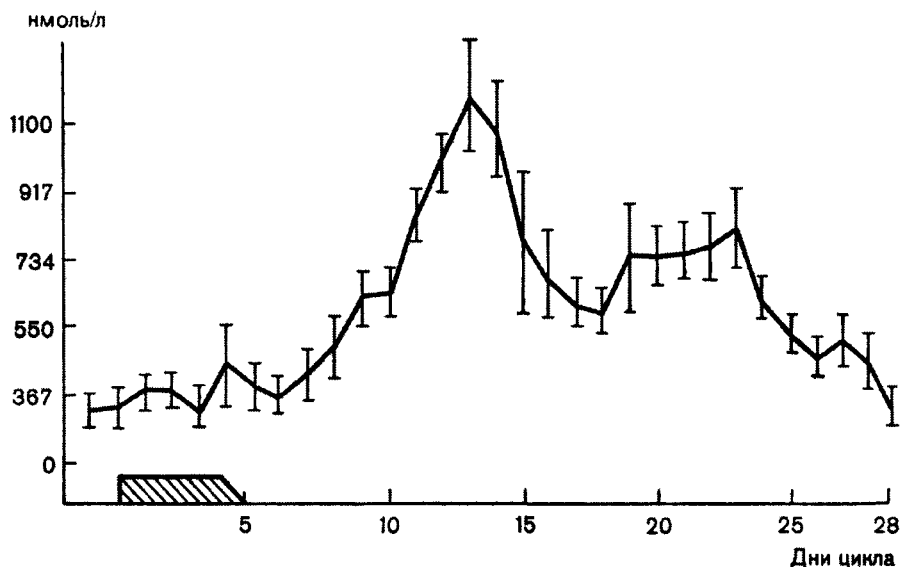


Рис.32. Типичная кривая секреции эстрадиола в течение менструального цикла.

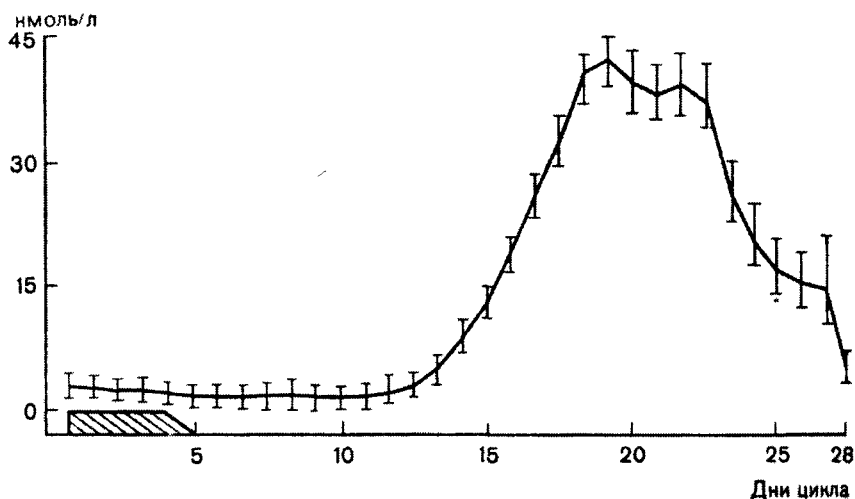


Рис.33. Типичная кривая секреции прогестерона в течение менструального цикла.

терон выделяется в пульсовом режиме и уровень в периферической крови не соответствует уровню его в эндометрии (Miles и соавт., 1994). Кроме того, уровни прогестерона в периферической крови у женщин с нормальной репродуктивной функцией и у пациенток с невынашиванием в большом проценте совпадают (Azuma и соавт., 1993).

Если у пациентки подразумевается неполноценная лютеиновая фаза необходимо определить причину. Для этого проводится гормональное исследование для исключения гиперандрогении.

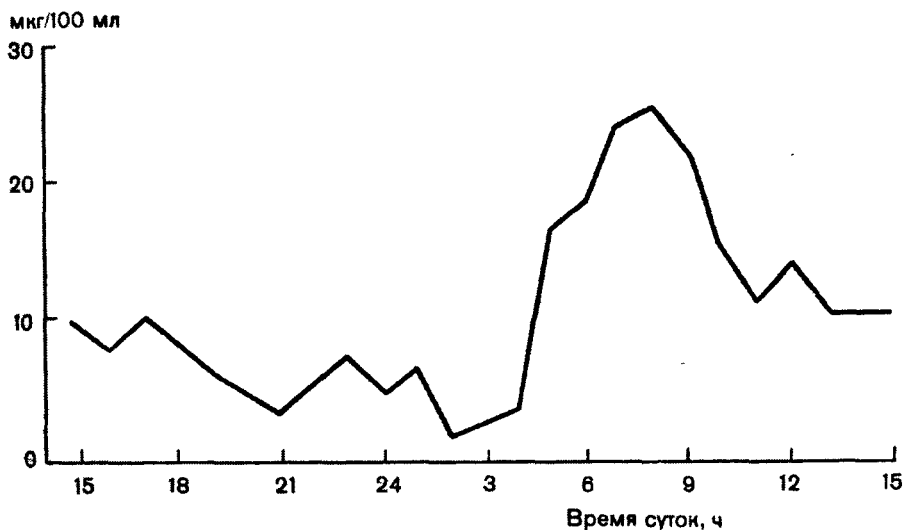


Рис.34. Типичная кривая секреции кортизола.

Для выявления гиперандрогении определяют уровень кортизола в плазме крови, уровень ДЭАС, 17-оксипрогестерона, тестостерона и пролактина. Эти исследования необходимы при наличии у женщины гирсутизма и других признаков вирилизации, нерегулярных менструаций, длительном цикле, олигоменореи, при наличии в анамнезе неразвивающихся беременностей, внутриутробной гибели плода неясного генеза, редко наступающих беременностей. Типичная кривая секреции кортизола представлена на рис. 34.

Обращает на себя внимание то, что наиболее высокий уровень кортизола наблюдается в ранние утренние часы, это следует учитывать при назначении глюкокортикоидов. Если нужно подавить уровень андрогенов при дисфункции коры надпочечников, то целесообразно назначать глюкокортикоиды в вечерние часы, чтобы пик их действия совпадал с пиком секреции кортизола. Если же глюкокортикоиды назначаются при аутоиммунных нарушениях и угнетать продукцию андрогенов не надо, то лучше назначать глюкокортикоиды в утренние часы, и действие глюкокортикоидов будет происходить с меньшим побочным эффектом.

Для выявления надпочечниковой гиперандрогении определяется уровень дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС) и 17-оксипрогестерона (17ОП). Для выявления яичниковой гиперандрогении проводится исследование уровня тестостерона. Если нет возможности определения уровней андрогенов в крови, можно исследовать уровень экскреции 17КС в моче. При трактовке результатов необходимо полученные данные сравнивать с нормативными параметрами данной лаборатории. При определении показателей 17КС необходимо напомнить пациентке порядок сбора суточной мочи и необходимость в течение 3-х дней до исследования соблюдать диету с исключением всех красно-оранжевых продуктов.

При определении показателей 17КС выше нормативных у женщин с невынашиванием беременности необходимо провести дексаметазоновую пробу для

дифференциальной диагностики гиперандрогении яичникового или надпочечникового генеза. Проба основана на том, что введение препаратов глюкокортикоидного действия (преднизолона, дексаметазона), тормозящих секрецию АКТГ, приводит к быстрому и значительному снижению выделения с мочой 17КС при гиперандрогении надпочечникового генеза. Принимая во внимание, что у женщин с невынашиванием беременности цикл в основном двухфазный и содержание прогестерона существенно меняется в зависимости от фазы цикла, пробу с дексаметазоном следует проводить в середине I фазы, т.е. на 5—7 день цикла, когда выявляется преимущественно надпочечниковая гиперандрогения. Применяются две пробы — малая и большая. При малой пробе дексаметазон назначают в дозе 0,5 мг каждые 6 часов на протяжении 3-х суток. За 3-е суток до пробы, на 2—3 сутки после введения дексаметазона определяют суточную экскрецию 17КС.

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

В лаборатории эндокринологии НЦ Агип РАМН проба с дексаметазоном проводится по следующей схеме (Раисова А.Т., Орлова В.Г., 1986) (табл. 20).

Таблица 20

**Схема пробы с дексаметазоном
(Раисова А.Т., Орлова В.И., 1986)**

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

При положительной пробе последняя доза препарата не меняется до исследования уровня 17КС на 22 день цикла и на 7 день следующего менструального цикла. После исследования, окончательно определяют дозу препарата для нормализации уровня 17КС или его отменяют. Под влиянием пробы при яичниковой гиперандрогении или при синдроме Кушинга снижение уровня 17КС практически не происходит, или он снижается незначительно. Следует еще раз отметить, что для невынашивания беременности характерны стертые формы гиперандрогении, с нерезко выраженными клиническими проявлениями гиперандрогении вне беременности, с нормальным уровнем 17КС, что затрудняет постановку диагноза. Для выяснения резервных возможностей надпочечников и природы нарушения их функции проводится проба с АКТГ пролонгированного действия (Синакте-депо 40 мг) в раннюю фолликулиновую фазу цикла. В ответ на стимуляцию АКТГ у пациенток с нерезко выраженными формами гипер-

**Концентрация стероидных и пептидных гормонов
в крови женщин репродуктивного возраста
(Новиков Е.А. и др., 1986)**

	Репродуктивный возраст	
	I фаза цикла	II фаза цикла
ЛГ МЕ/л	6,9 6,0-7,9	6,9 5,8-8,1
ФСГ МЕ/л	3,6 3,3-4,1	2,7 2,3-3,0
Пролактин мМЕ/л	270 243-299	287 257-320
Эстрадиол нмоль/л	258 228-292	543 502-588
Прогестерон нмоль/л	2,0 1,8-2,2	27 23-32
Тестостерон нмоль/л	1,7 1,5-1,9	1,7 1,6-1,8
Кортизол нмоль/л	348 321-377	344 315-375
17ОНР нмоль/л	2,7 2,2-3,3	6,4 4,6-8,8
ДЭА нмоль/л	32 29-35	24 20-28

андрогении надпочечникового генеза наблюдается неадекватное увеличение экскреции андрогенов — 17КС в среднем на 100%, ДЭА на 190% и прегнантриола на 160%.

У здоровых женщин в контрольной группе отмечено увеличение 17КС на 46%, ДЭА на 72% и прегнантриола на 54%. Таким образом, избыток андрогенов у женщин при ферментативной недостаточности надпочечников различен и зависит от степени выраженности и от типа энзимного дефекта. У больных с классическими формами АГС имеет место дефицит ферментов, а при стертых формах АГС синтез кортизола блокирован в меньшей степени и может быть выявлен в неадекватном ответе на стимуляцию АКТГ. Повышенный уровень андрогенов может быть обусловлен как избыточной продукцией андрогенов, так и нарушением их метаболизма и связывания на периферии. Для классических синдромов характерна избыточная секреция активных андрогенов. При стертых и смешанных формах избыточный уровень андрогенов чаще обусловлен изменением метаболизма, влиянием различных факторов на активность ферментных систем, что обуславливает проявления нетипичной клинической картины и затрудняет диагностику и терапию (Раисова А.Т., Орлова В.Г., 1986).

Нормативные параметры стероидных и пептидных гормонов в крови женщин репродуктивного возраста в норме по данным лаборатории эндокринологии НЦ АГ и П РАМН представлены в таблице 21.

Генетическое обследование

При наличии в анамнезе прерывания беременности в ранние сроки, мертворождений неясного генеза, пороков развития плода целесообразно генетическое обследование супружеской пары в условиях медико-генетической консультации или специализированной лаборатории.

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

Еще совсем недавно одним из информативных методов исследования в генетике считалась дерматоглифика. Выяснение особенностей дерматоглифики позволяет определить наиболее информативный комплекс отклонений в структуре кожного рисунка пальцев и ладоней человека. Формирование каждого рисунка ладоней происходит на 3—4 месяце внутриутробного развития в соответствии с хромосомными влияниями. Особенности узоров обусловлены влиянием генов родителей или хромосомными aberrациями у плода. При ряде заболеваний имеются однотипные особенности дерматоглифики, которые могут быть использованы с диагностической целью. Проводят анализ рисунка кожи концевых фаланг пальцев, пальцевых и осевых трирадиусов, пальцевого гребешкового счета, окончания главных ладонных линий, четырехпальцевой борозды с ее вариантами.

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

Диагностическое значение так же имеет угол (АТД), образованный в результате соединения прямыми линиями проксимального трирадиуса и двух подпальцевых (под II и IV пальцами). В норме он равен или меньше 45° . При дерматоглифическом анализе рекомендуется проводить исследования на обеих руках. Используют несколько методов количественной оценки дерматоглифических признаков. Количественная характеристика дерматоглифических данных включает следующие показатели: дуги, ульнарные петли, радиальные петли, завитки, гребневой ладонный и пальцевый счет, угол АТД.

При невынашивании беременности выявлены некоторые особенности дерматоглифики: радиальные петли встречаются на пальцах кисти чаще, чем в контроле. Мономорфные руки по ульнарным петлям наблюдаются в два раза чаще, чем в контроле. На ладонях чаще отмечается осевой трирадиус и угол АТД больше 60° , при невынашивании в 10 раз чаще встречается межпальцевый дополнительный трирадиус. Часто находят укорочение главной ладонной линии. Чаще, чем в контроле, выявляются «чистые» формы и варианты четырехпальцевой борозды.

В связи с совершенствованием методов цитогенетического анализа появились возможности более точного анализа генетических проблем как у эмбриона/плода, так и у родителей. Дерматоглифический анализ в этом плане представляет скорее исторический интерес и может быть использован там, где нет возможности цитогенетического анализа.

Почти у половины женщин непосредственной причиной выкидыша является хромосомная аномалия эмбриона. Выкидыши со структурными аберрациями встречаются относительно редко, более половины из них наследуются от родителей, а не возникают *de novo* (Ferrier и соавт., 1980).

В процессе мейоза чаще происходит нарушение в распределении хромосом, а не их структурной целостности. Диагностическими признаками выкидышей хромосомной этиологии являются выкидыши раннего срока беременности, **абортусы** с аномальным кариотипом, рождение ребенка с хромосомной патологией (болезнь Дауна, олигофрения, лицевая дисплазия), **мертворождения**, которые могут быть обусловлены аномальным набором хромосом.

Хромосомные аномалии у плода могут быть у супругов с нормальным кариотипом. Зачатие плода с аномальным кариотипом происходит в результате мутации в процессе мейоза или в процессе нарушений митоза. Хромосомные аномалии могут быть от родителей гетерозигот по транслокации, инверсии, мозаики. Носители **абберантных хромосом** фенотипически нормальны, за исключением сниженной репродуктивной функции. Нередко выявляя у родителей инверсию, транслокацию хромосом, «мозаику», генетик пишет заключение — вариант нормы. Для данного человека это может быть вариантом нормы, и пока геном человека полностью не разгадан, очень трудно сказать, что означают дополнительные доли хромосом или укорочение каких-то плеч и т.д., но в процессе мейоза — процессе деления родительских хромосом на две части и последующего слияния двух **половинок хромосом** в одну, эти «мозаики» и инверсии могут создать аномальный набор хромосом. Поэтому выявления патологии кариотипа, который сегодня относят не к норме, а к «вариантам» нормы, представляется важным особенно, если причину привычного невынашивания ранних сроков выявить не удастся.

В связи с этим мы полагаем, что цитогенетическое исследование супругов с привычным невынашиванием беременности I триместра является важной составной частью обследования. Все пациенты с особенностями кариотипа должны быть информированы, что в случае наступления беременности необходима пренатальная диагностика. Особенно это актуально для родителей в возрасте старше 35 лет.

Важной составной частью медико-генетического консультирования является оценка системы **HLA** супругов.

В настоящее время известно, что каждая клетка человека содержит 5—6 млн генов и каждый ген представляет собой уникальную последовательность приблизительно 1000 нуклеотидных пар. Природа транскрипции, репликации и сохранения генома человека каждой клеткой очень сложна. И чтобы природа генома не нарушилась, в организме есть в каждой клетке гены — антигены отслеживающие «свое» от «чужого» — главный комплекс **гистосовместимости**, один из наиболее изученных областей генома человека, с которым связывают генетический контроль иммунного ответа человека.

Главный комплекс гистосовместимости кодирует систему HLA. Антигены системы HLA могут быть определены серологическими методами исследования (класс I HLA-A-B-C) и генетическими на основе ДНК-методом полимеразной цепной реакции (II класс DR, DQ_{α и β}, DP).

Бактериологическое и вирусологическое обследование

Анализ данных литературы и опыт работы отделения позволяет сделать вывод о высокой значимости бактериологического и вирусологического обследования пациенток с привычным невынашиванием. По нашим данным, персистирующая бактериальная и вирусная инфекция является одним из основных факторов невынашивания. Даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, нарушения репродуктивной системы, вызванные персистенцией их в эндометрии, с развитием хронического эндометрита, а также сопутствующие эндокринопатии и аутоиммунные нарушения, ведут к нарушению развития эмбриона и плода и к прерыванию беременности.

Характерной особенностью микроцинозов эндометрия у пациенток с невынашиванием является наличие в них ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а при невынашивании беременности по типу неразвивающейся беременности — персистенция ассоциаций вирусов: ВПГ II типа, ЦМВ, Коксаки А и В и др.

Для микробиологического исследования содержимое влагиалища и цервикального канала берут стерильным ватным тампоном, который затем помещают в стерильную пробирку. Собранный материал направляют в бактериологическую лабораторию в ближайшие 2—3 часа. Видовая идентификация условно-патогенных микроорганизмов проводится по общепринятым методикам. Одновременно определяется чувствительность всех выделенных культур на чувствительность к антибиотикам.

При необходимости забора эндометрия для бактериологического и морфологического исследования его берут специальной кюреткой или катетером с вакуум-аспирацией на 5—6 день менструального цикла с предосторожностями, необходимыми, чтобы не смешивать образцы, полученные из полости матки и цервикального канала и только после определения, что в цервикальном канале нет патогенной флоры.

Одновременно с бактериологическим целесообразно бактериоскопическое исследование отделяемого половых путей. Для бактериоскопии берут мазки из канала шейки матки, заднего свода влагиалища и уретры на два стекла. Первый мазок окрашивают по Граму для исключения вагиноза в первую очередь, гонококковой инфекции; второй — окрашивание по Романовскому-Гимзе для выявления трихомонад. Данные бактериоскопии отделяемого половых путей помогают определить качественный состав микробной флоры, количество лейкоцитов, состав эпителиальных клеток, что может в какой-то степени характеризовать выраженность воспалительного процесса.

При подозрении на инфекцию мочевыделительной системы показано бактериологическое исследование мочи. Для этого после туалета наружных половых органов в стерильную пробирку собирают среднюю порцию мочи (без катетера).

Пробирку плотно закрывают пробкой. Для исследования достаточно 1—2 мл мочи. Бактериурия считается истинной при наличии 10^5 и более колониеобразующих единиц (КОЕ/мл).

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

Диагностика персистирующей вирусной инфекции должна включать оценку самого антигена или антигенов и объективную реакцию организма на эти антигены. Если определять только вирусы (антигены) любым методом, этого будет недостаточно для диагностики, так как возможен случай транзитного прохода вирусов без воздействия на организм. Кроме того, может быть период ремиссии, когда в цервикальном канале вирусов нет, но факт вирусоносительства может быть. Если определять только антитела к вирусам, этого также не достаточно. Наличие антител к вирусам класса IgG означает, что организм уже встречался с этим типом вирусов в прошлом и есть ответная реакция в виде образования антител. Это очень важно в акушерской практике, так как означает, что первичной вирусной инфекции у беременной не будет, а именно эта инфекция наиболее опасна для плода. Вторичная инфекция, т.е. реактивация вирусной инфекции менее опасна для плода и даже в случае заболевания оно будет протекать в более легкой форме, чем при первичной инфекции.

С нашей точки зрения наиболее информативные методы для клинициста:

1. Степень вирусурии — определение вирусов в клетках осадка мочи, реакцией непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) в модификации Лозовской Л.С. и соавт. (1992).

По результатам, полученным в РНИФ, определяется морфометрический показатель активности вирусной инфекции. При этом учитывается интенсивность специфического свечения и относительное количество клеток, содержащих вирусный антиген. Оценка проводится в балльной системе от «0» до «4+», при котором практически все поле зрения покрыто клетками с ярким гранулярным и диффузным специфическим свечением.

2. Метод ДНК-зонда, ДОТ-гибридизации — определение вирусов в слизи цервикального канала. Этот метод точен для патогенов. Для условно-патогенных микроорганизмов и персистирующих вирусов его значимость меньше и себестоимость выше, чем при оценке вирусурии.
3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР-диагностика) — высоко чувствительный метод определения антигенов при острых и хронических формах инфекции. В качестве клинического материала используют соскоб эпителиальных клеток цервикального канала. Методом ПЦР-диагностики определяет наличие в клетках цервикального канала вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, хламидий, микоплазмы, уреаплазмы.

4. Определение антител к вирусам, особенно наличие IgG. Наличие антител класса IgM менее информативно, они быстро исчезают, или напротив, длительно персистируют. При подозрении на реактивацию исследуют и IgM антитела.

Иммунологические исследования

Показания для иммунологического обследования: привычное невынашивание беременности неясного генеза; анэмбриония в анамнезе; предшествующая беременность с задержкой внутриутробного развития; внутриутробная гибель плода на любом этапе беременности; аутоиммунные заболевания и состояния; наличие в анамнезе тромбозов артериальных и венозных; **тромбоцитопения**; неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Лечение антибиотиками, некоторые физиотерапевтические процедуры ведут к снижению показателей клеточного и гуморального иммунитета. Период, восстановления показателей иммунитета до исходного уровня различный от 3 до 6 месяцев, поэтому иммунологические исследования необходимо проводить до начала терапии.

Если снижены все параметры иммунитета, то лечение антибактериальными средствами необходимо сочетать с иммуномодулирующими средствами. Рекомендовать беременность можно только после того, как показатели клеточного и гуморального иммунитета будут восстановлены, так как адекватная иммунная реакция организма необходима для нормального течения беременности.

Тесты иммунологического обследования для пациенток с привычным невынашиванием беременности.

1. Иммунофенотипирование.

Иммунофенотипирование субпопуляций состава лимфоцитов периферической крови позволяет выявить отклонения от нормы и особенно оценить уровень активированных клеток, которые ответственны за продукцию провоспалительных цитокинов и аутоантител.

Таблица 22

Нормативные показатели субпопуляций лимфоцитов в периферической крови (лаб. иммунологии НЦ АГ и П РАМН)

Популяция клеток	Дифференцировочный антиген	Нормативные параметры количества лимфоцитов в периферической крови	
		Относительное, %	Абсолютное $\times 10^9/\text{л}$
Зрелые клетки	CD 3+	70,3 $\pm$ 3,5	1,3 $\pm$ 0,07
Т-хелперы/ Индукторы	CD4+	42,4 $\pm$ 1,0	0,9 $\pm$ 0,05
Т-супрессоры/	CD8+	28,2 $\pm$ 2,8	0,5 $\pm$ 0,02
Цитотоксические клетки	CD4+/CD8+	1,7 $\pm$ 0,1	—
Естественные киллеры (NK)	CD 16+	10,6 $\pm$ 1,7	0,2 $\pm$ 0,02

Популяция клеток	Дифференцировочный антиген	Нормативные параметры количества лимфоцитов в периферической крови	
		Относительное, %	Абсолютное $\times 10^9/\text{л}$
В-клетки	CD 19+	5,5 $\pm$ 0,3	0,22 $\pm$ 0,01
	CD56+	3,9 $\pm$ 0,7	
	CD56– CD16+	8,8 $\pm$ 1,5	
	CD 56+CD16–	2,2 $\pm$ 0,4	
	CD56+ CD16+	1,7 $\pm$ 0,3	
	CD5+ CD19–	58,3 $\pm$ 3,5	
	CD5– CD19+	2,2 $\pm$ 0,2	
	CD5+CD19+	2,5 $\pm$ 0,2	

2. Определение антител.

Различают 5 классов антител: IgM — первыми появляются в ответ на антигенную стимуляцию и эффективны в связывании и агглютинации микроорганизмов (антигенов). Они имеют более крупную молекулу чем другие иммуноглобулины и не проникают через плаценту к плоду.

IgG — антитела, при иммунном ответе появляются вслед за IgM, проникают во внесосудистые пространства и через плаценту проникают к плоду.

IgA — основные антитела, содержащиеся в секретах в кишечнике, легких, моче. Основная их функция — предотвратить проникновение антигенов с поверхности в ткани.

IgE — в норме составляют менее 1/10000 всех сывороточных иммуноглобулинов, но при аллергии его содержание многократно увеличивается более чем в 30 раз, а содержание специфических IgE более чем в 100 раз.

IgD — действуют на поверхности В-клеток, выполняя регуляторную функцию.

Определение иммуноглобулинов трех основных классов (A, M, G) необходимо при оценке иммунного статуса. Повышение уровня IgM наблюдается при первичной инфекции или при обострении персистентной вирусной инфекции. Низкий уровень IgA является основанием для отказа от использования иммуноглобулина в процессе лечения, так как возможны анафилактические осложнения. Наибольшее значение в акушерской практике имеет определение специфических антител к вирусным, паразитарным инфекциям.

Наличие иммуноглобулинов класса IgG, специфических к ВПГ, ЦМВ, токсоплазме означает, что пациентка встречалась в прошлом с этими антигенами и у нее есть иммунитет, и при активации ВПГ и/или ЦМВ плод страдать тяжело не будет, а при наличии антител класса IgG к токсоплазме плод вообще болеть не будет этим заболеванием.

Наличие специфических IgM при отсутствии IgG означает, что имеет место первичное заражение. При наличии одновременно специфических IgM и IgG антител чаще всего имеет место обострение хронической вирусной инфекции. Возможно, что обострения нет, а есть длительная персистенция IgM антител.

Особое внимание следует уделять пациенткам у которых нет антител к таким инфекциям, которые при беременности могут вызвать тяжелое поражение плода — ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха. Эти пациентки называются серонегативными. При контакте с инфекционным агентом впервые происходит инфи-

цирование и соответственно выработка антител. Сначала появляются антитела класса IgM, происходит так называемая конверсия и пациентка из серонегативной становится серопозитивной по конкретной инфекции. В этом случае если инфекция вызывает пороки развития плода, чаще всего приходится беременность **прерывать**, а не сохранять, особенно если конверсия наблюдалась в I триместре.

Поэтому при определении **вирусоносительства** одновременно следует определить наличие и класс специфических антител.

3. Оценка интерферонового статуса представляется чрезвычайно важным моментом обследования.

Интерфероны — группа белков, продуцируемых в ответ на вирусную инфекцию, а также под влиянием липолисахарина и др., продуцируются макрофагами ИФН-а, фибробластами ИФН-Р и Т-клетками (Th-1 хелперами) ИФН-у. Интерфероны стимулируют клетки к выделению белков, блокирующих транскрипцию информационной РНК вируса. Интерфероны более **видоспецифичны**, чем другие цитокины (Плейфер J., 1999).

Высокий уровень интерферона в сыворотке нарушает нормальное развитие плацентации, ограничивая **инвазию трофобласта** и оказывая на эмбрион прямое токсического действие. Проводится оценка сывороточного интерферона, спонтанная ИФН реакция лейкоцитов, продукция лейкоцитами ИФН-а при индукции вирусом болезни Ньюкастла (ВБН), продукция α и β ИФН на иммуномодуляторы для подбора наиболее эффективных индукторов для конкретной больной (неовир, полиоксидоний, циклоферон, ридостин, лорифан, имунофан, деринат, те-мурит); продукция лимфоцитами ИФН- γ при индукции фитогемагглютинином (ФГА) конквалином (КонА), стафилококковым энтеротоксином (СЭА).

Таблица 23

**Нормативные параметры оценки интерферонового статуса в Е/мл
(по данным лаборатории иммунологии НЦ АГ и П РАМН)**

Показатели ИФН статуса	Нормативные параметры у здоровых женщин репродуктивного возраста Е/мл
Сывороточный интерферон	4,4±0,28
Спонтанная ИФН реакция лейкоцитов	4,2±0,03
Продукция лейкоцитами ИФН γ при индукции ВБН	73,6±8,95
Продукция лимфоцитами ИФН γ при индукции	
ФГА	24±3,5
Кон А	22,5±3,1
СЭА	24,5±3,2
Ответ на индукторы интерферона	
α и β ИФН	64-256
γ ИФН	16-64

Дисбаланс системы интерферонов имеется практически у всех женщин с привычным невынашиванием, особенно при хронической вирусной инфекции и аутоиммунных нарушениях. Этот дисбаланс выражается резким повышением сывороточного интерферона или резком снижении продукции всех типов интерферона клетками крови в ответ на различные индукторы.

4. Определение уровней **провоспалительных** и **регуляторных** цитокинов проводится иммуноферментным анализом (Elisa) в сыворотке крови, слизи и клетках цервикального канала, супернатантах *in vitro* активированных лимфоцитов.

В настоящее время известно более 30 цитокинов. Традиционно, исходя из биологических эффектов, принято разделять:

- интерлейкины — **регуляторные** факторы лейкоцитов (их изучено 17);
- интерфероны — **цитокины** с преимущественно противовирусной активностью;
- факторы некроза опухоли, оказывающие **иммунорегуляторное** и прямое цитотоксическое действие;
- колониестимулирующие факторы — гемопоэтические цитокины;
- **хемокины**;
- факторы роста.

Цитокины различаются по **строению**, биологической активности, происхождению, однако обладают рядом сходных признаков, характерных для этого класса **биорегуляторных** молекул.

Для функционирования системы цитокинов в норме характерны: индивидуальный характер образования и рецепция цитокинов; каскадный механизм действия; локальность функционирования; избыточность; взаимосвязанность и взаимодействие компонентов. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, не оказывают системных эффектов, т.е. имеет место локальный характер их действия.

Определение в периферической крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что наблюдается при интенсивных, длительно текущих воспалительных, аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы (Ковальчук Л.В., 1997; Пальцев М.А., 1996; Ярилин А.А., 1997).

Избыточность системы цитокинов проявляется в том, что каждый тип клеток иммунной системы способен продуцировать несколько цитокинов и каждая разновидность цитокинов **может секретироваться** различными клетками. Кроме того, для всех цитокинов характерна полифункциональность с сильным перекрыванием эффектов. Так, проявление общих и местных признаков воспаления обуславливает целый ряд цитокинов: *il-1*, *il-6*, *il-8*, *TNF α* , колониестимулирующие факторы (Jones C. и соавт., 1997).

В пролиферации Т-лимфоцитов принимает участие *il-2*, *il-4*, *il-7*, *il-9*, *il-13*, *il-15*, *TNF α* . Такое дублирование обеспечивает надежность функционирования цитокинового каскада. Под воздействием специфических антигенов происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: *Th1* и *Th2*, различающихся по антигенам главного комплекса гистосовместимости и продуцируемым цитокинам. *Th1* секретируют преимущественно **провоспалительные** цитокины, а *Th2* — регуляторные, вызывающие в основном гуморальные реакции гемопоэза, ангиогенез (Contstant S. и соавт., 1997; Marzi M и соавт., 1996).

Генерализованный характер высвобождения цитокинов проявляется рядом системных эффектов. Известно, что летальность при септическом шоке определяется не столько воздействием эндотоксина, сколько возникающим в ответ на его введение повышенным уровнем **провоспалительных** цитокинов.

Важнейшими антагонистами провоспалительных цитокинов являются регуляторные цитокины — il-4, il-10.

Таким образом, система цитокинов при всем многообразии представляет собой единую и целостную сеть, нарушения в которой могут вести к срыву саморегуляции, изменению направленности иммунного ответа, что приобретает особую значимость на ранних этапах развития эмбриона (Krzysiek и соав., 1996).

Поэтому чрезвычайно важно, чтобы все параметры цитокинов были в пределах нормы накануне наступления беременности. Нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, а в последующем и в плаценте, в регуляции которых принимает непосредственное участие компоненты цитокиновой системы.

5. Исследование аутоантител.

Аутоиммунитет — зеркальное отражение толерантности, указывает на потерю организмом толерантности, невосприимчивости к собственным антигенам. В норме иммунная система сдерживают аутореактивность лимфоцитов с помощью регуляторных механизмов. Нарушение их может привести к аутоиммунной патологии. В литературе описывается много вариантов развития аутоиммунитета. Предполагают, что внутриклеточная вирусная инфекция меняет антигенную природу «своей» клетки, в результате чего могут появиться антитела против «своей» клетки. Возможно, что микроорганизмы имеют общие антигены с организмом человека, в этом случае имеет место недостаточная элиминация всех аутореактивных В-лимфоцитов и появление аутоантител. Предполагают наличие генетических влияний на уровне В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток, макрофагов, тканей-мишеней и гормонов.

Аутоиммунные заболевания чаще встречаются и более тяжело протекают у женщин. В последние годы внимание ученых мира приковано к аутоиммунным процессам в организме человека и в частности в акушерской практике. Было чрезвычайно много выполнено исследований для понимания значимости этих нарушений, в том числе и в акушерской патологии.

Наиболее значимым аутоиммунным нарушением для акушерской практики является антифосфолипидный синдром (АФС). Частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием составляет от 27—42% (Naz R., 1992; Shehate H. и соавт. 2001).

Определение волчаночного антикоагулянта проводится гемостазиологическими методами. В акушерской практике большое значение имеет волчаночный антикоагулянт. Полагают, что выявление в крови ВА является качественным проявлением действия определенных уровней аутоантител к фосфолипидам (кардиолипидин, фосфатидилэтанол, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилиназитол, фосфотидиловая кислота) на состояние гемостаза.

Группой риска по наличию аутоантител к фосфолипидам является следующая категория больных, в анамнезе которых имеется: привычное невынашивание беременности неясного генеза, внутриутробная гибель плода во II и III триместрах беременности, артериальные и венозные тромбозы, цереброваскулярные заболевания, тромбоцитопения неясного генеза, ложноположительные реакции на сифилис, ранний токсикоз второй половины беременности, задержка внутриутробного развития плода, аутоиммунные заболевания.

Антикардиолипиновые антитела, антитела к другим фосфолипидам, фосфотаналамину, фосфотидилхолину, фосфатидилсерину и фосфотидиловой кислоте определяются иммуноферментным анализом Elisa.

Как полагают исследователи один и тот же пул клеток иммунной системы продуцирует не только антитела к фосфолипидам, но и другие антитела: анти-ДНК антитела, анти-нуклеарные антитела, анти-тиреоидные, анти-спермальные. Полагают, что на долю этих антител приходится до 22% привычного невынашивания иммунного генеза и около 50% бесплодия неясного генеза и неудач ЭКО (Incerpi M.H. и соавт., 1998; Malinowski A. и соавт., 1995; Ogasawara M. и соавт., 1996).

Эти антитела могут быть направлены как против двойной молекулы ДНК, так и одинарной, а также против полинуклеатидов и гистонов. Наиболее часто они выявляются при аутоиммунных заболеваниях, но могут быть антитела без проявления аутоиммунного заболевания. Другие исследователи не разделяют эту точку зрения. По их данным (Eroglu G. и соавт., 1994, Geva E. и соавт., 1997), эти аутоантителанеспецифичны, частотранзиторны, нет научных данных, объясняющих механизм их действия при привычном невынашивании. По нашим данным, эти антитела необходимо иметь в виду, так как они могут быть маркерами аутоиммунного **неблагополучия**, и хотя научного объяснения механизма их действия пока нет, беременность всегда протекает с осложнениями в виде плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития.

В последние годы появились работы о значении антител к гормонам. Пул клеток продуцирующих антитела CD 19+5+. Активация этих клеток ведет к появлению аутоантител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального течения беременности: эстрадиолу, прогестерону, хорионическому гонадотропину, тиреоидным гормонам, гормону роста (Beer A., Kwak J., 1999, 2000; Kim C. и соавт., 1998).

При избытке CD19+5+ в связи с наличием аутоантител к гормонам наблюдается целый ряд клинических проявлений этого синдрома: недостаточность лютеиновой фазы, неадекватная реакция на стимуляцию овуляции, синдром «резистентных яичников», преждевременное «старение» яичников и преждевременная менопауза.

При появлении аутоантител действие активированных CD19+5+ ведет к нарушениям ранней имплантации, к некрозам и воспалению в децидуе, к нарушению образования фибриноида, к избыточному отложению фибрина. При ЭКО у этих больных отмечается медленное деление и фрагментация эмбрионов, медленный прирост уровня ХГ при беременности, повреждение желточного мешка, **субхориальные гематомы**.

В нашей клинике мы можем определить только антитела к хорионическому гонадотропину (Пономарева И.В., Кирющенко П.А., 1995) и придаем этому аспекту **большое** значение в привычном невынашивании беременности (Кирющенко П.А., 2001).

Этот же пул клеток продуцирует аутоантитела к нейротрансмиттерам, включая серотонин, **эндорфины** и **энкефалины**. При наличии этих антител отмечается резистентность яичников к стимуляции, снижение кровообращения в матке, наблюдается истончение эндометрия, часто **возникают депрессии**, фибромиалгии, нарушения сна, в том числе ночная потливость, панические атаки и т.д.

К сожалению, мы пока не располагаем возможностями исследования в этом направлении. Кроме того, многие методы выявления аутоантител не стандарти-

зированы, требуют уточнения механизма действия. Практическим врачам надо знать о существовании этого направления исследования при выкидышах неясного генеза, направлять в специализированные лаборатории и отделения, а не решать эту проблему назначением но-шпы и прогестерона.

Исследование гемостазиограммы

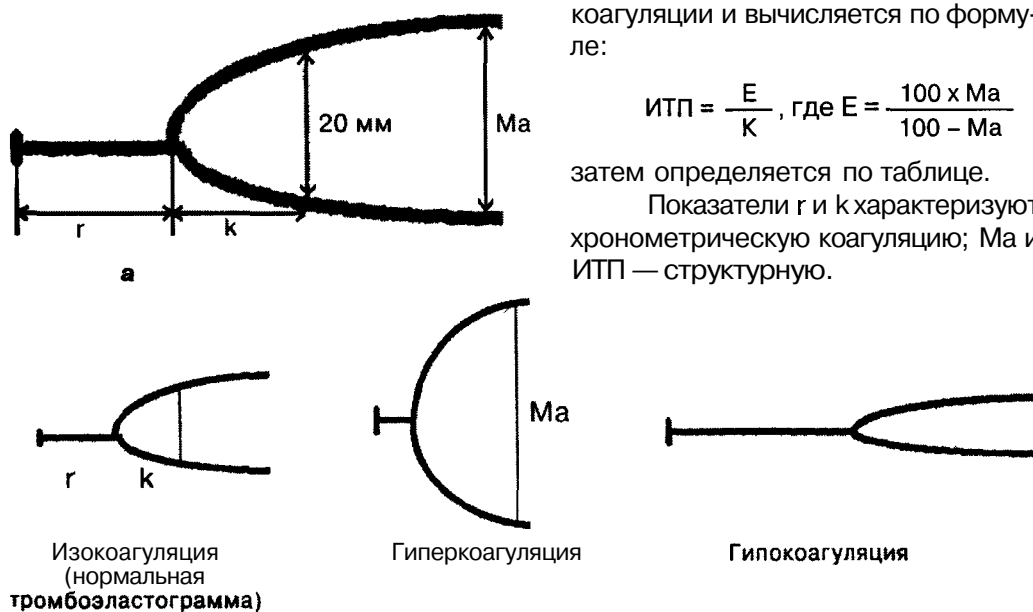
Исследования гемостазиограммы — это основной тест при выявлении аутоиммунных нарушений. В настоящее время спектр гемостазиологических исследований достаточно широк, но интерпретация выявленных нарушений может быть сложной. С нашей точки зрения для практической работы достаточно информативно исследование таких параметров как тромбоэластограмма, агрегация тромбоцитов и определение маркеров хронического ДВС (РКМФ, ПДФ, димеров). Тромбоэластография может быть цельной крови, может быть плазмы, поэтому нормативные параметры зависят от используемых приборов и должны быть отработаны в каждой лаборатории.

Принцип метода состоит в графической регистрации процессов образования фибрина, его ретракции и фибринолиза (рис. 35а,б). Учитываются следующие параметры: r — время реакции от момента начала коагуляции до образования первых нитей фибрина; k — время от момента образования первых нитей фибрина до образования фибринового сгустка определенной условной плотности (при отклонении стрелки регистрирующего устройства до 20 мм); Ma — максимальная амплитуда, характеризует свойства фибринового сгустка; ИТП (индекс тромбодинамического потенциала) — характеризует показатель структурной коагуляции и вычисляется по формуле:

$$\text{ИТП} = \frac{E}{K}, \text{ где } E = \frac{100 \times Ma}{100 - Ma}$$

затем определяется по таблице.

Показатели r и k характеризуют хронометрическую коагуляцию; Ma и ИТП — структурную.



б

Рис. 35.

а — параметры тромбоэластограммы (цельная кровь)
б — варианты тромбоэластограммы.

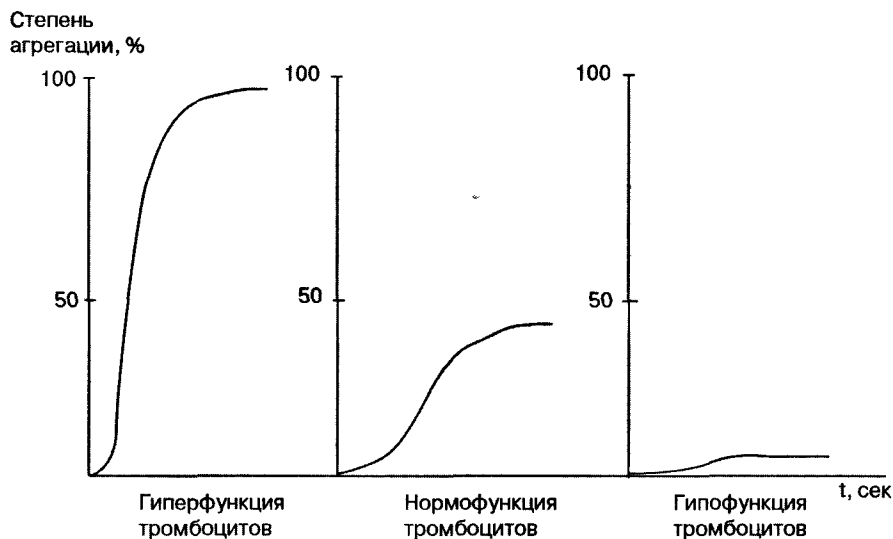


Рис. 36. Агрегатограммы (стимуляция АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ м).

Оценка агрегационной активности тромбоцитов проводится методом фотоэлектрической регистрации динамики изменения светопропускания исследуемого образца плазмы, богатой тромбоцитами при перемешивании со стимуляторами агрегации: раствором аденозинмонофосфата (АДФ) в конечной концентрации 1×10^{-3} М, суспензии коллагена в конечной концентрации 0,04 мг/мл (рис. 36).

Определение растворимых комплексов мономеров фибрина проводится с помощью протамин-сульфатного и этанолового теста. Наличие мономеров фибрина свидетельствует о циркуляции активного тромбина в крови.

Определение продуктов деградации фибрина и фибриногена (ФДП) выполняется с помощью теста ингибиции гемагглютинации с использованием антифибриногеновой сыворотки и эритроцитов, сенсibilизированных человеческим фибриногеном.

- Протромбиновое время определяет внешний механизм свертывания (ПВ);
- Активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяет внутренний путь свертывания;
- АВР — активированное время рекальцификации (АЧТВ + 3 фактор тромбоцитов);
- ПИ — протромбиновый индекс (определяет внешний путь свертывания исследуемого по отношению к здоровому донору) $(\text{ПВ больного} / \text{ПВ донора}) \times 100$.

По нашим данным и по анализу многочисленной литературы по диагностике тромбофилических нарушений в акушерской практике, необходимо ставить вопрос о том, что оценка системы гемостаза должна стать рутинным тестом в акушерской практике как анализ крови и мочи до и во время беременности. Учитывая возможности прогнозирования и лечения тяжелейших акушерских осложнений (отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, потеря беременности во

всех триместрах, тяжелые токсикозы второй половины беременности, задержка внутриутробного развития) по данным оценки гемостаза начиная с ранних сроков беременности, делает эти исследования чрезвычайно важными для работы акушера и в женской консультации и в родильном доме. Не говоря уже о профилактике тяжелейших тромбофилических осложнений в виде **тромбоэмболии**, **коагулопатических кровотечений**. При наличии тромбофилического анамнеза при использовании гепарина дополнительно необходимо проводить следующие исследования: определение числа тромбоцитов; определение активности анти-тромбина III, протеинов С и S, плазминогена.

Ультразвуковое исследование

В настоящее время наиболее значимым неинвазивным методом исследования в акушерстве и гинекологии является УЗИ. На основании многолетней работы совместно с сотрудниками лаборатории функциональной диагностики НЦ АГиП РАМН (руководитель профессор Демидов В.Н.) была показана высокая информативность УЗИ в выявлении патологии матки у пациенток с невынашиванием беременности.

Для визуализации врожденных пороков развития матки более информативной является II фаза менструального цикла, когда эндометрий в фазе секреции четко очерчивает контуры полости матки.

Двуродная матка при поперечном сканировании представлена двумя образованиями, соединенных друг с другом под большим или меньшим углом однородной структуры (рис. 37). Внутриматочная перегородка при УЗИ визуализируется не всегда четко (рис. 38), и матка представляется единым образованием с наличием 2-х М-ЭХО. Дефект М-ЭХО зависит от степени выраженности перепо-



Рис. 37. Врожденный порок развития матки. Двуродная матка (поперечное сканирование).



Рис. 38. Внутриматочная перегородка (поперечное сканирование)
1 — дефект М-эхо, 2 — киста яичника.

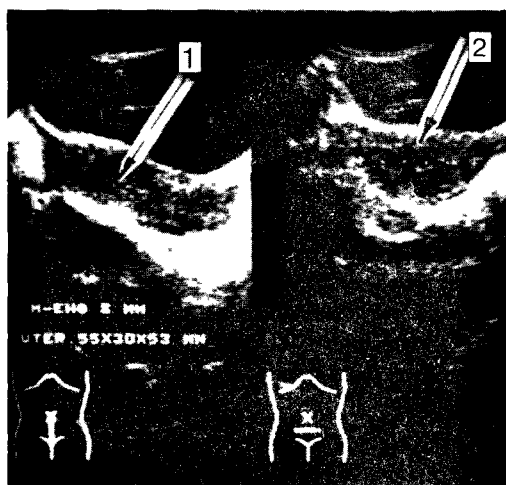


Рис. 39. Седловидная матка
1 — продольное сканирование,
2 — поперечное сканирование.

родки, если дефект был на всем протяжении, то перегородка была полной, при частичном дефекте — неполной. Седловидная матка не всегда выявляется при УЗИ вне беременности, выглядит чаще всего как единое образование с небольшим углубленным контуром в области дна тела матки (рис. 39).

В таблице 24 представлены данные ультразвуковой биометрии матки в норме и у пациенток с привычным невынашиванием с различными вариантами патологии матки (Ходарева Т.В., 1992).

Таблица 24

Данные ультразвуковой биометрии матки при некоторых видах патологии

Показатели (см)	Норма	Врожденные пороки развития матки			Гипоплазия матки		Миома матки n=25
		двууголая матка (n = 17)	внутри-маточная перегородка (n = 11)	седловидная матка (n = 33)	I степени n=42	II степени n=36	
длина матки	6,4±1,0	5,9±0,09 p>0,05	6,0±0,09 p>0,05	5,7±0,09 p>0,05	5,5±0,06 p<0,001	4,7±0,07 p<0,001	7,8±0,09 p>0,05
передне-задний размер	4,0±0,10 p>0,05	3,9±0,1 p>0,05	3,9±0,1 p>0,05	3,8±0,1 p>0,05	3,9±0,1 p>0,05	3,8±0,17 p<0,05	6,5±0,15 p<0,001
ширина матки	5,0±0,17	5,7±0,13 p<0,05	5,0±0,11 p>0,05	5,2±0,12 p>0,05	4,9±0,12 p>0,05	4,4±0,15 p<0,05	7,0±0,15 p>0,001
толщина миометрия	2,0±0,06	1,4±0,05 p<0,001	1,3±0,06 p<0,001	1,5±0,06 p<0,001	1,5±0,06 p<0,001	1,2±0,06 p>0,01	2,6±0,06 p<0,001
длина шейки матки	3,5±0,07	2,8±0,04 p<0,001	2,7±0,06 p<0,001	3,0±0,07 p<0,001	2,4±0,12 p<0,001	2,3±0,1 p>0,05	3,0±0,1 p<0,001

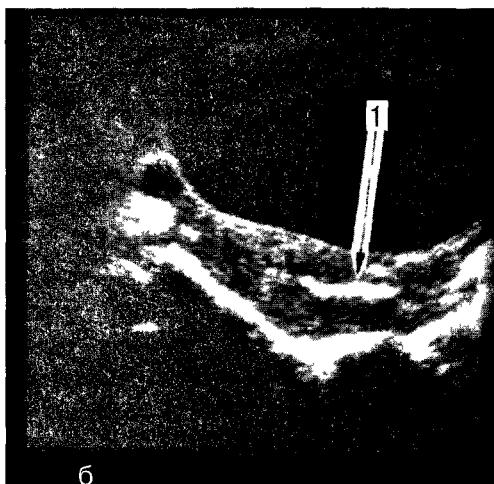
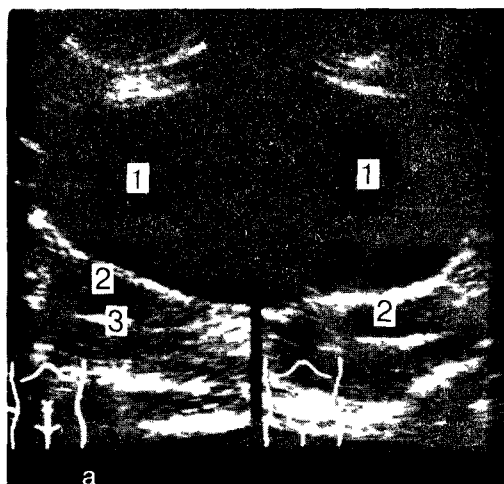


Рис. 40. Внутриматочные синехии

а — продольное и поперечное сканирование, 1 — мочевой пузырь, 2 — тело матки, 3 — синехии в полости матки.

б — поперечное сканирование, 1 — синехии в нижней трети полости матки и верхней трети цервикального канала.

Достоверные различия получены по следующим параметрам: толщина миометрия при врожденных пороках развития и гипоплазии матки уменьшена по сравнению с нормальными показателями на 25—40%.

При гипоплазии матки достоверно уменьшилась длина тела матки на 15—26,6% и шейки матки на 31—34%. Снижение этих показателей не может не сказаться на функциональных способностях матки и определяет высокую степень риска осложнений при беременности.

Информативность эхографии, по нашим данным, составила от 50 до 100%: наименьшая при внутриматочных синехиях (рис. 40) (Демидов В.Н. и соавт., 1999), наибольшая — при миоме матки. При эхографии можно выявить органическую истмико-цервикальную недостаточность в том случае, если ширина цервикального канала превышает 0,5 см, что достоверно выше нормативных параметров (рис. 41 а,б).

По данным Brooke I. и соавт. (1981), ширина шейки матки свыше 1,9 см свидетельствует о наличии истмико-цервикальной недостаточности.

По данным Демидова В.Н. и соавт. (1990) методом эхографии, выявляется хронический эндометрит, особенно при использовании трансвагинального датчика — отмечается расширение полости матки до 0,3—0,7 см и небольшое количество жидкости.

Использование трансвагинальной эхографии позволяет оценить состояние эндометрия, готовность его к имплантации (Струков А.В. и соавт. 1992), динамику изменения структуры и толщины эндометрия на протяжении менструального цикла (рис. 42).

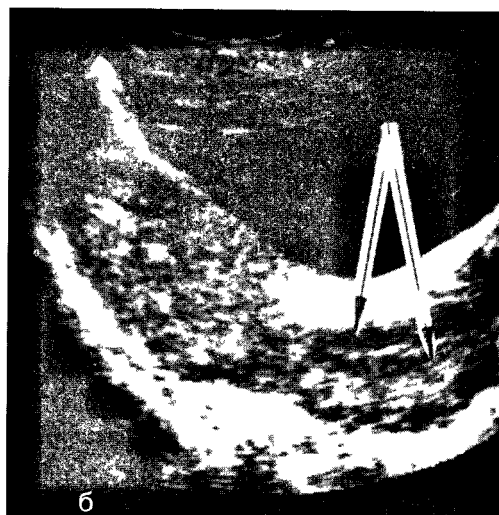


Рис. 41 Шейка матки.

а — продольное сканирование, ширина цервикального канала — 0,5 см.
 б — цервикальный канал — 1,5 см Истмико-цервикальная недостаточность.

	толщина эндометрия (см)	Дни менструального цикла	
а 	0,5—0,9	1—2 (стадия десквамации)	ФАЗА КРОВОТЕЧЕНИЯ
б 	0,3—0,5	3—4 (стадия регенерации)	
в 	0,6—0,9	5—7 (ранняя стадия)	ФАЗА ПРОЛИФЕРАЦИИ
г 	0,8—1,0	8—10 (средняя стадия)	
д 	0,9—1,3	11—14 (поздняя стадия)	
е 	1,0—1,6	15—18 (ранняя стадия)	ФАЗА СЕКРЕЦИИ
ж 	1,0—2,1	19—23 (средняя стадия)	
з 	1,0—1,8	24—27 (поздняя стадия)	

Рис. 42. Динамика изменений структуры и толщины эндометрия на протяжении менструального цикла (Струков А.В , Левитас С Г , 1992).

Чрезвычайно интересной для практического использования представляется оценка биофизического профиля матки по данным эхографии и доплерометрии, разработанная в Women's Health Center Чикаго (Beer A., 1996).

Биофизический профиль матки

Балльная оценка

ФИО _____ Дата _____
 Последняя менструация _____ День цикла _____
 Размер правый _____
 фолликула левый _____
 Желтое тело есть нет

Параметры

1. Толщина эндометрия	Баллы	5. Кровоток в маточной	Баллы
< 7 мм	0	артерии (RI)	
7—9 мм	2	> 8	0
10—14 мм	3	0,75—0,8	1
> 14 мм	1	0,61—0,74	2
		< 6	3
2. Слоистость эндометрия		6. Кровоток в эндометрии	
нет	0	включая зону 3	
нечеткая визуализация		отсутствует	0
5 линий	1	присутствует незначительно	2
отчетливая визуализация		присутствует мульти-	
5 линий	3	фокально	5
3. Сокращение миометрия		7. Кровоток в миометрии	
< 3 сокращений за 2 мин	0	нет	0
> 3 сокращения за 2 мин	3	есть	2
4. Эхогенность миометрия			
грубый/негомогенный	1		
гомогенный	2	ВСЕГО _____	

Относительная оценка

- 21** — зачатие во всех случаях.
17—20 — зачатие в 77% случаев.
14—16 — зачатие в 60% случаев.
< 13 — беременность невозможна.

Дальнейшее обследование проводится с учетом тех параметров, которые были выявлены при I этапе и касаются в основном уточнения патогенетических механизмов, подбора терапии и оценки эффективности проводимой терапии и осуществляется индивидуально для больных. Например, если основной генез невынашивания инфекционный, то второй этап включает оценку иммунного статуса, интерферонового статуса, уровень **провоспалительных** цитокинов.

При выявлении изменений на гемостазиограмме проводится уточнение причины тромбофилического состояния: волчаночный антикоагулянт, врожденные нарушения гемостаза и т.д. Эти исследования будут отражены при рассмотрении тактики ведения пациенток с различными причинными факторами невынашивания беременности.

ГЛАВА 4.

Тактика подготовки к беременности женщин с привычным невынашиванием беременности

Принимая во внимание сложный и полиэтиологичный генез привычной потери беременности, для успешной терапии необходима подготовка к беременности: обследования для выявления причин невынашивания, оценка состояния репродуктивной системы, патогенетически и этиологически обоснованная терапия выявленных нарушений до беременности; оценка эффективности лечебных мероприятий, контроль за течением беременности с первых ее дней, коррекция всех выявленных нарушений, благополучное родоразрешение, оценка течения периода новорожденное™ с учетом патологии у матери. По нашим данным, если мы осуществляем такой подход к ведению пациенток, то в 93—95% наблюдений мы завершаем беременность рождением жизнеспособного и в большинстве наблюдений здорового ребенка. Без подготовки к беременности, несмотря на все попытки сохранения, тщательное наблюдение при беременности, успешное завершение беременности наблюдается у 62—67% больных.

По данным целого ряда исследователей (Hill J., 1999; Fraser и соавт., 1993), стоимость обследования вне беременности очень высока, а риск потери следующей беременности всего 30%, стоит ли обследовать, если при каждой следующей беременности остается 70% шансов доносить беременность, а выкидыш — это проявление естественного отбора.

Данные авторы подтверждают свою точку зрения тем, что в настоящее время нет рандомизированных и/или плацебо-контролируемых методов терапии этого нарушения репродуктивной функции, впрочем как многих методов терапии в акушерской практике. Как исследователь, я понимаю, что медицина должна быть доказательной, и такие исследования нужны. Но как врач, я не понимаю этику исследователя, который зная, что может помочь больным с гиперандрогенией, с антифосфолипидным синдромом и другими нарушениями, но вместо лечения дает «пустышку» и смотрит на результат. А нельзя ли в таких психологически и этически сложных ситуациях сравнивать результаты лечения не с рандомизированными группами больных, а исход беременности по сравнению со всеми предыдущими потерями у конкретной больной. Если до терапии были 2, 3, 5 и т.д. потерь, а мы подготовили к беременности и получили живого малыша, это не доказательная медицина? Если это 10 наблюдений может быть и нет, а если это 500 наблюдений каждый год на протяжении 20 с лишним лет?

Конечно, всегда есть шанс потерять беременность и несмотря на подготовку, так как может сложиться аномальный кариотип эмбриона и все усилия будут сведены на нет, поэтому и у нас нет 100% успеха. В этих ситуациях мы пробуем еще и еще, с помощью лабораторий Центра уточняем ситуацию и в большинстве наблюдений добиваемся успеха вместе с нашими пациентками.

Для большинства женщин с невынашиванием беременности характерно такое психо-эмоциональное состояние, которое можно охарактеризовать как хронический стресс. Первым звеном лечебно-профилактических мероприятий должно быть создание охранительного психо-эмоционального режима и уверенности в необходимости и эффективности проводимых мероприятий. Необходимо объяснить супружеской паре, зачем мы проводим то или иное обследование, что мы хотим подтвердить и зачем это надо. Надо чтобы супруги были не просто испытуемыми пациентами, а чтобы они стали участниками сложного процесса познания причин их репродуктивных неудач. Создание психологического комфорта во время подготовки к беременности и естественно во время беременности является важнейшим условием проводимой терапии.

Тактика ведения пациенток с неполноценной лютеиновой фазой вне беременности

По тестам функциональной диагностики выявлена НЛФ.

Инфекция, как причина хронического эндометрита, при котором может быть НЛФ, исключена. Нет внутриматочных синехий, но может быть гипоплазия матки, генитальный инфантилизм и пороки развития матки без истмико-цервикальной недостаточности. Особенности кариотипа могут быть или нет. Совместимости по системе HLA нет. Нет аутоиммунных нарушений (волчаночного антикоагулянта, анти-ХГ и др.). Одновременно с НЛФ снижено содержание прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла.

Для подготовки к беременности может быть использована циклическая гормональная терапия. Назначение только гестагенных препаратов во II фазе цикла будет недостаточно, так как сниженный уровень прогестерона чаще всего обусловлен низким уровнем эстрогенов в I фазу цикла из-за формирования неполноценного фолликула. В настоящее время для циклической гормональной терапии целесообразно использовать препарат Фемостон. Фемостон — комбинированный двухфазный препарат, содержащий в качестве эстрогенного компонента микронизированный 17 β -эстрадиол (2 мг) и в качестве гестагенного компонента — дидрогестерон (Дюфастон) 10 мг. Дидрогестерон (Дюфастон) не обладает андрогенным действием и анаболическим эффектом, обеспечивает полную секреторную активность эндометрия, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен. Фемостон назначается по 1 таблетке непрерывно 28 дней цикла. Препарат из-за его эстрогенового компонента противопоказан при беременности, но если беременность наступила, то ничего страшного нет, так как доза Дюфастона 10 мг не нарушает процесс овуляции, а этот препарат можно использовать при беременности.

В отличие от многих гормональных препаратов Фемостон не влияет на гемостаз и не вызывает тромбофилических осложнений.

При отсутствии Фемостона или из-за его высокой стоимости можно использовать сочетанную гормональную терапию микрофоллином и прогестероном.

Использование Дюфастона, как монопрепарата при НЛФ (активен при пероральном введении, может использоваться до 20-й недели беременности), применяется перорально. Безопасен и хорошо переносится, так как является пространственным изомером натурального прогестерона.

Микрофоллин (ethinylestradiol) — синтетический эстрогеновый препарат (таблетки содержат 50 мкг) назначается с 5 дня цикла в дозе 50 мкг в сутки. С 15 по 18 день цикла к 1 таблетке микрофоллина добавляют прогестерон по 10 мг внутримышечно (sol. progesterone oleosoe 0,5% — 2,0), а с 18 по 26 день цикла только прогестерон по 10 мг в сутки. Вместо инъекционного прогестерона можно применять дюфастон по 10 мг 2 раза в день в те же дни или утрожестан 100 мг 2 раза в сутки.

Утрожестан — препарат, полностью идентичный натуральному прогестерону. Микронизированная форма обеспечивает максимальную биодоступность как при пероральном, так и интравагинальном применении. При беременности наиболее широко применяется вагинальная форма (по 1 капсуле 2—3 раза в день) вследствие достаточно высокой абсорбции, первичного прохождения через эндометрий, высокой эффективности и удобства применения. Утрожестан, как и

эндогенный прогестерон, обладает способностью контролировать уровень андрогенов, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода.

Утрожестан не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов; благодаря выраженному антиальдостероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме. Основные метаболиты Утрожестана неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона.

Норколут в настоящее время с целью подготовки к беременности использовать нецелесообразно, он менее активен в плане секреторной трансформации, влияя на гемостаз, вызывая гиперкоагуляцию и склонность к тромбозам, неблагоприятно влияет на эмбрион если в цикле лечения произошло зачатие.

Циклическая терапия назначается на 2—3 цикла под контролем графиков ректальной температуры. Одновременно с гормональными препаратами назначаются витамины для беременных и фолиевая кислота, чтобы общая доза фолиевой кислоты была 400 мкг.

При незначительных проявлениях НЛФ и при чередовании циклов с НЛФ с нормальными циклами можно подготовку к беременности провести эстроген-гестагенными препаратами по обычной для контрацептивов схеме. Лечение проводить 2 цикла. В период лечения тормозится овуляция и на отмену препарата наблюдается **рибаум-эффект**, полноценная овуляция и происходит полноценное развитие желтого тела, что обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия и подготовку его для имплантации зародыша.

Если не удастся нормализовать II фазу цикла вышеуказанными методами, в последние годы для подготовки к беременности успешно применяют стимуляцию овуляции **кlostилбегидом** или **кломифен-цитратом**.

Рациональной основой лечения недостаточности II фазы является обеспечение полноценной овуляции, так как у большинства женщин неполноценность лютеиновой фазы является следствием недостаточного созревания фолликула.

Механизм стимуляции овуляции **кломифенцитратом** можно схематически представить следующим образом: **кломифен-цитрат** конкурирует с **17β-эстрадиолом**, блокирует **эстрогензависимые** рецепторы в гипоталамусе, который теряет способность реагировать на эндогенные эстрогены. По механизму обратной отрицательной связи усиливается синтез и высвобождение в кровоток **гипофизарных гонадотропинов** (ФСГ и ЛГ), что обеспечивает стимуляцию созревания фолликула и синтез эстрогенов. После достижения критического уровня эстрогенов в крови, по механизму обратной положительной связи, дается сигнал к началу циклического овуляторного пика **ЛГ**. К этому времени заканчивается блокирующее действие **кломифен-цитрата** **эстрогеновые** рецепторы в гипоталамусе, и он вновь реагирует на эндогенный стероидный сигнал.

У пациенток с невынашиванием беременности с НЛФ к стимуляции овуляции надо относиться осторожно, так как у большинства из них есть своя овуляция. Прибегать к этому виду терапии следует при чередовании ановуляции с НЛФ. Лечение назначают в дозе 50 мг с 5 дня цикла, 1 раз в сутки в течение 5 дней. Побочные явления при применении **кломифена-цитрата** наблюдается редко и, в основном, при использовании больших доз. Наиболее частое осложнение — увеличение яичников и образование кист. Редко могут быть жалобы на боли в

низу живота, неприятные ощущения в молочных железах, тошноту, головную боль. После отмены препарата все явления обычно быстро проходят.

Для правильной оценки эффективности терапии, определения времени овуляции, а в дальнейшем и беременности целесообразен контроль за характером базальной температуры. Для диагностики наиболее тяжелого осложнения после стимуляции овуляции — гиперстимуляции яичников — целесообразно проведение УЗИ и определение уровня эстрогенов (E_2).

Лечение **кломифеном-цитратом** не следует проводить более 3-х циклов подряд и дозу увеличивать нецелесообразно. При отсутствии овуляторного пика (по графику ректальной температуры) на 14—15 день цикла некоторые авторы рекомендуют при хорошем уровне эстрогенов назначать введение хориального гонадотропина в дозе 5—10 тыс. ЕД. При отсутствии овуляции ХГ повторяют в той же дозе через 1—2 дня. В этих случаях хориогонин дополняет или замещает выброс ЛГ.

При НЛФ, но нормальном уровне гормонов (прогестерона и эстрогенов) во II фазу цикла НЛФ чаще всего обусловлена поражением рецепторного аппарата эндометрия. Лечение НЛФ в этой ситуации гормональными препаратами неэффективно. Очень хорошие результаты, по нашим наблюдениям, получены при лечении электрофорезом Си, начиная с 5-го дня цикла — 15 процедур. Этот метод можно применять 2 цикла подряд.

Неплохие результаты получены Паршиной О.В. (1995) при использовании электромагнитного поля мощностью 0,1 мВт/см и частотой 57 Гц при экспозиции 30 мин в течение 10 дней первой фазы менструального цикла. Отмечено повышение уровня прогестерона, нормализация антиоксидантной активности плазмы и появление секреторной трансформации эндометрия.

Хорошие результаты получены при использовании иглорефлексотерапии (Петухова О.К., 1993; Воронцова Г.М., 1982).

Тактика подготовки к беременности пациенток с гиперандрогенией

1. Надпочечниковая гиперандрогения

По тестам функциональной диагностики:

- НЛФ в чередовании с ановуляцией;
- Инфекция, как причина невынашивания и НЛФ, исключена;
- Нет внутриматочных синехий;
- Особенности кариотипа могут быть или не быть;
- Совместимости по HLA нет;
- Нет аутоиммунных нарушений;
- По данным УЗИ яичники не изменены;
- Есть андройдный тип строения тела, широкие плечи, узкие бедра, есть гирсутизм;
- Гормональные **параметры** выявляют повышение уровня 17КС (иногда только во II фазу цикла), ДЭА-С, 17ОП повышены или эти показатели на верхней границе нормы;
- В анамнезе — неразвивающиеся беременности.

Притаккой ситуации необходимо уточнить источник гиперандрогении. Провести пробу с дексаметазоном — снижение уровней 17КС, 17-ОП и ДЭА-С на 80—90% означает, что источник андрогенов — надпочечники.

При неясных клинических данных, при подозрении на гиперандрогению, необходимо провести пробу с АКТГ (синактен-депо). Неадекватное увеличение содержания кортизола, ДЭА и 17ОП указывает на скрытую, неклассическую форму адреногенитального синдрома.

При установлении диагноза надпочечниковой гиперандрогении подготовка к беременности заключается в назначении дексаметазона в дозе от 0,125 мг до 0,5 мг под контролем 17КС в моче или 17ОП и ДЭА-С в крови. У большинства пациенток после начала приема дексаметазона нормализуется менструальный цикл, наблюдается нормальная овуляция и беременность (нередко на фоне дексаметазоновой пробы). Одновременно с дексаметазоном назначаются комплексы метаболической терапии или витамины для беременных с дополнительной таблеткой фолиевой кислоты.

При отсутствии беременности в течение 2—3 циклов можно провести стимуляцию овуляции клостилбегидом или кломифеном в дозе 50 мг с 5 по 9 день цикла на фоне приема дексаметазона.

Альтернативным методом подготовки к беременности может быть дача контрацептива с антиандрогенным эффектом — Диана -35 на два-три цикла. И в цикле, когда планируется беременность, — дексаметазон с 1-го дня цикла.

По нашим данным, у 55% больных с надпочечниковой гиперандрогенией беременность наступила только на фоне лечения дексаметазоном. Длительность реабилитационной терапии составила в среднем 2,4 циклов. При беременности все пациентки с надпочечниковой гиперандрогенией должны продолжать прием дексаметазона в индивидуально подобранной дозе, которая, как правило, не превышает 0,5 мг (чаще 1/2 или 1/4 таблетки).

Подготовка к беременности пациенток с яичниковой формой гиперандрогении

- В анамнезе: позднее менархе, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи первичной, либо вторичной, нередко — вторичная аменорея. Беременности наступают редко и прерываются по типу неразвивающейся беременности, между беременностями длительные периоды бесплодия;
- По тестам функциональной диагностики в основном ановуляция и очень редко овуляторные циклы с НЛФ;
- Отмечается гирсутизм, акне, стрии, особенности пигментации, тембр голоса, особенности морфометрии, высокий индекс массы тела;
- При гормональном исследовании отмечается повышенный уровень тестостерона, нередко повышенный уровень ЛГ и ФСГ, соотношение ЛГ/ФСГ больше 3; уровень 17КС повышен;
- При УЗИ выявляются поликистозные яичники;
- Инфекция исключена, либо вылечена. Учитывая, что у 2/3 больных с гиперандрогенией в процессе беременности наблюдается истмико-цер-

викальная недостаточность, вопрос об инфицировании эндометрия для них чрезвычайно актуален;

- Нет аутоиммунных нарушений;
- Нет совместимости по HLA;
- Особенности кариотипа могут быть и не быть.

Для уточнения генеза гиперандрогении целесообразно провести комбинированную функциональную пробу с дексаметазоном и ХГ. Проба основана на непосредственной стимуляции ХГ функции яичников, продуцирующих андрогены при одновременном воздействии дексаметазона на гипофизарно-адреналовую систему. Дексаметазон назначают по 0,5 мг 4 раза в день в течение 3-х дней с 6 дня менструального цикла. Затем в последующие 3 дня одновременно с приемом дексаметазона в той же дозе вводят внутримышечно ХГ в дозе 1500—3000 МЕ. Определение содержания андрогенов проводят на 5-й день цикла (фон), 8-й день после применения дексаметазона и 11-й день цикла после введения ХГ. При яичниковой форме гиперандрогении, отмечается повышение уровней андрогенов после введения ХГ.

Подготовка к беременности начинается с назначения гестагенов во II фазу цикла. В связи с тем, что Дюфастон и Утрожестан не подавляют собственную овуляцию, их использование предпочтительнее чем других гестагенов. Поданным Hershlag A. и соавт. (1996), гестагены, подавляя ЛГ, снижают уровень андрогенов. Другое мнение высказывает Hunter M. и соавт. (2000) — что гестагены не снижают уровень андрогенов, но способствуют секреторной трансформации эндометрия.

Дюфастон в дозе 10 мг 2 раза в день, Утрожестан 100 мг 2 раза в день назначают с 16 дня цикла 10 дней, 2—3 цикла подряд под контролем графиков базальной температуры. Затем, назначается дексаметазон в дозе 0,5 мг до нормализации уровня 17КС. Следует отметить, что уровень тестостерона при назначении дексаметазона не изменяется. Дексаметазон снижает уровень надпочечниковых андрогенов, уменьшая суммарное их действие. В следующем цикле (если не наступила беременность) проводится стимуляция овуляции клостилбегидом в дозе 50 мг с 5 по 9 день цикла. В следующем цикле, если не наступила беременность, дозу можно увеличить до 100 мг и повторить стимуляцию еще 2 цикла. При этом во II фазу цикла вновь назначать производные прогестерона. При лечении клостилбегидом необходим контроль фолликулогенеза:

- при УЗИ на 13—15 день цикла отмечается доминантный фолликул — не менее 18 мм, толщина эндометрия — не менее 10 мм;
- по графику ректальной температуры — двухфазный цикл и вторая фаза не менее 12—14 дней;
- уровень прогестерона в середине второй фазы — более 15 нг/мл.

При наличии этих параметров мы не применяем ХГ для стимуляции овуляции, так как это введение нередко ведет к гиперстимуляции. Кроме того, нередко трудно определить четкое время для введения ХГ, а его раннее введение может вести к преждевременной лютеинизации незрелого фолликула. Пациентки с поликистозными яичниками у которых все-таки наступают хоть и редко самопроизвольные беременности, не столь тяжелы как пациентки с бесплодием. Хотя очень часто после нескольких неудачных беременностей наступает вторичное бесплодие. Некоторые исследователи рекомендуют введение хорионического гонадотропина (профази, хорагона, прегнила) в дозе 7500—10000 МЕ при дос-

тижении фолликула размеров не менее 18 мм. Овуляция наблюдается через 36—48 часов (Манухин И.Б. и соавт. 2001).

При отсутствии эффекта от стимуляции овуляции в течение 3-х циклов мы воздерживаемся от дальнейших попыток и вновь назначаем гестагены во вторую сразу цикла 2—3 цикла, а затем повторяем стимуляцию овуляции клостилбегидом. При отсутствии эффекта от терапии клостилбегидом необходимо использовать прямые стимуляторы овуляции после предварительной десенситизации гипоталамо-гипофизарной области, либо направить пациентку на оперативное лечение.

После сочетанной терапии у женщин с яичниковым генезом гиперандрогении беременность наступила по нашим данным у 64,7% женщин. Длительность реабилитационной терапии составила 5, 4 циклов. По данным других исследователей (Hunter M., Sterrrett J., 2000), частота наступления беременности составила только 30—40%, а по данным Назаренко Т.А (1998), только у 20% женщин. Эти различия обусловлены прежде всего тем, что контингент пациенток с привычным невынашиванием не имеет такой степени тяжести нарушений как в клинике по лечению бесплодия. Подготовку к беременности у больных с синдромом поликистозных яичников до гормональной терапии следует начинать со снижения веса тем, у кого он повышен — это включает диету и физические упражнения. Снижение веса приводит к снижению уровня андрогенов, инсулина и ЛГ, а также улучшает липидный профиль.

Во время этого этапа лечения пациентке можно рекомендовать использовать оральную контрацепцию с антиандрогенным действием — Диана-35, или другие прогестины без андрогенной активности (desogestrel, gestodine, norgestimate); рекомендовать использование верошпирона (спиронолактона) в дозе 100 мг в сутки в I фазу цикла 10 дней для снижения степени гирсутизма, снижения уровня тестостерона.

Подготовка к беременности пациенток со смешанной формой гиперандрогении

Смешанная форма гиперандрогении чрезвычайно схожа с яичниковой формой гиперандрогении, но при гормональном исследовании, определяется:

- повышенный уровень ДЭА;
- умеренная гиперпролактинемия;
- отсутствует достоверное повышение 17ОП;
- уровень 17КС увеличен только у 51,3% пациенток;
- повышен уровень ЛГ, снижен уровень ФСГ;
- при УЗИ у 46,1% отмечается типичная картина поликистозных яичников, у 69,2% — мелкокистозные изменения;
- при повышенном уровне 17КС отмечается гирсутизм, избыток массы тела (ИМТ — $26,5 \pm 07$);
- при дексаметазоновой пробе с ХГ отмечается смешанный источник гиперандрогении, тенденция к увеличению 17КС, достоверное увеличение тестостерона и 17ОП после стимуляции ХГ на фоне подавления дексаметазоном.

У больных со смешанной формой гиперандрогении отмечены в анамнезе стрессовые ситуации, травмы головы, на энцефалограммах часто выявляются изме-

нения биоэлектрической активности мозга. Для этих больных характерна гиперинсулинемия, нарушения липидного обмена, повышение артериального давления.

Гиперинсулинемия нередко ведет к развитию диабета II типа (diabetes mellitus).

Подготовка к беременности у женщин со смешанным генезом гиперандрогении начинается со снижения массы тела, нормализации липидного, углеводного обмена, применения диеты, разгрузочных дней, физических упражнений, применения седативных средств (перитол, дифенин, рудотель). Полезны сеансы иглорефлексотерапии. На время этого этапа подготовки к беременности целесообразно назначать оральные контрацептивы типа Диана-35, проводить лечение гирсутизма.

При нормальном уровне глюкозы, инсулина, липидов целесообразно назначение гестагенов во вторую фазу цикла на фоне приема 0,5 мг дексаметазона, затем — стимуляция овуляции клостилбегидом. При повышенном уровне пролактина в схему стимуляции овуляции включаем парладел с 10 по 14 день цикла в дозе 2,5 мг 2 раза в день. При отсутствии эффекта от терапии, в случае ненаступления беременности аналогичная терапия проводится не более 3-х циклов, а затем может быть рекомендовано оперативное лечение поликистозных яичников.

При подготовке к беременности вне зависимости от формы гиперандрогении рекомендуется назначение комплексов метаболической терапии. Это необходимо в связи с тем, что глюкокортикоиды даже в малых дозах обладают иммуносупрессивным действием, а большинство пациенток с привычным невынашиванием вне зависимости от его генеза являются вирусоносителями. Для профилактики обострения вирусной инфекции на фоне приема дексаметазона целесообразно использовать комплексы метаболической терапии, которые, снимая тканевую гипоксию, препятствуют репликации вирусов. По нашим данным, в результате подготовки беременность наступила у 54,3% пациенток. Длительность подготовки составила в среднем 6,7 циклов.

Тактика подготовки к беременности пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза

Для привычного невынашивания беременности характерно наличие в организме матери персистентных форм бактериальной и вирусной инфекции.

В анамнезе — прерывание беременности с различными проявлениями инфекции: высокая температура, преждевременное излитие вод, эндометрит после выкидыша или родов; острые и/или хронические воспалительные процессы гениталий. При подозрении на инфекционный генез невынашивания обследование включает следующие параметры:

- бактериологическое исследование из цервикального канала;
- микроскопия мазков по Граму;
- вирусурия — определение в клетках осадка мочи антигенов вирусов методом непрямой иммунофлюоресценции;
- определение в слизи цервикального канала методом ПЦР — вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хламидий, микоплазм, уреаплазм;

- определение в крови антител к вирусу простого герпеса (IgG) и цитомегаловирусу (IgG).

Для подбора иммуномодулирующей терапии и определения порядка лечения проводится:

- оценка иммунного статуса: определение субпопуляций Т-клеточного иммунитета; уровень иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA классов;
- оценка интерферонового статуса: показатели ИФН в сыворотке, интерфероновая реакция лимфоцитов (спонтанная, вирус-индуцированная (ИФН α), митоген-индуцированная (ИФН γ) и чувствительность лимфоцитов к индукторам ИФН;
- гистохимия иммунокомпетентных клеток для подбора комплекса метаболической терапии.

Проявления инфекции острой, или обострение хронической, всегда сопровождаются изменениями в системе гемостаза, поэтому контроль гемостаза и нормализация всех параметров чрезвычайно важны для лечения инфекции. Лечение-профилактические мероприятия при инфицировании пациентки, а правильное сказать, супружеской пары, зависят от тяжести инфекционного процесса, особенностей иммунного и интерферонового статуса и от финансовых возможностей пациентов.

К сожалению, это приходится учитывать. Снижать стоимость лечения за счет его качества не стоит, но и преувеличивать роль тех или иных очень дорогостоящих средств не целесообразно.

При оценке биоценоза влагалища у группы женщин с подозрением на инфекционный генез невынашивания выявлено, что нормациноз был у 38,7% женщин, вагиноз выявили у 20,9%, вагинит — у 22,1% и кандидоз — у 18,2%. В контрольной группе женщин с ненарушенной репродуктивной функцией нормациноз был у 85%, кандидоз — у 10% и вагиноз — у 5%.

При выявлении инфекции в цервикальном канале было обнаружено, что в группе женщин с подозрением на инфекционный генез невынашивания методом ПЦР-диагностики выявили персистенцию уреаплазмы у 36,6% пациенток, микоплазмы — у 15,2%, хламидий — у 20,9%. При бактериологическом исследовании в слизи цервикального канала определялись условно-патогенные микроорганизмы у 77,1% женщин, в основном: эшерихии, энтерококки, микоплазма, облигатные анаэробы (бактериоиды, пептострептококки), стрептококки группы В, Д и др.

Проведенные микробиологические исследования ленточных соскобов эндометрия в I фазу менструального цикла показали, что бессимптомная персистенция микроорганизмов в эндометрии обнаружена у 67,7% и не обнаружена в контрольной группе. Облигатные анаэробы составили 61,4% (бактериоиды, зубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы — 31,8% (генитальные микоплазмы, дифтероиды), факультативные анаэробы — 6,8% (стрептококки группы В, Д, эпидермальный стафилококк).

Только у 10,8% женщин выявлены монокультуры, у остальных обнаружены ассоциации 2—6 видов микроорганизмов. При количественной оценке роста микроорганизмов было обнаружено, что массивное обсеменение (10^3 — 10^5 КОЕ/мл) имело место только у 10,2% женщин с чрезвычайно отягощенным анамнезом, у остальных женщин количество микрофлоры в эндометрии находилось в пределах 10^2 — 5×10^2 КОЕ/мл гомогената эндометрия.

При выявлении вирусов методом ПЦР в слизи цервикального канала и специфических антител в крови обнаружено носительство ВПГ I у 45,9% женщин и рецидивирующая форма генитального герпеса — у 19,6% женщин, носительство ЦМВ — у 43,1%, рецидивирующая инфекция — у 5,7% обследованных женщин. Практически мы не встретили пациенток с привычным невынашиванием, у которых не было персистенции вирусной инфекции. В этих условиях прерывание беременности, по-видимому, обусловлено не столько персистенцией инфекционных агентов (оппортунистических микроорганизмов и вирусов) сколько особенностями иммунной системы пациентки. На основании многолетнего опыта ведения больных этой категории мы предполагаем следующий алгоритм терапии вне беременности.

1-й этап — индивидуально подобранные антибиотики, трихопол, антимиотики в терапевтических дозах с 1 по 7—9 день цикла.

Большинство исследователей при выявлении **хламидиоза**, микоплазмоза, уреаплазмоза проводят лечение сочетанием **доксциклина** по 100 мг 2 раза в день, трихопола (метронидозол) по 0,25 3 раза в день, нистатина — 0,5 г 4 раза в день. С 1 по 7—9 день цикла. Если есть возможность определения чувствительности к антибиотикам, то **индивидуальный** подход будет предпочтительней.

При **хламидиозе** может быть более успешным лечение такими антибиотиками как рулид по 0,15 — 3 раза в день 7 дней; или сумамед (азитромицин) по 0,5 — 2 раза в день; эритромицин 0,5 — 4 раза в день в течение 9 дней. В последнее время рекомендуют препарат вильпрафен (джозамицин) по 0,5 — 3 раза в день в течение 9 дней, особенно при микоплазме и уреаплазме. Лечение антибиотиками особенно при хламидиозе и микоплазмозе мы проводим на фоне препаратов системной энзимотерапии вобэнзим или флогензим (табл. 25).

Таблица 25

Состав препаратов системной энзимотерапии

Состав	Вобэнзим	Флогензим
Панкреатин	100 мг	—
Папаин	60 мг	—
Бромелайн	45 мг	90 мг
Липаза	10 мг	—
Амилаза	10 мг	—
Трипсин	24 мг	48 мг
Химотрипсин	1 мг	—
Рутозид	50 мг	100 мг

Протеолитические энзимы являются участниками фактически всех иммунных процессов:

- оказывают воздействие на отдельные компоненты системы иммунитета, **иммунокомпетентные** клетки, антитела, комплемент и др.;
- обладают **иммуномодулирующим** действием по нормализации всех параметров, иммунной системы;
- оказывают прямое стимулирующее действие на процессы фагоцитоза, секреторную активность макрофагов, естественных киллеров.

Иммуномодулирующее действие ферментов проявляется в достижении оптимальной активности различных клеток участвующих в иммунологических

реакциях. Энзимы, даже в небольших концентрациях, способствуют расщеплению и удалению циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), это особенно важно при сочетании инфекции и аутоиммунных нарушений.

Важным свойством энзимов является их воздействие на систему гемостаза и, в первую очередь, их способность растворять отложения фибрина в сосудах, тем самым восстанавливая кровоток, облегчая процесс разрушения тромбов. Эта особенность энзимов чрезвычайно полезна, так как при хронических воспалительных процессах имеется истощение собственного фибринолитического потенциала в организме.

Энзимы, разрушая иммунные комплексы, делают микроорганизмы более доступными для действия антибиотиков.

По нашим данным, сочетанная терапия с включением системной энзимотерапии (в дозе 5 драже 3 раза в день за 40—45 минут до еды, запивать 1 стаканом воды) более успешна и позволяет добиваться лучших результатов, в более короткие сроки подготовить к беременности 92% женщин. В сравнительной группе полностью рандомизированной с применением тех же препаратов, но без системной энзимотерапии, успешная подготовка к беременности была только у 73% пациенток.

При инфицировании стрептококком группы В при беременности возможно преждевременное излитие вод, преждевременные роды, хориоамнионит, бактериальный послеродовый эндометрит. Заболевания новорожденных (пневмония, сепсис, менингит) встречаются у 1—2% инфицированных матерей.

При инфицировании стрептококком группы В препаратом выбора является ампициллин. При инфекции мочевых путей — ампициллин в дозе 1—2 г каждые 6 часов 3—7 дней.

При бессимптомном течении хронического носительства стрептококка группы В назначается ампициллин по 0,25 г 4 раза в день, 3—7 дней. Одновременно с антибиотиками необходим прием антимикотиков, так как неоднократное лечение приводит нередко к развитию дисбиоза не только вагинального, но чаще всего кишечного. Поэтому после лечения антибиотиками и антимикотиками необходимо сделать мазки, чтобы оценить эффект системного лечения на вагинальные процессы. Из современных антимикотиков сейчас рекомендуется производные флуконазола (дифлюкан). Можно рекомендовать и другие препараты не менее эффективные, но не такие дорогие: нистатин, низорал, тиоконазол и др.

Если одновременно с выявленной инфекцией в эндометрии и в шейке матки была вагинальная патология, то после курсотерапии необходимо сделать мазки, чтобы убедиться, что дополнительного местного лечения не требуется. При благоприятных мазках можно рекомендовать применение зубиотиков вагинально (ацилакт, лактобактерин) и внутрь в виде биокефира или лактобактерина, примадофилис и др.

При выявлении бактериального вагиноза:

- бели с неприятным запахом, ощущение дискомфорта, зуд;
- в мазке по Граму — лактобактерии практически отсутствуют, обнаруживаются «ключевые клетки», лейкоцитов практически нет или мало, $\text{pH} > 4,5$;
- при бактериологическом исследовании выявляется огромное количество микроорганизмов $> 10^3$ КОЕ/мл, преобладают грамотрицательные бактерии: гарднереллы, бактериоиды, мобилункус и др.

Для лечения вагиноза нужен комплекс мероприятий, включающий общее воздействие на организм и местное лечение. Применяем метаболические комп-

лексы или витамины, седативные средства, нормализация гормонального профиля (циклическая гормональная терапия препаратом фемостон),

Вагинальное лечение: вагинальный крем далацин (克林да霉素) 2% аппликации во влагалище, на ночь курс лечения 7 дней. При отсутствии в анамнезе кандидоза или, если одновременно назначались антимикотики, после курса далацина — ацилакт или лактобактерин в свечах вагинально 10 дней.

Альтернативное лечение — метронидазол по 0,5 — вагинальные таблетки 7 дней, гиналгин — таблетки вагинальные.

Гиналгин — комбинированный препарат (хлорхинальдол 100 мг и метронизазол 250 мг) в виде вагинальных таблеток по 1 таблетке на ночь 10 дней. При применении гиналгина может быть местная реакция в виде зуда, которая проходит после завершения терапии.

Некоторые авторы рекомендуют применение вагинальных свечей «бета-дин» (200 мг поливинилпирролидона; 100 мг йода) 2 раза в день 14 дней; тержинан — комбинированный препарат (тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 тыс ЕД, преднизолон 3 мг) по 1 свече на ночь 10 дней; макмирор комплекс (нифурател и нистатин) по 1 свече или по 2—3 г крема на ночь 10 дней.

При выявлении вагинального кандидоза мы назначаем клотримазол — вагинальные таблетки (свечи) по 100 мг 1 раз в день 6 дней, вагинальные таблетки в дозе 500 мг 1 раз на ночь 1—3 дня. Одновременно, особенно при рецидивирующем кандидозе, мы рекомендуем прием дифлюкана 150 мг однократно или прием других антимикотиков (низорал, нистатин, флюконазол и др.). Клотримазол эффективен не только против грибов, но также против грам (+) кокков, бактероидов, трихомонад.

Альтернативный метод лечения — пимафуцин, в виде вагинальных свечей и таблеток для приема внутрь; Клион-Д по 1 вагинальной таблетке 10 дней; бета-дин; макмирор комплекс, тержинан.

При рецидивирующем кандидозе, когда традиционное лечение не помогает или помогает на короткий период времени, целесообразно сделать посев на выявление видовой принадлежности грибов и чувствительности их к различным антимикотическим препаратам. Так при выявлении грибов рода *Glabrata* более эффективно лечение гинопепавариллом в виде вагинальных свечей на ночь 10 дней.

В последнее время в связи с нечувствительностью некоторых видов грибов к антимикотикам рекомендуют очень старый метод в новом варианте борная кислота 600 мг в желатиновых капсулах вагинально от 2 до 6 недель (Tuomala и соавт., 1999). При рецидивирующем кандидозе необходимо лечение полового партнера.

Если до лечения параметры иммунитета были в пределах нормы, то лечение может быть дополнено применением метаболических комплексов или витаминов, общеукрепляющих средств и завершено на этом этапе разрешением беременности.

После завершения антимикробного лечения общего и местного, при снижении всех параметров Т-клеточного иммунитета, целесообразно проведение иммуномодулирующей терапии. Мы используем Т-активин по 2,0 мл внутримышечно через день 5 инъекций, затем по 2,0 мл 1 раз в 5 дней еще 5 инъекций.

При дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета мы применяем препарат имунофан, одновременно иммуномодулятор и индуктор интерферона. Отличительной особенностью этого препарата является то, что сниженные параметры он активизирует, а повышенные — снижает.

Имунофан назначается в дозе 1,0 мл в/м через 2 дня всего 10 инъекций.

На 2-м этапе лечения необходимо провести оценку интерферонового статуса и при выявлении сниженных параметров продукции α - и γ -ИФН рекомендовать курс лечения индуктором интерферона с учетом чувствительности иммунокомпетентных клеток. У нас есть опыт применения ридостина, лорифана, имунофана, циклоферона, дерината, тамерита.

Лорифан — высокомолекулярный индуктор ИФН природного происхождения, относится к ранним индукторам ИФН, эффективен при респираторных вирусных инфекциях, различных формах герпеса. Препарат обладает иммуномодулирующим действием, стимулирует специфические и неспецифические звенья иммунитета, Т-клеточный и гуморальный иммунитет, обладает антибактериальным и противоопухолевым эффектом. Назначается в виде внутримышечных инъекций 1 раз в день с интервалом в 3—4 дня, курс лечения не более 2-х недель. Мы назначаем в I фазу цикла. Из побочных эффектов следует отметить кратковременное повышение температуры. При беременности противопоказан.

Ридостин — высокомолекулярный индуктор ИФН природного происхождения. Стимулирует продукцию раннего ИФН (α и β) обладает противовирусным, антибактериальным, противоопухолевым действием. Эффективен при герпесвирусных инфекциях, хламидиозе. Ридостин назначается в виде внутримышечных инъекций по 2 мл на 1, 3, 6, 8 и 10 день цикла. Противопоказан при беременности.

Циклоферон — синтетический аналог природного алколоида — низкомолекулярный индуктор ИФН α обладает противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Циклоферон проявляет высокую эффективность при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное действие. Циклоферон проникает в клетки и накапливается в ядре и цитоплазме клетки, с чем связан механизм действия. Основными продуцентами ИФН под действием циклоферона являются Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки. Нормализует баланс между субпопуляциями Т-клеток. Циклоферон эффективен в отношении гепатита, герпеса, цитомегаловируса, в том числе при аутоиммунных заболеваниях. Обладает выраженным противохламидийным действием. Назначается внутримышечно по 1 мл (0,25) на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 день цикла. Повторный курс при необходимости проводим через 6—12 месяцев. При хронических формах вирусной инфекции может быть применен в поддерживающих дозах по 0,25 внутримышечно 1 раза в 5 дней до 3-х месяцев. При беременности противопоказан.

Неовир — низкомолекулярный синтетический супериндуктор ИФН. При парентеральном введении неовир вызывает быстрое образование в организме высоких титров ранних ИФН α , (β и γ). Препарат обладает противовирусным и противоопухолевым действием. Неовир эффективен при острых инфекциях, в том числе острой герпесвирусной инфекции, гепатитах. При хронических вирусных инфекциях он менее эффективен, чем при острых. Курс лечения составляет 3 инъекции по 250—500 мг с интервалом 16—24 часа. Курс лечения можно повторить через 48 часов. При беременности противопоказан.

Полиоксидоний — синтетический препарат, обладающий иммуностимулирующим эффектом, увеличивает иммунную резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. В основе его действия — активация фагоцитоза и антителообразования. Назначается внутримышечно в дозах 6—12 мг 1 раз в сутки 5—10 инъекций на курс лечения. Перед инъекцией препа-

рат растворяют в 1 мл физиологического раствора или в 0,25 мл 0,5% раствора новокаина. При беременности противопоказан.

Имунофан — гексопептид с молекулярной массой 836Д. Имунофан сразу после введения разрушается до составляющих его аминокислот. Препарат обладает иммуномодулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободно радикальных и перекисных соединений. Различают быструю фазу действия имунофана в первые 2—3 часа и длительностью 2—3 суток после введения, средняя и медленная фаза. В первые часы проявляется детоксикационный эффект, усиливается антиоксидантная защита, нормализуется перекисное окисление липидов, ингибируется распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты. В течение средней фазы (с 3 по 10 сутки) происходит усиление реакции фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В результате активации фагоцитоза, возможно незначительное обострение очагов хронического воспаления, поддерживаемых за счет персистенции вирусных или бактериальных антигенов. В течение медленной фазы (с 10 суток до 4-х месяцев) проявляется иммунорегуляторные действия препарата — восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Влияние препарата на продукцию специфических противовирусных антител эквивалентно действию некоторых вакцин. Препарат стимулирует продукцию IgA при его недостаточности, не оказывает влияния на продукцию IgE и, таким образом, не усиливает аллергические реакции — гиперчувствительности немедленного типа. Действие имунофана не зависит от продукции РдЕ2 и возможно применение совместно с противовоспалительными препаратами стероидного и нестероидного ряда.

Имунофан назначается внутримышечно или подкожно по 1,0 мл 0,005% раствора 1 раз в день через 2 дня, всего 10—15 инъекций.

Препарат не противопоказан при беременности, за исключением резус-конфликтной беременности (возможно увеличения титра антител). При беременности мы используем имунофан во II и III триместрах курсами по 1,0 мл внутримышечно ежедневно №5—10 в зависимости от клинической ситуации: при обострении вирусно-бактериальной инфекции, осложненной пролабированием плодного пузыря истмико-цервикальной недостаточности, при подозрении на хориоамнионит, при повышении содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови и/или в слизи цервикального канала, при острых респираторных вирусных инфекциях у пациенток с привычным невынашиванием.

Тамерит — комбинация синтетических препаратов, обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. В основе лежит действие тамерита на функциональную и метаболическую активность макрофагов и нейтрофилов. Применяется в виде внутримышечных инъекций в дозе 1 ампула (100 мг), разводится 2—3 мл воды для инъекций курс 5—10 инъекций через день. Применяется для лечения хронических воспалительных процессов, в том числе с аутоиммунным компонентом в патогенезе.

Деринат — биологически активное вещество, полученное из молок осетровых рыб, 1,5% раствор натрия дезоксирибонуклеата. Оказывает иммуномодулирующее действие на клеточном и гуморальном уровнях; стимулирует репаративные процессы, гемопоэз, обладает противовоспалительным действием, оказывает слабое антикоагулянтное действие. Может быть использован при лечении хронических аднекситов, вагинитов, простатитов.

Очень хорошо действует при хроническом вирусоносительстве, синдроме хронической усталости. Пациентки отмечают улучшение самочувствия, работоспособности.

Мы используем препарат по 5,0 мл внутримышечно через 2 дня, всего 5 инъекций. Препарат болезненный, необходимо вводить его медленно.

К сожалению нет клинических испытаний по применению дерината при беременности. Судя по составу, это естественный продукт, который не может обладать патогенным действием. Тем не менее пока к применению при беременности в виде внутримышечных инъекций он не разрешен.

Капли дерината используются для профилактики ОРЗ и ОРВИ по 2—3 капли 2—3 раза в день. Капли обладают иммуномодулирующим действием и предотвращая от острых и обострения хронических инфекций передающихся воздушно-капельным путем. Капли можно использовать и при беременности.

Подбор индукторов интерферона мы осуществляем индивидуально по чувствительности клеток крови к разным препаратам.

По нашим данным, ридостин, лорифан, имунофан, циклоферон, тамерит и деринат были более эффективны и чувствительность к ним была практически одинакова у 85% больных. Неовир и полиоксидоний, по нашим данным, были неэффективны у наших больных, это препараты острой фазы воспаления, а больные с хроническим невынашиванием имеют хроническую, малосимптомную инфекцию.

Одновременно с индукторами интерферона проводится противовирусная терапия с использованием препарата виферон-2 в виде ректальных свечей по 1 свече 3 раза в день в течение 10 дней.

Виферон — комплексный препарат, в который входит интерферон и антиоксидантные компоненты — аскорбиновая кислота и α -токоферол. Кроме того интерферон сочетает в себе качества и интерферона и индуктора интерферона. Наличие индукционной активности виферона в отношении синтеза интерферона и объясняет отсутствие выработки антител к молекуле интерферона.

Лечение на 2-м этапе проводится также на фоне метаболической терапии и системной энзимотерапии. После завершения второго этапа лечения проводится контрольная оценка эффективности лечения:

- бактериологическое исследование из шейки матки;
- мазки по Граму;
- ПЦР-диагностика из шейки матки: ВПГ, ЦМВ, хламидии, микопlasма, уреаплазма;
- оценка иммунного и интерферонового статуса.

При нормализации всех параметров может быть разрешена беременность.

При недостаточной эффективности проведенной терапии может быть предложено эндоваскулярное лазерное облучение крови, плазмаферез.

ЭЛОК — эндоваскулярное лазерное облучение крови выполняется при помощи установки УЛФ-01, генерирующей гелий — неоновое излучение с длиной волны 0,65 нм и выходной мощностью 1 мВт. Для внутрисосудистого облучения крови использовали моноволоконный кварцевый световод, вводимый через пункционную иглу в локтевую вену. Длительность процедуры в среднем составила 10 мин. Лечение проводилось 1 раз в сутки курсом 7 сеансов.

Лечение проводилось нами у женщин с наиболее отягощенным анамнезом и с хроническим вирусоносительством. После завершения курса терапии

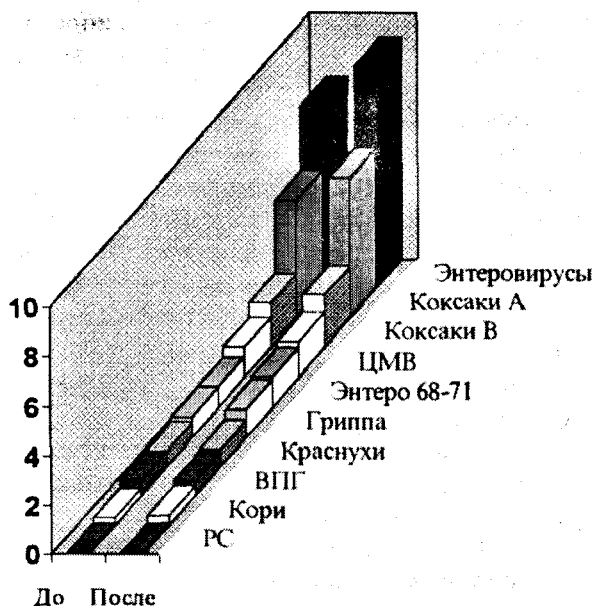


Рис. 43. Активность вирусургии в динамике лечения ЭЛОК (Ледина А.В., 1996).

отмечалась нормализация гемостазиологических параметров, так как лазерный свет малой мощности приводит к повышению фибринолитической активности (Гуща А.Л. и соавт., 1978; Крюк А.С. и соавт., 1982).

При суммарном анализе морфометрического показателя активности вирусной инфекции, отмечено увеличение этого показателя за счет высоких показателей активности энтеровирусов (рис. 43).

Во время сеансов ЭЛОК ни у одной пациентки не было побочных явлений или каких-либо изменений самочувствия. Однако в течение первых 10 дней после лечения у половины женщин отмечено появление легких катаральных явлений (ОРЗ, ринит). Повышение активности вирусургии связано, по нашему мнению, как с активацией репродукции вируса, так и с разрушающим действием лазерного облучения на клеточные мембраны лимфоцитов и других форменных элементов и выбросом в кровь вирусов, содержащихся в этих клетках.

Мы не исключаем, что респираторный синдром, наблюдавшийся у части женщин, мог быть связан с активацией элиминации эндогенных вирусов не только через почки, но и через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, примерно у половины женщин отмечено повышение селективности вирусов гриппа В и С, энтеровирусов после сеансов ЭЛОК.

Повышенная активность вирусургии наблюдалась в течение 3-х недель, затем наступило значительное снижение элиминации вирусов. Улучшение ситуации — через обострение заболевания. Учитывая длительность элиминации вирусов после ЭЛОК в течение 3-х недель, беременность после этого вида терапии следует рекомендовать не ранее 3-х недель после завершения терапии. В связи с особенностями действия ЭЛОК мы не можем рекомендовать этот вид терапии при беременности, так как активация инфекции может неблагоприятно отразиться на состоянии плода. Если кто-то решается проводить ЭЛОК при беременности, то необходимо подкреплять эту терапию пассивной иммунизацией (иммуноглобулин в/в, виферон или кипферон).

Плазмаферез — сеансы плазмафереза проводились в дискретном режиме. Введение плазмозаменяющих кристаллоидных и коллоидных растворов в соотношении объема удаленной плазмы к объему плазмозаменяющих препаратов 1:1.2.

За один сеанс производили 1—3 забора крови, в зависимости от состояния пациентки, веса, переносимости процедуры. За один сеанс плазмафереза объем эксфузии составляем 600—900 мл плазмы. Курс — 3 процедуры.

В процессе всех этапов терапии назначали комплексы метаболической терапии, которые подбирали индивидуально на основании исследования гистохимии.

лимфоцитов. Известно, что ферментный статус лимфоцитов периферической крови человека является его фенотипической особенностью и характеризует его соматическое состояние не только в момент исследования, но и с высокой степенью достоверности в ближайшем будущем. Кроме того, он имеет достоверную корреляционную связь с клиническими симптомами многих заболеваний и может использоваться с целью их ранней диагностики и прогноза (Нариссов Р.П., 1969, Щищенко В.М., 1988). Внутриклеточный обмен в лейкоцитах подвержен изменениям в зависимости от фазы менструального цикла: повышение активности ферментов в период овуляции расценивается как интенсификация энергообмена во всем организме (Мамедалиева Н.М., 1993). При изучении активности ферментов у женщин с привычным невынашиванием выявлено, что в динамике менструального цикла отмечается достоверная депрессия окислительно-восстановительных ферментов, особенно α -глицерфосфатдегидрогеназы (α ГФДГ). Выявлено отсутствие пика активности ферментов в фазе овуляции, отмечается снижение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) во II фазе цикла.

В отличие от нормативных параметров, активность кислой фосфатазы (КФ) у женщин с невынашиванием и хронической вирусно-бактериальной инфекцией достоверно повышена во все фазы цикла.

Беременность сопровождается усилением процессов тканевого метаболизма, а также сопряженностью ферментативной активности лимфоцитов в фазе овуляции и первых недель беременности. Депрессия ферментов является неблагоприятным фактором в прогнозе планируемой беременности. В плане подготовки к беременности нормализация цитохимических показателей является одним из критерием готовности к зачатию. Курсы метаболической терапии мы рекомендуем принимать не только будущей матери, но и отцу. При невозможности индивидуального подбора метаболической терапии, можно воспользоваться усредненным типом терапии, наиболее приемлемым для наших пациентов.

Курс метаболической терапии:

/ комплекс — 5—6 дней с 8—9 дня цикла по 13—14 день:

- кокарбоксилаза 100 мг 1 раз в/м или бенфотиамин 0,01 — 3 раза;
- рибофлавин мононуклеатид 1,0 в/м 1 раз в день;
- пантетанат кальция 0,1 — 3 раза;
- Липоева кислота 0,25 — 3 раза;
- Витамин Е 1 капсула (0,1) — 3 раза.

// комплекс — с 15 по 22 день цикла:

- рибоксин 0,2 — 3 раза в день;
- пиридоксальфосфат (пиридоксин) 0,005 — 3 раза;
- фолиевая кислота 0,001 — 3 раза;
- фитин 0,25 — 3 раза;
- оротат калия 0,5 — 3 раза до еды;
- витамин Е 1 кап (0,1) — 3 раза.

Несмотря на то, что в комплекс метаболической терапии входит много витаминов, заменить эти комплексы поливитаминами не однозначно, так как комплексы рассчитаны на восстановление цикла Кребса, а затем нормализацию окислительно-восстановительных процессов в клетках. При приеме поливитаминов такой последовательности нет. Но мы рекомендуем прием витаминов между комплексами метаболической терапии. При выявлении у пациенток с инфекционным генезом невынашивания НЛФ, комплекс терапии может быть до-

полнен назначением циклической гормональной терапии (Фемостон) или Дюфастон, Утрожестан — во вторую фазу цикла.

Таким образом, проведение антибактериальной терапии, иммуномодулирующей терапии и комплексов метаболической терапии позволяют нормализовать параметры иммунитета и подготовить женщину к беременности.

Беременность может быть разрешена, если: параметры гемостаза в пределах нормы, нет патогенных микроорганизмов в шейке матки при бактериологическом исследовании и методом ПЦР, нет антител класса IgM к ВПГ и ЦМВ, параметры вирусии вполне удовлетворительные, активность вирусов не более «+», нормальные показатели иммунитета и интерферонового статуса, нормоциноз влагалища и показатели спермограммы мужа в пределах нормы.

Лечение ИЦН вне беременности

При выявлении ИЦН лечение должно быть этиологическим. Так, при грубых анатомических изменениях шейки матки, обусловленных старыми разрывами (если это единственная причина невынашивания), необходимо оперативное лечение вне беременности (пластика шейки матки).

До хирургического лечения необходимо тщательное бактериологическое исследование и профилактическое антибактериальное лечение, так как при ИЦН в большинстве случаев полость матки инфицирована в связи с отсутствием заpirательной функции истмического отдела шейки матки.

Впервые вне беременности операцию на шейке матки по поводу ИЦН предложил Lasha и соавт. (1950). Операция состоит в иссечении овального лоскута ткани с целью удаления рубцовой ткани на месте разрыва для того, чтобы восстановить фиброзно-мышечную целостность шейки матки.

В настоящее время известно несколько модификаций метода Лаша.

Оригинальный метод реконструктивно-пластической операции на шейке матки предложен В.И. Ельцовым-Стрелковым и соавт (1979). Операция состоит из пяти этапов:

- рассечение шейки,
- расслоение шейки,
- формирование канала шейки матки,
- формирование наружного зева,
- окончательное формирование шейки матки.

При наступлении беременности после пластической операции на шейке матки целесообразно родоразрешение путем операции кесарева сечения.

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

Тактика подготовки к беременности пациенток с антифосфолипидным синдромом

При подозрении на первичный антифосфолипидный синдром (АФС) по данным анамнеза: привычное невынашивание беременности, эпизоды тромбофилических осложнений, предшествующие беременности с задержкой развития плода, с ранним началом токсикоза второй половины беременности, осложнения беременности в виде отслойки нормально расположенной плаценты, на ранних сроках беременности при отслойке хориона — проводится исследование крови — гемостазиограмма и определение волчаночного антикоагулянта (ВА). При определении ВА проводится ряд исследований для подтверждения иммунной или инфекционной природы ВА, так как в настоящее время мы не располагаем техническими возможностями дифференциальной диагностики. Проводим исследования для исключения инфекции, для выявления инфекционных причин появления антифосфолипидных антител:

- Бактериологическое исследование слизи шейки матки;
- ПЦР-диагностика из цервикального канала — ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазма, уреаплазма;
- Вирусурия;
- Оценка иммунного статуса;
- Оценка интерферонового статуса.

Помимо этих исследований проводим определение спектра антител к фосфолипидам: антикардиолипиновые антитела, антифосфатидилсериновые, антифосфатидилинозитоловые, антифосфатидилэтаноловые, антифосфатидилхолиновые, антитела к фосфатидиловой кислоте. Возможно, что для диагностики это не столь важно, но для определения тактики ведения, может оказать существенную помощь. Известно, что при наличии антител к кардиолипину потери беременности происходят в более поздние сроки беременности и через такие осложнения, как задержка внутриутробного развития, токсикоз второй половины беременности. А при наличии антител к фосфотидилсерину и фосфатидилхолину, чаще всего наблюдаются ранние потери беременности.

Учитывая то, что практически все пациентки с АФС имеют персистентную вирусную инфекцию, первым этапом подготовки к беременности является проведение антибактериальной (если есть необходимость по результатам бактериологического исследования и данным ПЦР), противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Начинаем с комплексов метаболической терапии, системной энзимотерапии не меньше месяца (вобэнзим по 5 драже 3 раза в день) проводится нормализация параметров иммунограммы (применение Т-активина, имунофана); нормализация интерферонового статуса путем применение индивидуально подобранных индукторов интерферона. Целесообразно использование энтеросорбентов (энтеросгель, рекицен РД и др.).

После проведения терапии проводим контроль гемостаза и повторное определение ВА. Очень часто после иммуномодулирующей терапии снижается активность АФА (рис. 44).

Если после проведенной терапии остаются изменения гемостазиограммы, то необходимо применить антиагреганты и/или антикоагулянты, либо провести курс лечения плазмаферезом. Из антиагрегантных препаратов наиболее часто с наибольшим успехом используется аспирин — ингибитор простагландин-

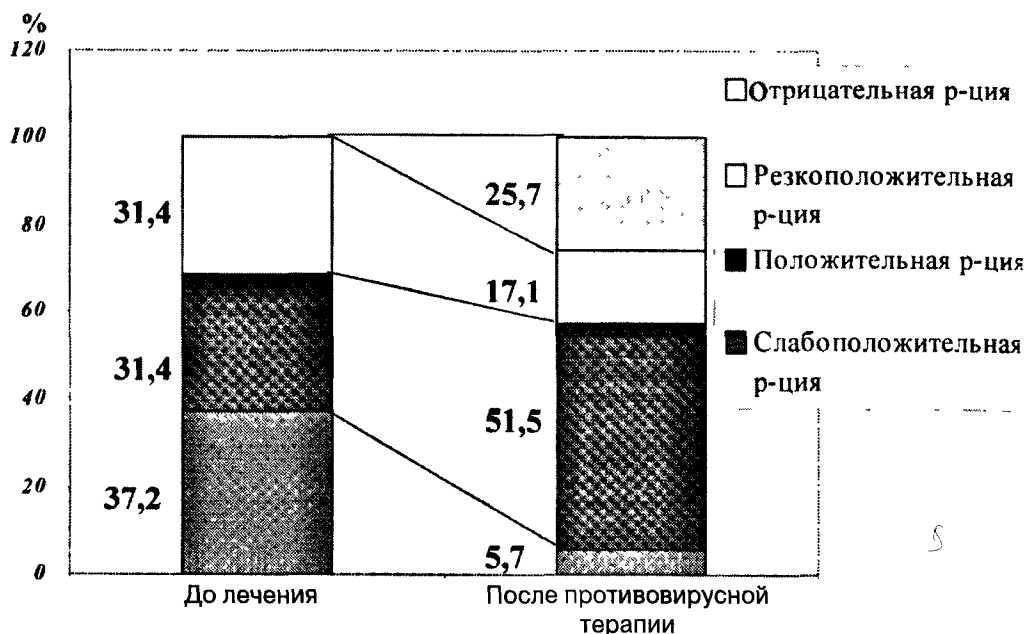


Рис. 44. Снижение активности ВА у пациенток с привычным невынашиванием после противовирусной и иммуномодулирующей терапии (Борисова А.В., 1998).

синтетазы: ингибирует необратимо синтез тромбоксана A_2 , ингибирует реакцию высвобождения тромбоцитов, снижает адгезию тромбоцитов; в течение 6—10 суток приема аспирина тромбоксан A_2 /простациклин баланс изменяется в сторону простациклиновых эффектов.

Противопоказан аспирин при язвенной болезни желудка, гипертензии, повышенной чувствительности к аспирину. Использование аспирина в I триместре беременности дискутируется, так как его тератогенность не снимается с повестки дня, хотя большинство исследователей считают, что в небольших дозах его применять можно. В связи с особенностями накопления аспирина в организме следует прекращать его прием за 6—10 дней до ожидаемых родов, иногда могут быть геморрагические осложнения у матери и у плода. Но если на фоне его приема начинается угроза выкидыша, то у такой пациентки могут быть геморрагические осложнения. Из побочных эффектов аспирина отмечают тошноту, боли в эпигастральной области, эрозивно-язвенные поражения желудка, аллергические реакции (следует осторожно применять при бронхо-обструктивном синдроме) кровоточивость, тромбоцитопения.

Второй класс антиагрегантов — активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы: курантил, трентал, препараты никотиновой кислоты, спазмолитики. Курантил (дипиридамол) один из наиболее часто используемых антиагрегантов после аспирина. Выпускается в виде таблеток или драже по 25 или 75 мг. Курантил N отличается от обычного курантила более полным и быстрым высвобождением действующего вещества из лекарственной формулы за счет сокращения содержания в оболочке таблетки гидрофобных веществ, что ускоряет ее растворение. В ядро также добавлены вспомогательные вещества, усиливающие распад таблетки.

Курантил подавляет активность фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы, активирует аденилатциклазу, что способствует накоплению цАМФ и аденозина в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, предотвращая их инактивацию. Повышение содержания цАМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки вызывает их расслабление. При накоплении цАМФ в тромбоцитах предотвращается их агрегация, адгезия и высвобождение активаторов агрегации, факторов свертывания и вазоконстрикторов, в то время как кальций удерживается в мембранных структурах. Помимо этого курантил влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивая синтез простагличина в сосудистой стенке и уменьшая синтез тромбосана A_2 в тромбоцитах путем подавления тромбосансинтетазы. Это также приводит к уменьшению адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, увеличивая продолжительность жизни тромбоцитов, предотвращая их агрегацию и блокируя освобождение биоактивных веществ. Препарат также потенцирует антиагрегантный и вазодилирующий эффект эндотелиального фактора, тормозит агрегацию эритроцитов и, в меньшей степени, оказывает фибринолитическое действие за счет освобождения плазминогена из стенки сосудов. Курантил не повышает тонус матки, увеличивает почечный кровоток, улучшает коронарный и мозговой кровотоки, нормализует КОС, уменьшает периферическое сопротивление, увеличивает сократительную способность миокарда. Важным свойством курантила является отсутствие эмбриотоксического эффекта.

Курантил улучшает маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровоток, а также оказывает иммуностимулирующее действие за счет индукции биосинтеза интерферона.

Противопоказания к использованию курантила — острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, выраженная гипотензия, геморрагический синдром. Побочные эффекты курантила — тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, диарея, снижение АД, общая слабость. При использовании препарата необходимо исключить из питания кофе, крепкий чай и ксантинсодержащие продукты.

К третьей группе антиагрегантных препаратов относятся мембраностабилизирующие: реополиглюкин и другие низкомолекулярные декстраны, которые, образуя мономолекулярный слой на интимах и форменных элементах крови, снижают электростатическое напряжение, агрегационную способность тромбоцитов через 2 часа после введения. Эффект действия длится сутки. Отмечается увеличение ОЦК, снижается вязкость крови, инактивируется фибрин путем преципитации, усиливается фибринолитическая активность крови. При беременности значительно усиливает кровоток в плаценте.

Противопоказания — аллергия, тромбоцитопения, анурия.

Препараты не проникают через плаценту и поэтому безопасны во время беременности. Побочные действия очень редки, но аллергия на реополиглюкин изредко наблюдается.

Антикоагулянты, которые можно использовать в акушерской практике, — в основном нефракционированный и низкомолекулярный гепарин.

Нефракционированный гепарин (НГ) — антикоагулянт прямого действия, блокирует биосинтез тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов, угнетает активность гиалуранидазы, в некоторой степени активирует фибринолитические свойства

крови. После введения препарата подкожно его пик действия наблюдается через 3—4 часа. Гепарин не проникает через плаценту и не оказывает никакого действия на эмбрион/плод. Дозы препарата следует подбирать строго индивидуально. Возможно внутривенное и подкожное введение. Контроль эффективности гепарина можно осуществлять по увеличению активированного **частичного** тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормой. Из побочных эффектов гепарина следует отметить развитие остеопороза, который наблюдается при длительном использовании гепарина даже в небольших дозах и у лиц более старшего возраста (Daheman., 1993; Douketis J. и соавт., 1996). По данным этих авторов, частота симптоматических переломов позвоночника составила 2—3%. По данным **Monreal** и соавт. (1994), в небольшом исследовании частота спинальных переломов составила 15% при использовании гепарина в дозе 10000 ЕД в течение 3—6 месяцев. Невероятная вещь, но мы, используя гепарин много лет в нашей практике, не имели ни одного осложнения подобного рода.

Примерно 3% пациентов (исследования проведенные вне беременности), из получавших нефракционированный, т.е. обычный, гепарин имели иммунную, IgG связанную тромбоцитопению, что может сопровождаться иногда крайне тяжелыми гепарин-индуцированными тромбозами (Warkentin T.E. и соавт., 1995). Диагноз иммунной тромбоцитопении довольно сложно поставить, но можно заподозрить если число тромбоцитов снижается ниже $> 100 \times 10^9$ /или $< 50\%$ от исходного уровня через 5—15 дней от начала гепаринотерапии. Это осложнение возникает в связи с тем, что гепарин подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов — фактор 4 (PF4). Это чревато образованием антител к комплексу гепарин + PF4, что ведет к иммунной тромбоцитопении и развитию тромбозов (Бицадзе В.О., Макацария А.Д. 1999).

Одним из нежелательных побочных действий гепарина является истощение антитромбина III при длительном приеме гепарина, что также может объяснить отсутствие эффекта от применения гепарина, вызвать состояние гиперкоагуляции и тромбоз. Увеличение дозы гепарина эффекта не дает, а продолжение терапии может быть опасным.

В большом кагортном исследовании частота объемных кровотечений у беременных, получавших гепарин, составила 2% (Ginsberg J.S., Kowalchuk G. и соавт., 1989). Авторы отмечают, что может быть пролонгированное действие гепарина более 28 часов после последней инъекции и механизм этого не ясен, потому что, как правило через 6—12 часов гепарина нет. В связи с этим рекомендуется прекратить прием гепарина за сутки до родов. В случае, если роды наступили во время приема гепарина, необходимо иметь 1% раствор протамина сульфата, который вводят медленно внутривенно, при этом, если содержание гепарина в крови невозможно определить, то сразу нельзя вводить более одной дозы, т.е. более 1 мл. Необходимо также помнить, что при контроле за действием гепарина по активированному **частичному** тромбопластиновому времени (АЧТВ) при беременности, ответ на гепарин по АЧТВ ослаблен из-за увеличенного содержания VIII фактора и фибриногена. Отсутствие действия гепарина может ввести в заблуждение врача, потому что уровень АЧТВ может быть в пределах нормы при значительно повышенном уровне гепарина.

Многих осложнений можно избежать, используя низкомолекулярный гепарин (НМГ). НМГ получают путем деполимеризации гепарина. Мы имеем опыт применения фраксипарина (фирма Sanofi, Франция) и фрагмина (фирма Pharmacia

and Upjohn). Изменение молекулярной массы изменило фармакодинамику и фармакокинетику препарата, они имеют большую биодоступность (98%, а не 30% как гепарин), больший период полужизни, поэтому их можно вводить 1 раз в сутки вне беременности. Однако недавно проведенные исследования по фармакокинетики НМГ (Cosele H. и соавт., 1999) показали, что она существенно отличается у тех же женщин вне и во время беременности, вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы, увеличения скорости гломерулярной фильтрации, продукцией в плаценте гепариназы. НМГ имеет большую скорость клиренса и больший объем разведения, поэтому концентрация НМГ достигнув пика, быстрее снижается, особенно это наблюдается в конце беременности. Поэтому целесообразнее вводить НМГ 2 раза в сутки, через 12 часов. НМГ обладает целым рядом преимуществ перед гепарином: не обладает антитромбиновым свойством и не вызывает гипокоагуляции, противотромботический эффект, в основном, связан с его влиянием на фактор Ха и на липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции; способствует активации фибринолиза; меньше подвержен действию тромбоцитарного фактора 4 и поэтому не вызывает иммунно-обусловленных тромбозов и, по-видимому, гепарин-индуцированного остеопороза (Sanson B. и соавт., 1999).

Контроль за эффективностью НМГ осуществляется так же, как и при применении гепарина по АЧТВ, АВР, ТЭГ, анти-Ха, количеству тромбоцитов.

Вне беременности у больных с АФС используют не прямые антикоагулянты и наиболее часто варфарин — антагонист витамина К. Этот препарат нельзя использовать при беременности, так как он дает пороки развития (варфариновый синдром, т.е. проникает через плаценту). Наиболее опасен варфарин для эмбриона в сроки 6—12 недель беременности. Поэтому если пациентка, имеющая в анамнезе эпизоды тромбоэмболических осложнений, принимала варфарин, на котором наступила беременность, то большой опасности для эмбриона нет в первые недели беременности. Препарат должен быть прекращен при установлении беременности и заменен на гепарин обычный или низко-молекулярный.

Наибольшие дебаты в литературе вызывает необходимость использования у больных с АФС глюкокортикоидов. Однозначно, вне беременности их использовать не следует, так как часто нарушается цикл и овуляция. Первый опыт применения глюкокортикоидов был опубликован в 1983 г. (Lubbe W. и соавт.), в 1985 г. (Branch D. и соавт.). Использование преднизолона в дозе 40—60 мг/день и аспирина в дозе 70—80 мг/день дало неплохие результаты — благополучный исход из 20 женщин был у 60—80%. По данным Pattison и Lubbe (1991), лечение у большей группы женщин преднизолоном было успешным у 87% пациенток. Однако побочные эффекты преднизолона были у всех женщин в виде кушингоидного синдрома, появление акне, у некоторых были инфекционные нетяжелые осложнения. Этот терапевтический режим был использован многими исследователями и все отмечали побочный эффект преднизолонотерапии, включая гестационный диабет, гипертензию, инфекционные осложнения. Однако, чтобы вызвать такие осложнения дозы глюкокортикоидов должны быть более 30 мг в сутки, используемые длительное время. В то же время, имеются данные об отсутствии неблагоприятного влияния глюкокортикоидов на мать и новорожденного при использовании малых доз 5—10 мг преднизолона (Бондарь О.Е., 2000). При беременности отмечается повышенная способность материнской плазмы связывать глюкокортикоиды, что ограничивает их перенос через плаценту, бла-

годаря высокой ферментативной активности плацентарного барьера и активным разрушением в печени действие на плод незначительное.

Глюкокортикоиды обладают целым рядом полезных действий: противовоспалительное, противоаллергическое, противошоковое и др.

Антифосфолипидные антитела относятся к IgG глобулинам, проникают через плаценту и оказывают на эмбрион/плод/плаценту тот же эффект, что и на организм матери — вызывают тромбозы, инфаркты плаценты и т.д. Терапия антикоагулянтами защищает мать от тромбоэмболии, но не плод, так как они не проникают через плаценту. Антиагреганты проникают через плаценту, но они не всегда могут предотвратить гиперкоагуляцию плазменного звена гемостаза.

Поэтому мы считаем целесообразным использовать глюкокортикоиды в малых дозах, сочетая их с антиагрегантами и антикоагулянтами, а когда эффект их сочетанного применения в оптимальных и безопасных дозах недостаточен чтобы убрать антифосфолипидные антитела, целесообразно использовать плазмаферез. Антитела к фосфолипидам накапливаются медленно, и одного курса плазмафереза достаточно, чтобы снять патогенное действие АФА практически на 3 месяца.

В настоящее время методы эфферентной терапии, в частности, плазмаферез получили широкое применение в лечении острых состояний и хронических заболеваний в хирургических и терапевтических стационарах, а в последнее время и в акушерско-гинекологической практике.

Плазмаферез был впервые предложен в 1914 году двумя независимыми друг от друга группами авторов: Юревичем и Розенбергом и Абелем с соавт. (США), но начало его клинического применения относится лишь к середине нашего века в связи с разработкой новых технологий — центрифугирования, пластиковых мешков, магистралей, аппаратов для проведения непрерывного плазмафереза. В основе термина «плазмаферез» лежит греческий корень аферезис, что означает «выведение», «удаление». В настоящее время лечебный плазмаферез представляет собой операцию по избирательному удалению плазмы из периферической крови больного с целью лечебной коррекции ее белкового или клеточного состава. Впервые лечебный ПА был применен как средство удаления γ -глобулина в целях лечения повышенной вязкости крови при болезни Вальденстрема. В настоящее время плазмаферез используется при различных патологических состояниях — сепсисе, синдроме массивного размножения тканей, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), экзогенных токсикозах, аутоиммунных заболеваниях, аллергических состояниях, атопической и инфекционно-зависимой бронхиальной астме, астматическом статусе.

Всего насчитывается около 200 нозологических форм, при которых эффективен ПА. В зависимости от состава морфологического субстрата, подлежащего удалению, эфферентные методы терапии можно разделить на плазмаферез — удаление плазмы из периферической крови, и цитаферез — избирательное удаление из периферической крови различных клеточных элементов. Так, в ряде случаев для коррекции клеточного состава крови при гемобластозах, тромбоцитозах применяют гранулоцитаферез (лейкоцитаферез) — удаление гранулоцитов, лимфоцитаферез — лимфоцитов, blasts цитаферез — удаление бластных клеток, миелокариоцитаферез — удаление суспензии костного мозга на клеточные элементы.

Возможность удаления и снижения скорости образования иммунных комплексов, циркулирующих антител методом лечебного ПА явилась предпосылкой для применения процедуры в ряде патологических состояний, характеризующих-

ся иммунными нарушениями. С этой целью проводили лечебный ПА для снижения содержания изоантител у больных с трансплантацией костного мозга, при несовместимости по системе Rh и ABO, лимфоцитотаксических, антилейкоцитарных антител, антител против почечного трансплантата. В гинекологической практике ПА нашел применение в комплексной терапии больных с пельвиоперитонитами после септических абортов, гинекологических операций. Исследования Абубакировой А.М., Баранова И.И. (1993) доказали эффективность ПА при лечении беременных с гестозом. Федорова Т.А., успешно применяла ПА для лечения больных с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. Цахилова С.Г. (1999) использовала ПА при лечении больных с рецидивирующей вирусной инфекцией во время беременности. Единичные приводимые в зарубежной литературе данные по применению ПА во время беременности касаются в основном лечения острой жировой дистрофии печени, HELLP-синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Первые работы по коррекции иммунных нарушений у беременных относятся к применению ПА при терапии резус-сенсibilизации для профилактики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного. На основании результатов, полученных различными авторами можно судить о положительной роли проведения процедур ПА для коррекции гипериммунных нарушений у женщин с высокой степенью резус-сенсibilизации. Клинический опыт показывает, что определенное значение имеет число операций ПА, их систематичность, а также общий объем эксфузии плазмы. Можно полагать, что при этом происходит некоторое временное истощение продукции резус-антител. ПА может значительно снизить титр резус-антител в крови беременных, в результате у плода снижается степень тяжести гемолитического процесса. Прогноз для плода наиболее благоприятен при возникновении проявлений резус-сенсibilизации после 30 нед беременности. Однако во время последующей резус-конфликтной беременности продукция антиген-зависимых антител снова может возрастать, поэтому целесообразно в этих случаях систематическое проведение ПА во время беременности, с тем, чтобы корректировать титр резус-антител. В отличие от резус-сенсibilизации, скорость образования антител при аутоиммунных процессах значительно ниже, что создает предпосылки к использованию лечебного ПА у беременных с антифосфолипидным синдромом более успешно, чем при резус-сенсibilизации.

Применение ПА позволяет нормализовать реологические свойства крови, снизить гиперкоагуляцию, уменьшить дозу кортикостероидных препаратов и гепарина, что особенно важно при плохой их переносимости.

Выделяют следующие лечебные эффекты плазмафереза: **специфические, неспецифические и дополнительные.**

К специфическим эффектам ПА относятся:

- **детоксикация** (элиминация токсических субстанций, «деблокирование» естественных систем детоксикации, антиоксидантный эффект — экстракорпоральная биотрансформация токсических субстанций);
- **рео коррекция** (снижение вязкости крови, повышение деформируемости клеток крови, снижение агрегационных характеристик клеток крови, снижение общего периферического сопротивления);
- **иммунокоррекция** (элиминация антигенов, антител, ЦИК, иммунокомпетентных клеток, «деблокирование» иммунной системы, изменение направленности иммунного ответа);

- **повышение чувствительности к экзогенным и медикаментозным веществам;**

- **диффузионный** — диффузия метаболитов из органов и тканей.

Неспецифические эффекты ПА включают:

- гемодинамические реакции;
- перераспределение клеток крови;
- активацию эндокринной системы;
- стресс-реакции.

Дополнительные эффекты определяются воздействием **инфузионных**, **трансфузионных** и **медикаментозных** препаратов, необходимых для проведения процедуры ПА. Применение **трансфузионных** и **медикаментозных** программ позволяет потенцировать лечебный эффект ПА наряду с нивелированием отрицательного воздействия данной процедуры.

Существуют различные модификации плазмафереза — **каскадная плазмафильтрация**, принцип которой состоит в выделении на первичном фильтре плазмы, из которой на вторичном фильтре удаляются высокомолекулярные субстанции (белки, липопротеиды, циркулирующие иммунные комплексы — ЦИК). У больных с нейроэндокринными нарушениями, диэнцефальным синдромом, ожирением особую ценность представляют разработанные в последние годы специфические сорбционные методы, в частности **LDL-аферез**, позволяющие удалить атерогенные липопротеиды низкой плотности, холестерин, триглицериды. Отличие ПА от плазмафильтрации состоит в простоте необходимого аппаратного обеспечения, относительной дешевизной, отсутствием необходимости тщательной гепаринизации больных, катетеризации крупных магистральных вен.

Для проведения прерывистого дискретного ПА используют рефрижераторные центрифуги «R-70», «R-80», «Juan» — Франция, пластиковые мешки и контейнеры «Гемакон-500», «Гемакон-500/300» с цитратным консервантом — глюципр, аппараты фирма «Гемонетик», «Дидеко», «Бакстер», ПФ-01, основанные на использовании сил гравитации.

Методика проведения плазмафереза

ПА может быть осуществлен прерывистым (дискретным) или гравитационным проточно-непрерывным способом.

Техника прерывистого ПА заключается в следующем:

1. Пункция локтевой вены;
2. Введение плазмозамещающих кристаллоидных и коллоидных растворов. Соотношение объема удаленной плазмы к объему плазмозамещающих растворов должно быть как минимум 1:1,2 — вне беременности при беременности 1:2. Целесообразно в программу плазмозамещения во II и III триместрах беременности вводить белковые препараты — 100 мл 10% раствора альбумина.
3. Эксфузия крови (400—500 мл) в пластиковые контейнеры типа «Гемакон-500/300».
4. Отделение форменных элементов крови от плазмы, осуществляемое в рефрижераторной центрифуге в мягких режимах центрифугирования при скорости 3500—5000 об/мин.
5. Отделение плазмы в мешок-спутник;

- 6. Реинфузия разведенных физиологическим раствором форменных элементов крови.

Процедуру целесообразно повторить 2—3 раза, что позволяет удалить 600—900 мл плазмы за 1 сеанс (без учета гемоконсерванта). Курс лечения составляет 3 сеанса ПА. Показаниями для повторного курса ПА являются результаты клинического и лабораторного исследования каждой больной.

В отличие от прерывистого, непрерывный ПА требует катетеризации двух вен. Один венозный доступ необходим для введения инфузионных сред, другой — для подключения к сепаратору крови. Кровь больной поступает в ротор центрифуги, в которой происходит ее разделение, по одним магистральям удаляется плазма, по другим — выводятся форменные элементы, которые смешиваются с плазмозамещающими растворами, которые через вторую вену возвращаются в кровеносное русло больной. Непрерывность процедуры обеспечивается постоянной работой ротора. В течение процедуры для профилактики тромбообразования вводят 5—10 тыс. гепарина внутривенно. При непрерывном ПА используется специальная система магистралей, собирательные сумки (контейнеры), антикоагулянтный раствор, содержащий цитрат натрия и декстрозу, кристаллоидные, коллоидные и белковые растворы. С целью возмещения дефицита ОЦК вводят инфузионные среды различной направленности действия индивидуально в каждом случае с учетом показаний.

Противопоказания к проведению ПА

1. Выраженные органические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы;
2. Анемия (Hb ниже 100 г/л);
3. Гипопротеинемия (уровень белка ниже 55 г/л);
4. Гипокоагуляция;
5. Иммунодефицитные состояния;
6. Аллергические реакции на антикоагулянты, коллоидные и белковые препараты.

Относительными противопоказаниями являются отсутствие венозного доступа, флебиты периферических вен в стадии обострения.

Осложнения, связанные с процедурой ПА

1. Коллаптоидные состояния, как правило являющиеся следствием неадекватного плазмозамещения объема удаленной плазмы у больных с гипотонией. При возникновении коллапса удаление плазмы необходимо прекратить и провести инфузионную терапию кристаллоидными, коллоидными и белковыми препаратами.
2. Аллергические реакции на введение инфузионных сред. В подобных ситуациях введение растворов прекращают, показано использование антигистаминных препаратов и кортикостероидов.
3. Анемия и симптомы стенокардии. Необходим тщательный учет противопоказаний к проведению ПА у больных с анемией, в случае возникновения тяжелой анемии — введение свежезаготовленной эритромаcсы и назначение антианемических препаратов.

4. Нарушения электролитного состава крови (**гипокальциемия, гипокалиемия**), которые могут проявляться сердечной аритмией. Обязателен контроль уровней электролитов и коррекция возникших нарушений.

В литературе описаны также такие осложнения как отек легких и острая сердечная недостаточность в ответ на введение больших объемов низкомолекулярных растворов у больных с экстрагенитальной патологией. Вышеуказанные осложнения диктуют необходимость тщательного обследования женщин перед процедурой: определения показаний для ее назначения, неукоснительного соблюдения прав, проведения ПА, присутствия обученного и высококвалифицированного персонала.

Опыт использования нами прерывистого ПА у больных АФС свидетельствует о нормализации гемостазиологических, иммунологических, биохимических параметров, детоксикационном эффекте, что дает основание использовать ПА для оптимизации терапии у женщин с привычным невынашиванием (Агаджанова А.А., 1999). Исследования в данном направлении будут проводиться и в дальнейшем, что возможно, позволит изучить и расширить возможности применения методов эфферентной терапии в акушерской практике.

Таким образом, на этапе подготовки к беременности проводится антибактериальная, противовирусная, иммуномодулирующая терапия и нормализация параметров гемостазиограммы, после чего разрешается беременность. Со II фазы предполагаемого фертильного цикла мы назначаем 5 мг преднизолона или 1 таблетку метипреда, принимаемую утром после завтрака, чтобы уменьшить влияние преднизолона на надпочечники.

За 2 дня до ожидаемой менструации просим сделать тест на беременность и, если тест положительный, провести исследование гемостазиограммы и определить уровень ВА.

Подготовка к беременности пациенток с сенсibilизацией к ХГЧ

Основанием для определения аутосенсibilизации к ХГЧ является привычное невынашивание беременности, наличие в анамнезе искусственных абортов, использование гонадотропных препаратов с целью стимуляции овуляции; инфекционные и аллергические заболевания и осложнения.

Подготовка к беременности проводится аналогично тому, как она проводится при сенсibilизации к фосфолипидам. Отличительной особенностью является необходимость коррекции недостаточности лютеиновой фазы, которая наблюдается более часто при анти-ХГ сенсibilизации. Рекомендуется проведение курсов системной энзимотерапии. Нарушения в системе гемостаза у пациенток этой категории вне беременности наблюдаются очень редко, но если они есть, целесообразно назначение антиагрегантов и/или антикоагулянтов. Глюкокортикоиды (преднизолон, метипред) назначаются во II фазу цикла после овуляции, определяемой по графику ректальной температуры. Подбор дозы проводится индивидуально с учетом уровня антител, отягощенное™ анамнеза, индивидуальной переносимости. Как правило, 5 или 10 мг преднизолона утром после завтрака. Дозы в 15 мг назначали крайне редко при очень высоком содержании антител.

Подготовка к беременности позволяет снизить процент осложнений в I триместре: угрозы прерывания, развития хронической формы ДВС, длительность противотромботической терапии, уменьшить дозы глюкокортикоидов.

Тактика подготовки к беременности пациенток с пороками развития матки и внутриматочными синехиями

Подготовка женщин с пороками развития матки к беременности должна проводиться с учетом анамнеза и вида порока развития матки. Очень часто женщина имеет нормальную репродуктивную функцию и не подозревает, что у нее порок развития матки. По данным Simon C. и соавт. (1991) пороки развития матки были обнаружены при стерилизации у 3,2% женщин с нормальной репродуктивной функцией. По данным Stampe Sorensen S. (1988), обнаружены при лапароскопии для стерилизации неподозреваемую двурогую матку у 1,2% больных, внутриматочную перегородку — у 3,2% фертильных женщин и седловидную матку — у 15,3% пациенток.

Помимо порока развития матки у пациенток с привычной потерей беременности наблюдается НЛФ, истмико-цервикальная недостаточность, хронический эндометрит.

При подготовке к беременности необходимо исключить наличие бактериальной и/или вирусной инфекции, гормональных нарушений. При несоответствии тестов функциональной диагностики гормональным параметрам исключить поражения рецепторного аппарата эндометрия.

Подготовка к беременности складывается из результатов обследования. Это может быть проведение антибактериальной, противовирусной, иммуномодулирующей терапии. Нормализация II фазы цикла путем применения циклической гормональной терапии в сочетании с физиотерапией (электрофорез Си), флорефлексотерапией.

В случае, если консервативными методами подготовки к беременности и ведения беременности не удастся завершить беременность благополучно, то можно рекомендовать оперативное лечение порока развития матки. Особенно хорошие результаты наблюдаются при удалении внутриматочной перегородки при гистероскопии. Большинство исследователей рекомендуют после удаления перегородки ввести спираль или Фолиевский катетер и назначить циклическую гормональную терапию на 2—3 цикла, затем удалить спираль и еще 2—3 цикла применить циклическую гормональную терапию.

При пороках развития в виде двурогой матки рекомендуют метропластику по методу Штрассмана (Strassman E.O., 1961). Операция заключается в рассечении рогов матки, иссечении верхней части маточных рогов, формировании матки. После операции на матку в полость вводят спираль сроком на 3 месяца, чтобы предохранить от образования синехий и проводят циклическую гормональную терапию. При благоприятном течении послеоперационного периода через 3 месяца удаляют спираль, проводят контрольную гистеросальпингографию или гистероскопию. Через 6—7 месяцев проводят оценку уровней гормонов, тесты функциональной диагностики. Если все параметры в пределах нормы, то через 3—9 месяцев разрешают беременность.

При оценке значимости хирургического лечения и консервативного, многими исследователями получены данные, что оперативное лечение больших преимущественно дает. Так, по данным Ludmire J. и соавт. (1990), в группах женщин с двурогой маткой и с перегородкой в матке исход беременности был благоприят-

ным у 52% и 53% женщин до хирургического лечения и 58% и 65% после хирургического лечения у тех же пациенток.

При отсутствии эффекта от консервативных методов подготовки и ведения беременности у женщин с пороками развития матки необходимо уточнение формы порока и сопутствующих изменений в архитектонике порока и состояния соседних органов. Для этих целей может быть проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), во время которой уточняется форма порока матки и, возможно, сопутствующая патология. После уточнения клинической ситуации в каждом конкретном случае может быть предложена реконструктивно-пластическая операция. Использование эндоскопического доступа позволяет выполнить эти операции в полном объеме, а также провести единовременную коррекцию сопутствующей гинекологической патологии (спайки, эндометриозные очаги, миома и др.). Эффективность реконструктивно-пластических операций повышается за счет применения современных методов, в частности, использования гармонического скальпеля, что обуславливает меньшую травматизацию тканей, полноценную репарацию органа и снижение спайкообразования (Адамян Л.В., Макиян З.Н., 1999).

Реконструктивно-пластические операции при внутриматочной перегородке осуществляются методом гистероскопии.

Оперативное вмешательство при двурогой матке по методу Штрассмана, но лапароскопическим доступом с использованием одновременно гистероскопии, ультразвукового скальпеля обеспечивает минимальную травматизацию ткани. В связи с этим в дальнейшем исход беременности был благоприятным у 84% женщин (Макиян З.Н., 2000).

При пороках развития матки прерывание беременности в I триместре также наблюдается довольно часто из-за неблагоприятной имплантации, снижения васкуляризации, при неполноценной II фазе цикла. В эти сроки беременность редко прерывается из-за порока развития матки, чаще из-за сопутствующих нарушений — НЛФ, хронического эндометрита.

При подготовке к беременности пациенток с внутриматочными синехиями рекомендуется разрушение синехий при гистероскопии. Современным методом разрушения синехий является операция с использованием лазера. После операции, так же как при удалении перегородки матки, целесообразно введение спирали, проведение циклической гормональной терапии, физиотерапии.

При наступлении беременности ведение таких пациенток проводится также как пациенток с НЛФ, истмико-цервикальной недостаточностью.

* * *

Таким образом, после обследования и подготовки к беременности, беременность может быть разрешена если:

1. нормальные параметры гемостаза;
2. нормальные показатели общего анализа крови;
3. 2-х фазный цикл;
4. нет антител класса IgM к ВПГ, ЦМВ;
5. нет вирусов в «С» методом ПЦР;
6. нормальные уровни провоспалительных цитокинов;
7. нормальные показатели интерферонового статуса;
8. нормоциноз влагалища;
9. показатели спермограммы мужа в пределах нормы.

ГЛАВА 5.

Формирование системы мать-плацента-плод. Оплодотворение

Оплодотворение — это не просто суммирование ядерного материала яйцеклетки и сперматозоида — это сложный комплекс биологических процессов. Ооцит окружен гранулезными клетками, которые называются *corona radiata*. Между *corona radiata* и ооцитом образуется *zona pellucida*, в которой содержатся специфические рецепторы для спермиев, предотвращающие полиспермию и обеспечивающие движение оплодотворенного яйца по трубе до матки. *Zona pellucida* состоит из гликопротеинов, секретируемых растущим ооцитом.

Мейоз возобновляется во время овуляции. Возобновление мейоза наблюдается после преовуляторного пика ЛГ. Мейоз в зрелом ооците связан с потерей ядерной мембраны, собиранием хроматина бивалентно, разделением хромосом. Мейоз завершается с освобождением полярного тельца во время фертилизации. Для нормального процесса мейоза необходима высокая концентрация эстрадиола в фолликулярной жидкости.

Мужские половые клетки в семенных канальцах в результате митотического деления образуют сперматоциты I порядка, которые проходят несколько стадий созревания подобно женской яйцеклетке. В результате мейотического деления образуются сперматоциты II порядка, содержащие половинное количество хромосом (23). Сперматоциты II порядка созревают до сперматид и, больше не подвергаясь делению, превращаются в сперматозоиды. Совокупность последовательных этапов созревания называют **сперматогенным циклом**. Этот цикл у человека совершается за 74 дня и недифференцированный сперматогоний превращается в высоко-специализированный сперматозоид, способный самостоятельно передвигаться, и имеющий набор ферментов, необходимых для пенетрации в яйцеклетку. Энергия для движения обеспечивается целым рядом факторов, включающих цАМФ, Ca^{2+} , катехоламины, белковый фактор подвижности, **протеинкарбоксиметилазу**. Сперматозоиды, присутствующие в свежей сперме, **не способны** к оплодотворению. Эту способность они приобретают, попадая в женский половой тракт, где теряют оболочечный антиген — происходит **капацитация**. В свою очередь, яйцеклетка выделяет продукт, который растворяет акросомальные пузырьки, прикрывающие головное ядро **спермия**, где находится генетический фонд отцовского происхождения. Полагают, что процесс оплодотворения происходит в ампулярном отделе трубы. Воронка трубы активно участвует в этом процессе, плотно прилегая к участку яичника с выдающимся на его поверхности фолликулом и, как бы, засасывает яйцеклетку. Под влиянием ферментов, выделенных эпителием маточных труб, яйцеклетка освобождается от клеток лучистого венца. Сущность процесса оплодотворения состоит в объединении, слиянии женской и мужской половых клеток, отъединившихся от организмов родительского поколения в одну новую клетку — зиготу, которая представляет собой не только клетку, но и организм нового поколения.

Спермий вносит в яйцеклетку главным образом свой ядерный материал, который и объединяется с ядерным материалом яйцеклетки в единое ядро зиготы.

Процесс созревания яйцеклетки и процесс оплодотворения обеспечиваются сложными эндокринными и иммунологическими процессами. Из-за этих проблем эти процессы у человека изучены недостаточно. Наши знания в основном получены из экспериментов на животных, имеющих очень много общего с этими процессами у человека. Благодаря развитию новых репродуктивных технологий в программах экстракорпорального оплодотворения были изучены ста-

дии развития человеческого эмбриона до стадии **бластоцисты** *in vitro*. Благодаря этим исследованиям накопился большой материал по изучению механизмов раннего развития эмбриона, его продвижения по **трубе**, имплантации.

После оплодотворения зигота продвигается по трубе, претерпевая сложный процесс развития. Первое деление (стадия двух бластомеров) наступает лишь на 2-е сутки после оплодотворения. По мере продвижения по трубе в зиготе происходит полное асинхронное дробление, которое приводит к образованию **морулы**. К этому времени эмбрион освобождается от желточной и прозрачной оболочек и в стадии морулы зародыш поступает в матку, представляя собой рыхлый комплекс бластомеров. Прохождение по трубе является одним из критических моментов беременности. Установлено, что взаимоотношения между гомета/ранний эмбрион и эпителий маточной трубы регулируется аутокринным и паракринным путем, обеспечивая эмбрион средой, усиливающей процессы оплодотворения и раннего развития эмбриона (Levran и соавт., 1998). Полагают, что регулятором этих процессов является **гонадотропный релизинг-гормон**, продуцируемый как преимплантационным эмбрионом, так и эпителием маточных труб (Casan E. M. и соавт. 2000).

Эпителий маточных труб экспрессирует ГнРГ и ГнРГ-рецепторы как **мессенжеры** рибонуклеиновой кислоты (**mRNA**), так и протеинов. Оказалось, что эта экспрессия **циклозависима** и, в основном, появляется в процессе лютеиновой фазы цикла. На основании этих данных группа исследователей полагает (Casan E. M. и соавт. 2000), что ГнРГ труб играет значительную роль в регуляции аутокринным-паракринным путем в **фертилизации**, в раннем развитии эмбриона и в имплантации, так как в маточном эпителии в период максимального развития «окна имплантации» имеются в значительном количестве рецепторы ГнРГ.

Было показано, что ГнРГ, mRNA и экспрессия протеинов наблюдается у эмбриона, и она увеличивается по мере превращения морулы в бластоцисту (Raga F. и соавт., 1999). Полагают, что взаимодействие эмбриона с эпителием трубы и с эндометрием осуществляется через систему ГнРГ, обеспечивающего развитие эмбриона и рецептивность эндометрия. И опять многими исследователями подчеркивается необходимость синхронного развития эмбриона и всех механизмов взаимодействия. Если транспорт эмбриона по каким-то причинам может быть задержан, трофобласт может проявлять свои **инвазивные** свойства до поступления в матку. В этом случае может возникнуть трубная беременность. При быстром продвижении эмбрион поступает в матку, где еще нет рецептивности эндометрия и имплантация может не произойти, либо эмбрион задерживается в нижних отделах матки, т.е. в месте, менее подходящем для дальнейшего развития плодного яйца.

Процесс имплантации может быть только в том случае, если поступивший в матку эмбрион достиг стадии бластоцисты. Бластоциста состоит из внутренней части клеток — **эндодерма**, из которого образуется собственно эмбрион, и наружного слоя клеток — **трофобласт** — предшественника плаценты. Полагают, что на стадии преимплантации бластоциста экспрессирует преимплантационный фактор (PIF) (Barnea E. и соавт., 1999), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), а также mRNA и протеин к VEGF, что дает возможность эмбриону очень быстро **осуществлять ангиогенез** для успешной плацентации и создает необходимые условия для дальнейшего его развития (Krussel и соавт., 2000).

Для успешной имплантации необходимо, чтобы в эндометрии появились все требуемые изменения дифференциации клеток эндометрия для появления «окна имплантации», которое в норме наблюдается на 6—7 день после овуляции и чтобы бластоциста достигла определенной стадии зрелости и были активированы протеазы, которые будут способствовать продвижению бластоцисты в эндометрий. «Рецептивность эндометрия — кульминация комплекса временных и пространственных изменений в эндометрии, регулируемая стероидными гормонами» (Nikas G., 2000). Процессы появления «окна имплантации» и созревания бластоцисты должны быть синхронными. Если этого не произойдет, то имплантация не состоится или беременность прервется на ранних ее стадиях.

Перед имплантацией поверхностный эпителий эндометрия покрыт муцином, который предотвращает преждевременную имплантацию бластоцисты и защищает от инфекции, особенно Мис1 — *episialin*, играющий как бы барьерную роль в различных аспектах физиологии женского репродуктивного тракта (DeSouzam M. и соавт., 1999). К моменту открытия «окна имплантации» количество муцина разрушается протеазами, продуцируемыми эмбрионом.

Имплантация бластоцисты в эндометрий включает два этапа: 1 этап — адгезия двух клеточных структур, и 2 этап — децидуализация стромы эндометрия (Kierazenbaum A., 2001). Чрезвычайно интересный вопрос, как эмбрион идентифицирует место имплантации, до сих пор остается открытым. С момента поступления бластоцисты в матку до начала имплантации проходит 2—3 суток. Предполагают гипотетически (Kierazenbaum A., 2001), что эмбрион выделяет растворимые факторы/молекулы, которые, воздействуя на эндометрий, подготавливают его к имплантации. В процессе имплантации ключевая роль принадлежит адгезии, но этот процесс, который позволяет удерживать две разные клеточные массы, чрезвычайно сложен. В нем принимает участие огромное количество факторов. Полагают, что интегрины играют ведущую роль в адгезии в момент имплантации. Особенно значимым является интегрин- $\beta 1$, его экспрессия увеличивается в момент имплантации. Однако интегрины сами по себе лишены энзиматической активности и должны быть связаны с протеинами для генерации цитоплазматического сигнала. Исследования, проведенные группой исследователей из Японии (Shiokawa S. и соавт., 2000), показали, что небольшие гуанозин-трифосфат-связывающие протеины RhoA превращают интегрины в активный интегрин, который в состоянии участвовать в клеточной адгезии.

Помимо интегринов адгезивными молекулами являются такие протеины как трофинин, бустин и тастин (*trophinin*, *bustin*, *tastin*).

Трофинин — мембранный протеин, экспрессируется на поверхности эпителия эндометрия в месте имплантации и на апикальной поверхности трофобласта бластоцисты. Бустин и тастин — цитоплазматические протеины в ассоциации с трофинином образуют активный адгезивный комплекс. Эти молекулы принимают участие не только в имплантации, но и в дальнейшем развитии плаценты. В адгезии принимают участие молекулы внеклеточного матрикса — остеонектин и ламинин.

Чрезвычайно большая роль отводится различным факторам роста. Особое внимание исследователи уделяют значению в имплантации инсулино-подобных факторов роста и связывающих их протеинов, особенно IGFBP. Эти протеины играют роль не только в процессе имплантации, но и в моделировании сосудис-

тых реакций, регулировании роста миометрия. По данным Paria и соавт. (2001), значительное место в процессах имплантации играет гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), который экспрессируется как в эндометрии, так и в эмбрионе, а также фактор роста фибробластов (FGF), костный морфогенный протеин (BMP) и др. После адгезии двух клеточных систем эндометрия и трофобласта начинается фаза инвазии трофобласта. Клетки трофобласта выделяют ферменты-протеазы, которые позволяют трофобласту «протиснуть» себя между клетками в строму, лизируя внеклеточный матрикс ферментом металлопротеазой (MMP). Инсулино-подобный фактор роста II трофобласта является важнейшим фактором роста трофобласта.

В момент имплантации весь эндометрий пронизан иммунокомпетентными клетками — одним из важнейших компонентов взаимодействия трофобласта с эндометрием. Иммунологические взаимоотношения между эмбрионом и матерью в процессе беременности схожи с теми взаимоотношениями, которые наблюдаются в реакциях трансплантат-реципиент. Полагали, что имплантация в матку контролируется сходным путем, через Т-клетки, распознающие аллоантигены плода, экспрессируемые плацентой. Однако недавние исследования (Loke Y. и соавт. 2000) показали, что имплантация может вовлекать новый путь аллогенного распознавания, основанного на НК-клетках скорее чем на Т-клетках. На трофобласте не экспрессируются антигены системы HLA I и II классов, но экспрессируется полиморфный антиген HLA-G. Этот антиген отцовского происхождения служит как молекула адгезии для CD8 антигенов больших гранулярных лейкоцитов, количество которых увеличивается в эндометрии в середине лютеиновой фазы. Эти НК-клетки с маркерами CD3-CD8+CD56+ функционально более инертны в продукции с Th 1, связанными цитокинами такими как TNF α , ИФН γ по сравнению с CD8-CD56+ децидуальными гранулярными лейкоцитами. Кроме того, трофобласт экспрессирует низкой связывающей способности (аффинности) рецепторы для цитокинов TNF α , ИФН γ и GM-CSF. В результате этого будет преимущественно ответ на плодовые антигены, обусловленный ответом через Th2, т.е. будет преимущественно продукция не провоспалительных цитокинов, а, напротив, регуляторных (il-4, il-10, il-13 и др.). Нормальный баланс между Th 1 и Th2 способствует более успешной инвазии трофобласта. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов ограничивает инвазию трофобласта и задерживает нормальное развитие плаценты, в связи с чем снижается продукция гормонов и протеинов. Кроме того, Th1 цитокины усиливают протромбинкиназную активность и активируют механизмы коагуляции, вызывают тромбозы и отслойку трофобласта.

Кроме того, на иммуносупрессивное состояние влияют молекулы продуцируемые плодом и амнионом — фетуин (*fetuin*) и спермин (*spermine*). Эти молекулы подавляют продукцию TNF. Экспрессия на клетках трофобласта HLA-G ингибирует рецепторы НК-клеток и таким образом также снижает иммунологическую агрессию против внедряющегося трофобласта (Cooke I., 2000).

Децидуальные стромальные клетки и НК-клетки продуцируют цитокины GM-CSF, CSF-1, α ИФН, TGF β , которые необходимы для роста и развития трофобласта, пролиферации и дифференциации.

В результате роста и развития трофобласта увеличивается продукция гормонов. Особенно существенным для иммунных отношений является прогестерон. Прогестерон стимулирует местно продукцию плацентарных протеинов, осо-

бенно протеина TJ6, связывает децидуальные лейкоциты CD56+16+, вызывая их апоптоз (естественная гибель клеток).

В ответ на рост трофобласта и инвазию в матку до спиральных артериол у матери вырабатываются антитела (блокирующие), которые обладают иммуно-трофической функцией и блокируют местный иммунный ответ. Плацента становится иммунологически привилегированным органом. При нормально развивающейся беременности этот иммунный баланс устанавливается к 10—12 неделям беременности.

Формирование плаценты

После имплантации трофобласт начинает быстро разрастаться. Полнота и глубина имплантации зависит от литической и инвазивной способности трофобласта. Кроме того, уже в эти сроки беременности трофобласт начинает секретировать ХГ, белок PP1, факторы роста. Из первичного трофобласта выделяется два типа клеток: цитотрофобласт — внутренний слой и синцитиотрофобласт — наружный слой в виде симпласта и этот слой называют «примитивные» или «преворсинчатые формы». По мнению Милованова А.П. (1999), в преворсинчатый период уже выявляется функциональная специализация этих клеток. Если для синцитиотрофобласта характерна инвазия в глубь эндометрия с повреждением стенки материнских капилляров и венозных синусов, то для примитивного цитотрофобласта характерна протеолитическая активность с образованием полостей в эндометрии, куда поступают материнские эритроциты из разрушенных капилляров.

Таким образом, в этот период вокруг погружившейся бластоцисты возникают многочисленные полости, заполненные материнскими эритроцитами и секретом разрушенных маточных желез — это соответствует преворсинчатой или лакунарной стадии развития ранней плаценты. В это время в клетках эндодерма происходят активные перестройки и начинается формирование собственно зародыша и внезародышевых образований, формирование амниотического и желточного пузырьков. Пролиферация клеток примитивного цитотрофобласта формирует клеточные колонны или первичные ворсины, покрытые слоем синцитиотрофобласта. Появление первичных ворсин по срокам совпадает с первой отсутствующей менструацией.

На 12—13 день развития начинается превращение первичных ворсин во вторичные. На 3 неделе развития начинается процесс васкуляризации ворсин, в результате которого вторичные ворсины превращаются в третичные. Ворсины покрыты сплошным слоем синцитиотрофобласта, имеют в строении мезенхимальные клетки и капилляры. Этот процесс осуществляется по всей окружности зародышевого мешка (кольцевидный хорион, по данным УЗИ), но в большей степени там, где ворсины соприкасаются с имплантационной площадкой. В это время рост провизорных органов приводит к взбуханию всего зародышевого мешка в просвет матки. Таким образом, к концу 1 месяца беременности устанавливается циркуляция эмбриональной крови, что совпадает с началом сердечных сокращений эмбриона. В зародыше происходят значительные изменения, возникает зачаток ЦНС, начинается кровообращение — сформировалась единая гемодинамическая система, формирование которой завершается к 5 неделе беременности.

С 5—6 недель беременности идет чрезвычайно интенсивное формирование плаценты, так как надо обеспечить рост и развитие эмбриона, а для этого нужно прежде всего создать плаценту. Поэтому в этот период темпы развития плаценты опережают темпы развития эмбриона. В это время развивающийся синцитиотрофобласт достигает спиральных артерий миометрия. Установление маточно-плацентарного и плацентарно-эмбрионального кровотока является гемодинамической основой для интенсивного эмбриогенеза.

Дальнейшее развитие плаценты обусловлено формированием межворсинчатого пространства. Пролиферирующий синцитиотрофобласт и цитотрофобласт выстилают спиральные артерии, и они превращаются в типичные маточно-плацентарные артерии. Переход к плацентарному кровообращению происходит к 7—10 неделе беременности и завершается к 14—16 неделе.

Таким образом, I триместр беременности является периодом активной дифференцировки трофобласта, становления и васкуляризации хориона, формирования плаценты и связи зародыша с материнским организмом.

Плацента является провизорным органом плода. На ранних этапах развития ее ткани дифференцируются в более ускоренном темпе, чем собственные ткани эмбриона. Такое асинхронное развитие следует рассматривать как целесообразный процесс. Ведь плацента должна обеспечивать разделение потоков материнской и плодовой крови, создать иммунологическую невосприимчивость, обеспечить синтез стероидов и другие метаболические потребности развивающегося плода, от надежности этого этапа зависит последующее течение беременности. Если при формировании плаценты будет недостаточной инвазия трофобласта, то сформируется неполноценная плацента — произойдет выкидыш или задержка развития плода; при неполноценном строительстве плаценты развивается токсикоз второй половины беременности; при слишком глубокой инвазии возможно приращение плаценты и т.д. Период плацентации и органогенеза является наиболее ответственным в развитии беременности. Их правильность и надежность обеспечивается комплексом изменений в организме матери.

В конце III и IV месяцев беременности наряду с интенсивным ростом ворсин в области имплантации начинается дегенерация ворсин вне ее. Не получая соответствующее питание они подвергаются давлению со стороны растущего плодного мешка, теряют эпителий и склерозируются, что является этапом формирования гладкого хориона. Морфологической особенностью формирования плаценты в этот период является появление темного ворсинчатого цитотрофобласта. Клетки темного цитотрофобласта обладают высокой степенью функциональной активности. Другой структурной особенностью стромы ворсин является приближение капилляров к эпителиальному покрову, что позволяет ускорять обмен веществ за счет сокращения эпителиально-капиллярной дистанции. На 16 неделе беременности происходит выравнивание массы плаценты и плода. В дальнейшем плод быстро обгоняет массу плаценты, и эта тенденция остается до конца беременности.

На 5-м месяце беременности происходит вторая волна инвазии цитотрофобласта, что приводит к расширению просвета спиральных артерий и приросту объема маточно-плацентарного кровотока.

На 6—7-м месяцах гестации происходит дальнейшее развитие в более дифференцированный тип, сохраняется высокая синтетическая активность синцитиотрофобласта, фибробластов в строме клеток вокруг капилляров ворсин.

В III триместре беременности плацента существенно не увеличивается в массе, претерпевает сложные структурные изменения, позволяющие обеспечить возрастающие потребности плода и его значительную прибавку в массе.

На 8-м месяце беременности отмечена наибольшая прибавка массы плаценты. Отмечено усложнение строения всех компонентов плаценты, значительное ветвление ворсин с образованием катиледонов.

На 9-м месяце беременности отмечено замедление темпов прироста массы плаценты, которые еще больше усиливаются в 37—40 недель. Отмечается четкое дольчатое строение с очень мощным межворсинчатым кровотоком.

Белковые гормоны плаценты, децидуальной и плодных оболочек

В процессе беременности плацента продуцирует основные белковые гормоны, каждый из которых соответствует определенному гипоталамическому или гипоталамическому гормону и имеет сходные биологические и иммунологические свойства (табл. 26).

Таблица 26

Белковые гормоны беременности

Белковые гормоны, продуцируемые плацентой	Белковые гормоны, продуцируемые матерью
Гипоталамически-подобные гормоны — гонадотропин-релизинг гормон — кортикотропин-релизинг гормон — тиротропин-релизинг гормон — соматостатин Гипофизарно-подобные гормоны — хорионический гонадотропин — плацентарный лактоген — хорионический кортикотропин — адренкортикотропный гормон Факторы роста — инсулино-подобный фактор роста 1 (IGF-1) — эпидермальный фактор роста (EGF) — тромбоцитарный фактор роста (PGF) — фактор роста фибробластов (FGF) — трансформирующий фактор роста Р (TGFP) — ингибин — активин Цитокины — интерлейкин-1 (il-1) — интерлейкин-6 (il-6) — колониестимулирующий фактор 1 (CSF1)	Децидуальные протеины — пролактин — релаксин — протеин связывающий инсулино-подобный фактор роста 1 (IGFBP-1) — интерлейкин 1 — колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1) — прогестерон — ассоциированный — эндометриальный протеин

Белковые гормоны, Белки, специфические для беременности — β_1 -гликопротеид (SP_1) — эозинофильный основной протеин рМВР — растворимые белки PP_{1-20} — мембраносвязывающие белки и ферменты	Белковые гормоны,
---	-------------------

Гипофизарным тропным гормонам соответствует хорионический гонадотропин (ХГ), хорионический соматомаммотропин (ХС), хорионический тиротропин (ХТ), плацентарный кортикотропин (ПКТ). Плацента продуцирует сходные с АКТГ пептиды, а также **релизинг-гормоны** (гонадотропин-релизинг гормон (GnRH), кортикотропин-релизинг гормон (CRH), тиротропин-релизинг гормон (TRH) и соматостатин) аналогичные гипоталамическим. Полагают, что контроль этой важной функции плаценты осуществляется ХГ и многочисленными факторами роста (Shi Q. и соавт., 1993).

Хорионический гонадотропин — «гормон беременности» является гликопротеином, сходен по своему действию с ЛГ. Подобно всем гликопротеинам состоит из двух цепей α и ρ . α -субъединица практически идентична со всеми гликопротеинами, а ρ -субъединица уникальна для каждого гормона. ХГ продуцируется синцитиотрофобластом. Ген, ответственный за синтез α -субъединицы, расположен на 6 хромосоме, для β -субъединицы ЛГ имеется также один ген на 19 хромосоме, в то время как для ρ -субъединицы ХГ имеется 6 генов на 19 хромосоме (Jameson J., 1993). Возможно этим объясняется уникальность ρ -субъединицы ХГ, так как срок жизни ее составляет приблизительно 24 часа, в то время как срок жизни β ЛГ составляет не более 2 часов (Ren S. и соавт., 1992).

ХГ является результатом взаимодействия половых стероидов, цитокинов, релизинг-гормона, факторов роста, ингибина и активина. ХГ появляется на 8 день после овуляции, через день после имплантации. Функции ХГ чрезвычайно многочисленны: он поддерживает развитие и функцию желтого тела беременности до 7 недель, принимает участие в продукции стероидов у плода, ДЭАС фетальной зоны надпочечников и тестостерона яичками плода мужского пола, участвуя в формировании пола плода. Обнаружена экспрессия гена ХГ в тканях плода: почках, надпочечниках, что указывает на участие ХГ в развитии этих органов. Полагают, что он обладает **иммуносупрессивными** свойствами и является одним из основных компонентов «блокирующих свойств сыворотки», предотвращая отторжение чужеродного для иммунной системы матери плода. Рецепторы к ХГ найдены в миометрии и сосудах миометрия, по-видимому, ХГ играет роль в регуляции матки и вазодилатации. Кроме того, рецепторы к ХГ экспрессируются в щитовидной железе, и это объясняет стимулирующую активность щитовидной железы под влиянием ХГ.

Максимальный уровень ХГ наблюдается в 8—10 недель беременности 100000 IU/l, затем медленно снижается и составляет в 16 недель 10000—20000 IU/l, оставаясь таким до 34 недель беременности. В 34 недели многие отмечают второй пик ХГ, значение которого не ясно.

Плацентарный лактоген (иногда его называют хорионический соматомаммотропин) имеет биологическое и иммунологическое сходство с гормоном роста, синтезируется синцитиотрофобластом. Синтез гормона начинается с момента имплантации, и его уровень увеличивается параллельно с массой плаценты, достигая максимального уровня в 32 недели беременности. Ежедневная продукция этого гормона в конце беременности составляет более 1 г (Spelloсy W.N., 1973).

По мнению Kaplan S. (1974), ПЛ является основным метаболическим гормоном, обеспечивающим плод питательным субстратом, потребность в котором возрастает с ростом беременности. ПЛ — антагонист инсулина. Важным источником энергии для плода являются кетоновые тела. Усиленный кетогенез — следствие снижения эффективности инсулина под влиянием ПЛ. В связи с этим снижается утилизация глюкозы у матери, благодаря чему обеспечивается постоянное снабжение плода глюкозой. Кроме того, повышенный уровень инсулина в сочетании с ПЛ обеспечивает усиленный синтез белка, стимулирует продукцию IGF-I. В крови плода ПЛ мало — 1—2% от количества его у матери, но нельзя исключить, что он непосредственно воздействует на метаболизм плода.

«Хорионический гормон роста» или «гормон роста» вариант продуцируется синцитиотрофобластом, определяется только в крови матери во II триместре и увеличивается до 36 недель. Полагают, что подобно ПЛ он принимает участие в регуляции уровня IGF-I (Frankenne F. и соавт., 1988). Его биологическое действие сходно с действием плацентарного лактогена.

В плаценте продуцируется большое количество пептидных гормонов, очень схожих с гормонами гипофиза и гипоталамуса — хорионический тиротропин, хорионический адренокортикотропин, хорионический гонадотропин — релизинг-гормон. Роль этих плацентарных факторов еще не совсем понятна, они могут действовать паракринным путем, оказывая то же действие, что их гипоталамические и гипофизарные аналоги.

В последние годы в литературе много внимания уделяется плацентарному кортикотропин-релизинг-гормону (CRH). Во время беременности CRH увеличивается в плазме к моменту родов. CRH в плазме связан с CRH-связывающим протеином, уровень которого остается постоянным до последних недель беременности. Затем его уровень резко снижается, и, в связи, с этим значительно увеличивается CRH. Его физиологическая роль не совсем ясна, но у плода CRH стимулирует уровень АКТГ и через него вносит свой вклад в стероидогенез. Предполагают, что CRH играет роль в вызывании родов. Рецепторы к CRH присутствуют в миометрии, но по механизму действия CRH должен вызвать не сокращения, а релаксацию миометрия, так как CRH увеличивает цАМФ (внутриклеточный циклический аденозин монофосфат) (Grammatopoulos D. и соавт., 1994). Полагают, что в миометрии изменяется изоформа рецепторов CRH или фенотип связывающего протеина, что через стимуляцию фосфолипазы может увеличивать уровень внутриклеточного кальция и этим провоцировать сократительную деятельность миометрия.

Помимо белковых гормонов плацента продуцирует большое количество факторов роста и цитокинов. Эти вещества необходимы для роста и развития плода и иммунных взаимоотношений матери и плода, обеспечивающих сохранение беременности.

Интерлейкин-1 β продуцируется в децидуа, колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1) вырабатывается в децидуа и в плаценте. Эти факторы принимают участие в гемопоэзе плода (Li Y. и соавт., 1992). В плаценте продуцируется интерлейкин-6, фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1 α . Интерлейкин-6, TNF стимулируют продукцию ХГ, инсулино-подобные факторы роста (IGF-I и IGF-II) принимают участие в развитии беременности (Rekonen F. и соавт., 1990). Изучение роли факторов роста и цитокинов открывает новую эру в исследовании эндокринных и иммунных взаимоотношений при беременности. Принципиально важным протеином беременности является протеин связывающий инсулино-подобный фактор роста (IGFBP-1P). IGF-1 продуцируется плацентой и регулирует переход питательных субстратов через плаценту к плоду и, таким путем, обеспечивает рост и развитие плода. IGFBP-1 продуцируется в децидуа и связывая IGF-1 ингибирует развитие и рост плода. Масса плода, темпы его развития прямо коррелируют с IGF-1 и обратно с IGFBP-1 (Osborn B., 1992).

Эпидермальный фактор роста (EGF) синтезируется в трофобласте и вовлекается в дифференциацию цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Другие факторы роста, выделенные в плаценте, включают: фактор роста нервов, фибробластов, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста. В плаценте продуцируется ингибин, активин. Ингибин определяется в синцитиотрофобласте, и его синтез стимулируется плацентарными простагландинами E_2 и $F_{2\alpha}$.

Действие плацентарного ингибина и активина сходно с действием яичниковых. Они принимают участие в продукции GnRH, ХГ и стероидов: активин стимулирует, а ингибин тормозит их продукцию.

Плацентарные и децидуальные активин и ингибин появляются на ранних сроках беременности и, по-видимому, принимают участие в эмбриогенезе и местных иммунных реакциях (Petraglia F. и соавт., 1989).

Среди белков беременности наиболее известен SP₁ или β_1 -гликопротеин или трофобласт специфический β_1 -гликопротеин (ТБГ), который был открыт Татариновым Ю.С. в 1971 г. Этот белок увеличивается при беременности подобно плацентарному лактогену и отражает функциональную активность трофобласта.

Эозинофильный основной белок рMBP — его биологическая роль не ясна но по аналогии со свойствами этого белка в эозинофилах предполагается наличие детоксицирующего и противомикробного эффекта. Высказано предположение с влиянии этого белка на сократительную способность матки (Wagner J. и соавт., 1994).

Растворимые плацентарные белки включают группу протеинов с разной молекулярной массой и биохимическим составом аминокислот, но с общими свойствами — они находятся в плаценте, в плацентарно-плодовом кровотоке но не секретируются в кровь матери. Их сейчас открыто 30, и их роль в основном сводится к обеспечению транспорта веществ к плоду. Биологическая роль этих белков интенсивно исследуется.

В системе мать-плацента-плод огромное значение имеет обеспечение реологических свойств крови. Несмотря на большую поверхность контакта и замедление кровотока в межворсинчатом пространстве, кровь не тромбируется. Этому препятствует сложный комплекс коагулирующих и противосвертывающих агентов. Основную роль играет тромбоксан (ТХА₂), выделяемый тромбоцитами матери — активатор свертывания материнской крови, а также рецепторы к тром-

бину на апикальных мембранах синцитиотрофобласта, способствующих превращению материнского фибриногена в фибрин. В противовес свертывающим факторам действует система антикоагуляционная, включающая аннексин V на поверхности микроворсинок синцитиотрофобласта, на границе материнской крови и эпителия ворсин; простаглицлин и некоторые простаглицлины (PG_{12} и PGE_2), которые помимо вазодилатации обладают антиагрегантным действием. Выявлен также еще целый ряд факторов, обладающих антиагрегантными свойствами, и их роль еще предстоит изучить.

Эндокринная система плода (гипоталамус-гипофиз-органы мишени) начинает развиваться довольно рано.

Гипоталамус плода. Образование большинства гипоталамических гормонов начинается во внутриутробном периоде, так все гипоталамические ядра дифференцируются к 14 неделям беременности (Lemire R., 1974). К 100 дню беременности завершается формирование портальной системы гипофиза, а полностью гипоталамо-гипофизарная система завершает морфологическое развитие к 19—21 неделе беременности. Идентифицировано три типа гипоталамических нейрогормональных веществ: аминергические нейротрансмиттеры — дофамин, норадреналины, серотонин; пептиды, высвобождающие и ингибирующие факторы, синтезируемые в гипоталамусе и поступающие в гипофиз по портальной системе (Kaplan S. и соавт., 1976).

Гонадотропный релизинг-гормон продуцируется внутриутробно, но степень ответа на него возрастает после рождения. ГнРГ продуцируется и плацентой. Наряду с ГнРГ выявили значительное содержание тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ) в гипоталамусе плода на ранних стадиях его развития. Наличие ТРГ в гипоталамусе в I и II триместрах беременности указывает на его возможную роль в регуляции секреции ТТГ и пролактина в этот период (Kaplan S. и соавт., 1976). Этими же исследователями был выявлен у 10—22 недельного плода человека иммунореактивный соматостатин (фактор, ингибирующий высвобождение гормона роста), причем его концентрация увеличивалась по мере роста плода.

Кортикотропин-релизинг-гормон — гормон стресса, полагают, что он играет роль в развитии родовой деятельности, но это плодовой или плацентарный гормон еще предстоит определить.

Гипофиз плода. АКТГ в гипофизе плода определяется уже на 10 неделе развития. АКТГ в крови пуповины имеет фетальное происхождение. Продукция АКТГ плода находится под контролем гипоталамуса и АКТГ не проникает через плаценту.

Отмечен синтез родственных АКТГ пептидов в плаценте: хорионический кортикотропин, р-эндорфин, меланоцитостимулирующий гормон. Содержание родственных АКТГ пептидов увеличивается по мере развития плода. Предполагают, что в определенные периоды жизни они выполняют трофическую роль по отношению к надпочечникам плода (Silman R. и соавт., 1976).

Изучение динамики содержания ЛГ и ФСГ показало, что самый высокий уровень обоих гормонов у плода имеет место в середине беременности (20—29 недель), со снижением их уровней к концу беременности (Kaplan S. и соавт.,

1976). Пик ФСГ и ЛГ выше у плода мужского пола. По данным этих авторов, по мере роста беременности у плода мужского пола регуляция гормональной продукции яичек переходит от ХГ к ЛГ.

Надпочечники плода. Надпочечники плода человека достигают к середине беременности размеры почки плода, благодаря развитию фетальной внутренней зоны, составляющей до 85% всей железы, и связаны с метаболизмом половых стероидов (после рождения эта часть подвергается атрезии примерно к году жизни ребенка). Остальная часть надпочечника составляет дефинитивную («взрослую») зону и связана с продукцией кортизола. Концентрация кортизола в крови плода и амниотической жидкости возрастает в последние недели беременности (Murphy В. и соавт., 1975). АКТГ стимулирует продукцию кортизола. Кортизол играет исключительно важную роль — он индуцирует формирование и развитие различных ферментных систем печени плода, включая ферменты гликогеногенеза, тирозин и аспартат-аминотрансферазу и др. ферменты индуцирует созревание эпителия тонкого кишечника и активность щелочной фосфатазы; участвует в переводе организма с фетального на взрослый тип гемоглобина; индуцирует дифференцировку альвеолярных клеток II типа и стимулирует синтез сурфактанта и его выделение в альвеолы. Активация коры надпочечников, по-видимому, принимает участие в развязывании родовой деятельности. Так, по данным Liggins G. (1976), под влиянием кортизола изменяется секреция стероидов, кортизол активирует ферментные системы плаценты, обеспечивающие секрецию неконъюгированных эстрогенов, являющихся основным стимулятором высвобождения ПГ- $F_{2\alpha}$, а значит родов. Кортизол влияет на синтез адреналина и норадреналина мозговым слоем надпочечника. Клетки, продуцирующие катехоламины, определяют уже в 7 недель беременности (Neville A.M., 1969).

Гонады плода. Хотя гонады плода происходят из того же зачатка, что и надпочечники, их роль совсем иная. Яички плода выявляются уже к 6 неделе беременности. Интерстициальные клетки яичек продуцируют тестостерон, играющий ключевую роль в развитии половых признаков мальчика. Время максимальной продукции тестостерона совпадает с максимальной секрецией ХГ, что указывает на ключевую роль ХГ в регуляции стероидогенеза плода в первую половину беременности.

Значительно меньше известно о яичниках плода и их функции, морфологически они выявляются на 7—8 неделе развития, и в них выявлены клетки с признаками, свидетельствующими об их способности к стероидогенезу. Активный стероидогенез яичники плода начинают только в конце беременности. По-видимому, в связи с большой продукцией стероидов плацентой и организмом матери, плод женского пола в дифференциации пола не нуждается в собственном стероидогенезе в яичниках.

Щитовидная железа плода проявляет активность уже на 8 неделе беременности. Характерные морфологические черты и способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины щитовидная железа приобретает к 10—12 неделям беременности. К этому времени выявляются тиреотрофы в гипофизе плода, ТТГ в гипофизе и в сыворотке и Т4 в сыворотке. Главной функцией щитовидной же-

лезы плода является участие в дифференцировке тканей, прежде всего нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной. До середины беременности функция щитовидной железы плода остается на низком уровне, а затем после 20 недель значительно активизируется. Полагают, что это результат процесса слияния портальной системы гипоталамуса с портальной системой гипофиза и с повышением концентрации ТТГ. Своего максимума концентрация ТТГ достигает к началу III триместра беременности и не повышается до конца беременности. Содержание Т4 и свободного Т4 в сыворотке плода прогрессивно повышается в течение последнего триместра беременности. Т3 не выявляется в крови плода до 30 недель, затем содержание его увеличивается к концу беременности. Увеличение Т3 в конце беременности связывают с увеличением кортизола (Osgthanondh R. и соавт., 1978). Сразу же после рождения уровень Т3 значительно увеличивается, превышая внутриутробный в 5—6 раз. Уровень ТТГ увеличивается после рождения, достигая максимума через 30 минут, затем постепенно снижается на 2-й день жизни. Уровень Т4 и свободного Т4 также увеличивается к концу первых суток жизни и снижается постепенно к концу первой недели жизни.

Данных о рецепторах тиреоидных гормонов у плода в литературе мы не нашли, только экспериментальные данные, полученные на крысах. Есть предположение, что тиреоидные гормоны увеличивают концентрацию фактора роста нервов в мозге и, в связи с этим, осуществляется модулирующий эффект тиреоидных гормонов в процессе созревания мозга. При нехватке йода и недостаточной продукции тиреоидных гормонов развивается кретинизм.

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

Вилочковая железа — тимус — одна из важнейших желез плода, появляется на 6—7 неделе эмбриональной жизни. На 8-й неделе беременности лимфоидные клетки — протимоциты — мигрируют из желточного мешка и печени плода, а затем из костного мозга, и колонизируют тимус. Этот процесс пока точно не известен, но предполагают, что эти предшественники могут экспрессировать определенные поверхностные маркеры, которые селективно связываются с соответствующими клетками сосудов тимуса. Попадая в тимус, протимоциты взаимодействуют со стромой тимуса, в результате начинается интенсивная пролиферация, дифференциация и экспрессия Т-клеточных специфических поверхностных молекул (CD4 и CD8) (Haynes B.F., Heinly C.S., 1995). Дифференциация тимуса на две зоны — кортикальную и мозговую происходит в 12 недель беременности (Horst E. и соавт., 1990).

В тимусе происходит сложная дифференцировка и селекция клеток в соответствии с главным комплексом гистосовместимости (ГКГ), как бы проводится отбор клеток, которые отвечают этому комплексу. Из всех поступивших и пролиферирующих клеток 95% подвергнутся апоптозу через 3—4 дня после их последнего деления. Выживает только 5% клеток, которые подвергаются дальнейшей дифференциации, и в кровотоки поступают клетки, несущие определенные маркеры CD4 или CD8 в 14 недель беременности (Asma G. и соавт., 1983). В

дифференцировке Т-лимфоцитов участвуют гормоны тимуса. Процессы происходящие в тимусе, миграция и дифференциация клеток стала более понятна после открытия роли цитокинов, хемокинов, экспрессии генов, ответственных за этот процесс и, в том числе, развитие рецепторов, которые воспринимают всевозможные виды антигенов. Процесс дифференциации всего репертуара рецепторов завершается к 20 неделе беременности на уровне взрослого человека (Bonati A. и соавт., 1992).

В отличие от α - β -Т4 в клетках, экспрессирующих маркеры CD4 и CD8, γ - β -Т- лимфоциты экспрессируют CD3. В 16 недель беременности они составляют 10% в периферической крови, но их находят в большом количестве в коже и в слизистых. По своему действию они похожи на цитотоксичные клетки у взрослых и секретируют ИФН- γ и TNF.

Цитокиновый ответ плодовых иммунокомпетентных клеток ниже, чем у взрослого человека, так il-3, il-4, il-5, il-10, ИФН- γ ниже или практически не определяются при стимулировании лимфоцитов, а il-1, il-6, TNF, ИФН- α , ИФН- β , il-2 — ответ плодовых клеток на митогены такой же как у взрослого человека (English B.K. и соавт., 1988).

Адаптация материнского организма к беременности

Беременность предъявляет организму женщины большие требования. Для обеспечения жизнедеятельности, роста и развития плода в организме матери происходят существенные изменения, которые касаются практически всех систем организма.

1) Изменение сердечно-сосудистой системы при беременности:

- Объем циркулирующей крови (ОЦК) изменяется с 6 недель беременности, в среднем увеличиваясь на 40—50%. ОЦК нарастает быстро до 20—24 недель и держится на этом уровне до родов;
- В связи с увеличением ОЦК сердечный выброс увеличивается на 40%; увеличивается частота сердечбиений и ударный объем на 30—40%. Артериальное давление и резистентность сосудистой стенки уменьшаются примерно до середины беременности, а затем в III триместре АД увеличивается до уровня вне беременности.

2) При беременности происходят значительные гематологические изменения:

- Увеличивается объем плазмы;
- Увеличивается число форменных элементов крови. Уровень эритроцитов увеличен, но объем плазмы растет в три раза больше, чем объем эритроцитов. Происходит дилуция крови, физиологическая «анемия». Нижний нормальный уровень гемоглобина 100 г/л или 30% гематокрит;
- Увеличивается общее количество клеток белой крови. Общий уровень лейкоцитов и лимфоцитов составляет 9—15х10⁹ клеток/л, иногда и в норме имеется сдвиг формулы крови в сторону незрелых (палочковых) клеток;
- Уровень тромбоцитов практически не изменяется и составляет в норме 140—400х10⁹ клеток/л;

- Факторы свертывания крови значительно возрастают при беременности. Особенно фактор VIII и фибриноген, снижается активность фибринолитической системы — это ведет к гиперкоагуляции и увеличивает риск тромбозов (табл. 27);
- Возрастает СОЭ.

3) Изменения в системе дыхания:

- Потребность в кислороде возрастает на 20%, PO_2 не изменяется;
- Изменяемый при дыхании объем воздуха увеличивается на 40%, остаточный объем снижается на 20%;
- РН крови не изменяется;
- В связи с усилением вентиляции pCO_2 снижается до 28—32 мм рт.ст. (усиление вентиляции происходит под влиянием прогестерона);
- Анатомические изменения: несколько расширен **грудинный** угол и диафрагма поднимается выше.

4) Физиологические изменения функции почек:

- Анатомические изменения: размеры почек увеличиваются на 1,0—1,5 см, расширяются лоханки, клубочки и мочеточники (это ведет к предрасположенности к пиелонефриту);
- Функциональные изменения: поток плазмы через почки увеличивается на 50—80% в I и II триместрах и слегка снижается в III триместре (за счет снижения уровня креатинина и мочевины); глюкозурия может быть при нормальном уровне сахара в крови; электролиты сыворотки крови свидетельствуют о среднем уровне респираторного алколоза.

Таблица 27

Гематологические показатели при физиологической беременности

Элементы крови	Уровень при беременности
Эритроциты:	
Гематокрит	
I и II триместр	31,2—35,5%
III триместр	31,9—36,5%
Лейкоциты	9—15х10 ⁹ клеток/л
Тромбоциты	140—400х10 ⁹ клеток/л
Факторы свертывания:	
Фибриноген	увеличивается на 200%
Протромбин	не изменяется
Факторы свертывания:	
V	не изменяется
VII	увеличивается на 200%
VIII	увеличивается на 300%
IX	слегка увеличен
X	увеличивается на 200%
XI	слегка снижен
XIII	слегка снижен

5) Изменения гепатобилиарной системы.

В связи с увеличением объема циркулирующей крови большинство показателей функции печени могут отличаться от их уровня у небеременных. В печени происходит синтез большого класса протеинов (за исключением иммуноглобулинов), синтез фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови (V, VII, X, XI, XII, XIII), фибринолитических факторов (антитромбина III, протеинов C и S). Из печеночных ферментов в сыворотке крови увеличена только **алкалинфосфатаза**. Остальные печеночные ферменты (сывороточные **трансаминазы**, билирубин, γ -глутамин-транспептидаза) не изменяются при физиологическом течении беременности.

6) Изменения в системе пищеварения.

Тошнота, рвота наблюдается у 85% беременных. Природа этого феномена не ясна, наблюдается с 6 до 16 недель беременности и не связана с патологией ни матери, ни плода. У 70% беременных наблюдается «изжога» в связи с повышенным **желудочно-пищеводным рефлюксом**, в связи с высоким стоянием диафрагмы.

7) Существенные изменения возникают и в ЦНС при физиологической беременности. По данным многих авторов, у практически здоровых женщин при нормально протекающей беременности увеличивается количество психоастенических, невротических и вегето-сосудистых изменений. Изменяется психоэмоциональное поведение женщин. В первой половине беременности наряду с появлением некоторой заторможенности и изменений восприятия окружающего мира (вкуса, запаха), отмечаются расстройства настроения, легко **возникают** его колебания, неадекватные внешнему воздействию. Повышенное радостное настроение может резко снижаться, появляются плаксивость, раздражительность, **мнительность**, повышенная внушаемость. После появления шевеления плода формируется мотивация материнства, изменяются мотивации обусловленные разными причинами. В конце беременности наблюдается высокий уровень депрессивных расстройств.

Полагают, что эмоциональные реакции при беременности следует разделить на две группы:

- 1 — женщины, у которых чувство тревоги является реакцией на беременность и
- 2 — женщины, у которых реакция тревоги является характерологической особенностью личности, а повышение тревожности и эмоциональной возбудимости связано с беременностью.

Эмоциональные факторы влияют на состояние системы **гипоталамус-гипофиз**, органы-мишени, в связи с чем могут быть осложнения в течении беременности. Особенно это характерно для женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

В начальные сроки беременности отмечено повышение возбудимости коры больших полушарий и активация ретикулярных структур среднего мозга. По мере прогрессирования беременности возбудимость коры мозга снижается, повышается активность синхронизирующих подкорковых структур. Эти колебания активности различных образований мозга не выходят за пределы физиологических параметров и рисунок ЭЭГ не имеет патологических изменений.

8) В связи с беременностью существенные изменения происходят в эндокринных органах матери. За последние 50 лет многочисленными исследованиями эндокринных и физиологических изменений в организме женщины при беременности были выявлены тонкие механизмы регуляции этих функций, определена роль плода и плаценты в поддержании процесса беременности. Рости

развитие плода зависят от интенсивности и эффективности метаболических процессов в организме **матери**, в том числе от особенностей новых эндокринных взаимоотношений. *

Стероидогенез при беременности не может рассматриваться как производное одного какого-то **органа**, это целая система, в которой принимает участие система мать-плацента-плод.

С точки зрения биосинтеза стероидов плацента и плод в отдельности представляют собой несовершенные системы, так **как**у обоих нет определенных ферментов, необходимых для синтеза стероидов. Три ферментативные системы «мать-плацента-плод» работают, дополняя друг друга, как единая функциональная гормональная система, которая основывается на взаимодействии органов матери и плода:

- 1) плацента; *
- 2) кора надпочечников плода;
- 3) печень плода, которая является основным источником холестерина в крови плода (материнский холестерол проникает к плоду в незначительных количествах). Эмбриональная печень содержит очень активную систему **16 α -гидроксилазу**;
- 4) кора надпочечников матери продуцирует **ДЭА**, который является предшественником эстрогена и эстродиола; продуцирует кортизол, который, проходя через плаценту, превращается в кортизон; печень матери является источником холестерина, важнейшего источника синтеза прогестерона; **16 α -ДЭА, конъюгирует** стероиды плаценты. *

Прогестерон является промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках и в плаценте. Основное количество прогестерона образуется в плаценте из холестерина матери (схема 5). Холестерол превращается в прегненолон. Под действием А 4-и, **▲ 5 — изомеразы, 3 β -ол-дегидрогеназы** прегненолон превращается в прогестерон (Tulchinsky D. и соавт., 1973). Синтезированный в плаценте прогестерон попадает в кору надпочечников плода и матери, где превращается в **альдостерон, 17 α -гидроксипрогестерон и кортизол**. Кора надпочечников плода не содержит **3 β -гидроксистероиддегидрогеназу** и не может синтезировать прогестерон из прегненолона. Содержание прогестерона в крови невелико. До 7 недель беременности основным источником прогестерона является желтое тело беременности. После 10 недель основным источником синтеза прогестерона является плацента. В первые недели беременности уровень прогестерона находится на уровне II фазы менструального цикла (рис. 45). Во время пика ХГ в 5—7 недель беременности уровень прогестерона снижается, т.к. начинает угасать продукция гормонов в желтом теле, а плацента еще не набрала свою мощь в продукции этого гормона. После 10 недель беременности уровень прогестерона повышается. При доношенной беременности плацента способна синтезировать до 250 мг прогестерона. Большая часть продуцируемого плацентой прогестерона поступает в материнский кровоток. В отличие от эстрогенов, продукция прогестерона не зависит от предшественников, маточно-плацентарной перфузии, от состояния плода и даже от того, жив плод или нет. Это происходит потому, что вклад плода в синтез прогестерона незначителен. В децидуа и оболочках также синтезируется и метаболизируется

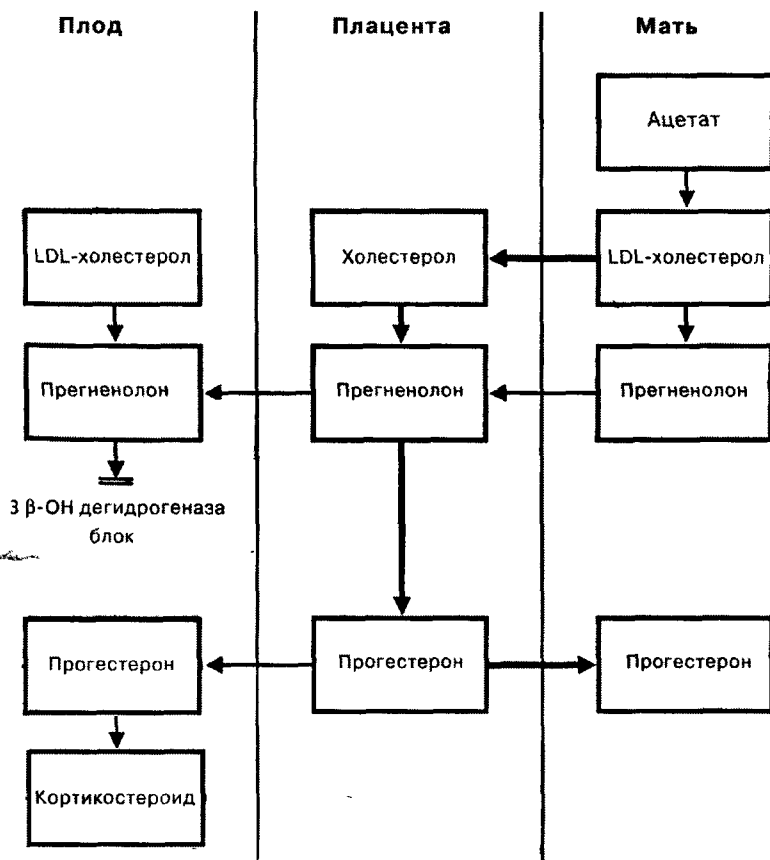


Схема 5. Синтез прогестерона при беременности

прогестерон (Mitchell и соавт., 1987). Предшественником прогестерона в этом синтезе является **прегненолон-сульфат**.

Уровень прогестерона в **амниотической** жидкости максимальный в сроки беременности 10—20 недель, затем постепенно снижается. Уровень прогестерона в миометрии в 3 раза выше, чем в плазме матери в ранние сроки беременности и остается таким же как в плазме при доношенной беременности. Прогестерон в плазме превращается в ряд биологически активных продуктов: деонокортикостерон (ДОС), дегидропрогестерон. Полагают, что эти метаболиты принимают участие в поддержании рефрактерное™ организма матери к действию ангиотензина II. Содержание ДОС при доношенной беременности в 1200 раз выше, чем до беременности. Плацентарный прогестерон является источником для синтеза кортизола и альдостерона надпочечниками плода.

Полагают, что прогестерон при беременности играет исключительно важную роль (Rotchild I., 1983). Еще до оплодотворения прогестерон вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации; способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации; поддерживает миометрии в

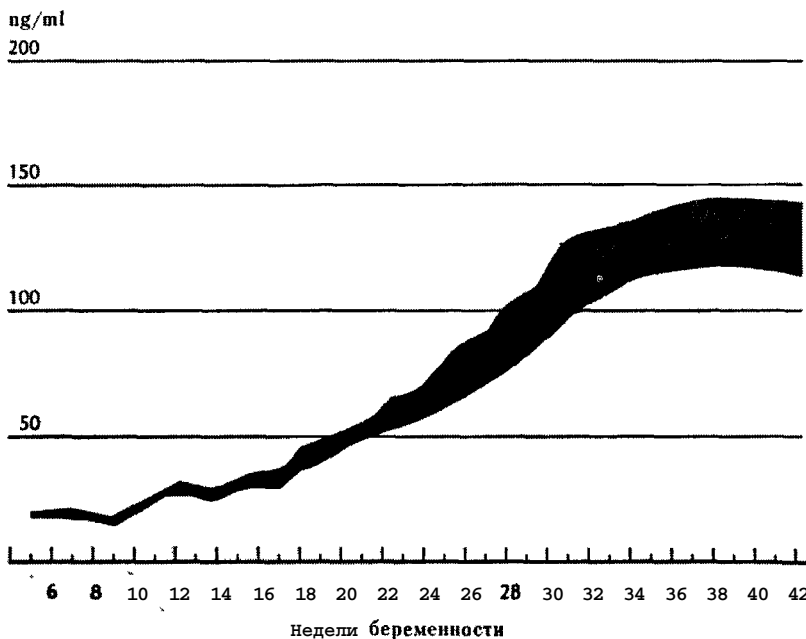


Рис. 45. Уровень прогестерона в плазме

состоянии покоя, путем нейтрализации действия окситоцина; синтезирует рост и развитие молочных желез.

Прогестерон является одним из основных гормонов, который ингибирует, опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода. Высокая концентрация прогестерона в миометрии блокирует клеточный иммунный ответ на чужеродные антигены (Siiteri P. и соавт., 1977).

Необходимость прогестерона в поддержании беременности была показана в экспериментах, в которых индуцировалось прерывание беременности введением антител к прогестерону. Выкидыш предотвращался введением прогестерона.

Эстрогены. При беременности образуется большое количество эстрогенов и после 5—7 недель беременности практически большинство эстрогенов продуцируется в плаценте, именно в синцитиотрофобласте. Для синтеза эстрогенов в плаценте необходимо поступление в нее из организма матери и плода предшественников. Эстрогены продуцируются в плаценте за счет очень мощной р450 ароматазной системы. Благодаря этой системе в плаценте синтезируются эстрогены из андрогенов — ДЭАС, поступающий от плода, превращается в ДЭА под действием сульфатазы в плаценте, затем в **андростендион** — тестостерон — эстрон и 17 β -эстрадиол (схема 6).

Дегидроэпиандростерон-сульфат десульфурируется в плаценте сульфатазой в **андростендион**. Продуктом ароматизации андростендиона является эстрон, который под действием 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы I типа превращается

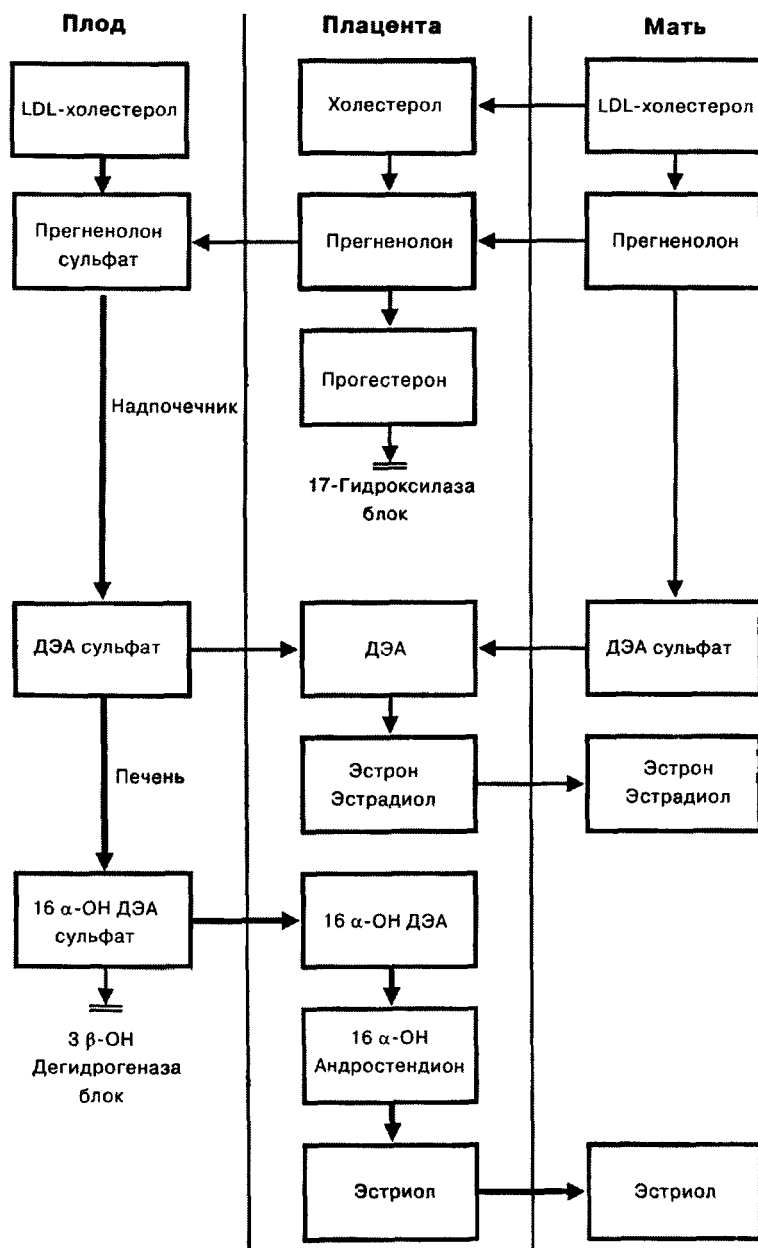


Схема 6. Синтез эстрогенов при беременности.

в эстрадиол. Предполагают (Gurpide, 1982), что эта энзиматическая активность находится не в трофобласте, а в стенках сосудов плаценты. Это объясняет, почему эстрон в основном возвращается к плоду, а эстрадиол в материнский кровоток.

Но основным эстрогеном при беременности является не эстрон и эстрадиол, а эстриол. Эстриол обладает низкой активностью, так как выделяется в очень больших количествах, но это действие значительнее других эстрогенов.

Эстриол в плаценте образуется из предшественников. ДЭАС из плодовых надпочечников поступает в печень плода, где происходит **16 α -гидроксилирование** и образуется **16 α -гидроксидегидроэпиандростерон-сульфат**. Из этого предшественника в плаценте через ароматазную активность образуется эстриол. После родов у новорожденного **16-гидроксильная** активность быстро исчезает (Madden и соавт., 1978). Эстриол в материнской крови конъюгируется с образованиями сульфатов и глюкуронидов и **сульфоглюкуронидов** эстриола и выделяется с мочой.

Исследователями отмечено, что вклад матери в синтез эстрогенов незначителен. Так обнаружено, что при анэнцефалии плода, когда отсутствуют нормальные надпочечники плода, уровень эстрогенов чрезвычайно низкий (Fradsen V., 1961).

Надпочечники плода играют ключевую роль в синтезе эстрогенов. При доношенной беременности надпочечники плода примерно такие же, как у взрослого человека и весят **8—10 г** и больше (Spector W., 1956). Морфологически они состоят из **фетальной зоны**, занимающей **85%** железы, и собственно коркового слоя, который занимает всего **15%** железы, и именно из этой части формируются надпочечники ребенка. Надпочечники плода обладают мощным стероидогенезом. При доношенной беременности они секретируют от **100 до 200 мг/dl** стероидов, в то время как взрослый человек продуцирует всего лишь около **35 мг/dl** (Casey и соавт., 1998).

Надпочечники плода принимают участие в биохимических процессах, ведущих к созреванию яичек плода и в вызывании родов (MacDonald P. и соавт., 1978, Liggus G., 1969), поэтому регуляция стероидогенеза является чрезвычайно важной в развитии беременности. До настоящего времени вопрос о регуляции стероидогенеза надпочечниками не решен, хотя были проведены многочисленные исследования. Ведущая роль в стероидогенезе принадлежит АКТГ, но в начале беременности надпочечники растут и начинают функционировать без АКТГ, возможно под влиянием ХГ. Предполагали, что плодовый пролактин стимулирует рост и стероидогенез надпочечников, так как увеличивается параллельно их развитию, но в экспериментальных исследованиях это не было подтверждено, более того при лечении беременных парлоделом уровень стероидогенеза не уменьшался. Были высказаны предположения о трофической роли гормона роста, факторов роста. Возможно, что в плаценте местно образуются неидентифицированные факторы роста.

Предшественниками стероидогенеза в надпочечниках являются липопро-теины низкой плотности (ЛНП), которые стимулируются **АКТГ через** увеличения рецепторов — ЛНП.

В надпочечниках плода **инсулино-подобные** факторы роста (IGF-I и IGF-II) чрезвычайно важны в передаче трофического действия АКТГ, особенно IGF-II, продукция которого стимулируется АКТГ (Mesino S. и соавт., 1993).

Надпочечники также синтезируют ингибин и активин. Активин усиливает действие АКТГ, а ингибин сдерживает митогенез клеток надпочечников. **Активин** в экспериментах способствовал переходу клетками надпочечника к синтезу ДЭАС на синтез кортизола. По-видимому, активин принимает участие после родов в ремоделировании плодовой зоны надпочечников (Mesino S. и соавт., 1993).

Полагают также (Fujieda K. и соавт., 1982), что в регулировании стероидогенеза в надпочечниках принимают участие эстрогены и по принципу обратной связи направляют стероидогенез в сторону образования ДЭАС.

После родов, при снижении уровня эстрогенов, надпочечники плода переходят на тот тип гормональной продукции, которая характерна для взрослых.

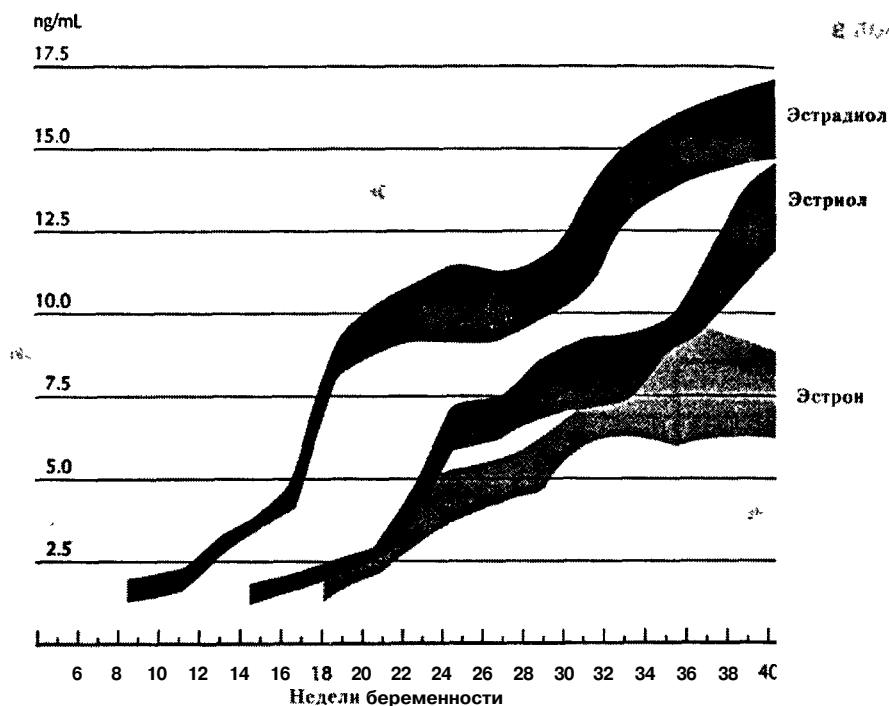


Рис. 46. Уровни эстрогенов при беременности

Уровни эстрогенов в организме матери определяются следующим образом (рис. 46).

1. Эстрон начинает продуцироваться с 6—10 недель беременности. К концу беременности его уровень находится в широких пределах от 2 до 30 нг/мл и его определение не имеет большого клинического значения.
2. Эстрадиол появляется в 6—8 недель беременности и также колеблется в широких пределах от 6 до 40 нг/мл, наполовину плодового, наполовину материнского происхождения.
3. Эстриол начинает продуцироваться с 9 недель, постепенно увеличивается, достигает плато в 31—35 недель, а затем вновь увеличивается.

Если во время беременности уровни эстрона и эстрадиола увеличиваются в 100 раз, то уровень эстриола увеличивается в тысячу раз.

Чрезвычайно велика роль эстрогенов при беременности:

- 1) оказывают влияние на все биохимические процессы в матке;
- 2) вызывают разрастание сосудов в эндометрии, увеличивают приток крови к матке. Полагают, что усиление кровотока в матке является основной функцией эстриола и связано с активацией синтеза простагландинов (Resnik R., 1974);
- 3) усиливают поглощение кислорода тканями, энергетический обмен, активность ферментов и синтез нуклеиновых кислот;
- 4) играют важную роль в nidации плодового яйца;
- 5) повышают чувствительность матки к окситотическим веществам;
- 6) имеют большое значение в водно-солевом обмене и др.

ГЛАВА 6,

Тактика ведения беременности у пациенток с привычной потерей беременности

Диагностические тесты по оценке течения беременности

1. Определение базальной температуры в первые 12 недель беременности. При благоприятном течении беременности базальная температура повышена до $37,2\text{—}37,4^{\circ}\text{C}$. Температура ниже 37°C с перепадами указывает на неблагоприятное течение беременности. Возможности этого теста весьма ограничены, так как при неразвивающейся беременности, при анэмбрионии температура остается повышенной, пока живет трофобласт.

2. Цитологическое исследование влагалищного отделяемого в настоящее время редко принимается во внимание, так как среди женщин с невынашиванием много инфицированных с явлениями цервицита, вагиноза, при которых исследование не информативно, при отсутствии инфекции этот тест может быть использован. До 12 недель беременности цитологическая картина мазка влагалищного содержимого соответствует лютеиновой фазе цикла и кариопикностический индекс (КПИ) не превышает 10%, в 13—16 недель — 3—9%. До 39 недель уровень КПИ остается в пределах 5%. При появлении признаков угрозы прерывания одновременно с увеличением КПИ в мазках появляются эритроциты, что свидетельствует о повышении уровня эстрогенов, дисбалансе прогестерон-эстрогеновых отношений и появлении микроотслоек хориона или плаценты.

3. Большое прогностическое значение для оценки течения беременности в I триместре имеет динамическое определение уровня ХГ. Он определяется в моче либо в крови на 3-ей неделе беременности. Содержание его повышается в моче с 2500—5000 ЕД в 5 недель до 80 000 ЕД в 7—9 недель, в 12—13 недель снижается до 10 000—20 000 ЕД и на этом уровне остается до 34—35 недель, затем повышается незначительно, но значение этого подъема не ясно.

Поскольку хорионический гонадотропин вырабатывается трофобластом, нарушение его функции, отслойки, дистрофические, генеративные изменения приводят к снижению уровня экскреции ХГ. Для оценки течения беременности важна не только величина ХГ, но и отношение величины пика ХГ к сроку беременности (рис. 47). Слишком раннее появление пика ХГ в 5—6 недель, как и позднее появление в 10—12 недель и еще в большей степени отсутствие пика ХГ свидетельствует о нарушении функции трофобласта, а значит и желтого тела беременности, функцию которого поддерживает и стимулирует хорионический гонадотропин.

Следует отметить, что раннее появление ХГ и высокий его уровень могут быть при многоплодной беременности. При неразвивающейся беременности ХГ иногда сохраняется на высоком уровне, несмотря на гибель эмбриона. Это обусловлено тем, что оставшаяся часть трофобласта продуцирует ХГ, несмотря на гибель эмбриона. Прерывание беременности в I триместре в большинстве случаев есть результат несостоятельности трофобласта как эндокринной железы.

4. Для оценки течения беременности может быть использован такой тест оценки функции трофобласта, как определение плацентарного лактогена в плазме крови. Правда его чаще представляют в научных исследованиях (рис. 47) для подтверждения или отрицания формирования плацентарной недостаточности, чем в клинической практике. Плацентарный лактоген определяется с 5 недель

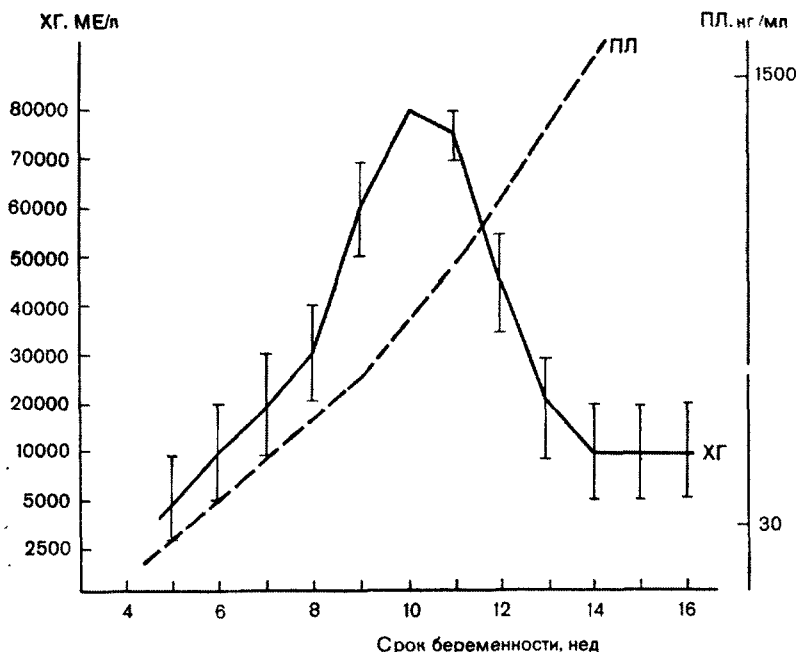


Рис. 47. Содержание ХГ в моче и ПЛ в крови в I триместре неосложненной беременности.

беременности, и уровень его постоянно увеличивается до конца беременности. При динамическом контроле за уровнем ПЛ, отсутствие прироста или снижение продукции его является неблагоприятным признаком.

5. В I триместре беременности большую прогностическую и диагностическую ценность имеет определение уровней эстрадиола и эстриола.

Снижение уровня эстрадиола в I триместре, эстриола во II—III триместрах свидетельствует о развитии плацентарной недостаточности. Правда в последние годы этому тесту придают меньшее значение и используют в основном для оценки плацентарной недостаточности метод УЗИ и доплерометрию плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, так как полагают, что снижение эстриола может быть в следствии снижения процессов ароматизации в плаценте, а не страдания плода (Bradshaw K. и соавт., 1986).

Отмечается снижение продукции эстриола при приеме глюкокортикоидов.

6. У женщин с гиперандрогенией для контроля за течением беременности и оценки эффективности терапии глюкокортикоидами большую роль играет определение содержания 17КС в суточной моче. В каждой лаборатории имеются свои нормативы уровня 17КС, с которыми следует сравнивать полученные данные. Необходимо напомнить пациенткам о правилах сбора суточной мочи, необходимости диеты без красящих красно-оранжевых продуктов в течение 3-х дней до сбора мочи. При неосложненной беременности существенных колебаний в экскреции 17КС в зависимости от срока беременности нет. В норме наблюдаются колебания от 20,0 до 42,0 нмоль/л (6—12 мг/сутки). Одновременно с исследованием 17КС целесообразно определять содержание дегидроэпиандростерона. В норме уровень ДЭА составляет 10% экскреции 17КС. В процессе

беременности существенных колебаний уровня 17КС и ДЭА не происходит. Повышение содержания 17КС и ДЭА в моче или 17ОП и ДЭА-S в крови свидетельствует о гиперандрогении и необходимости лечения глюкокортикоидами. При отсутствии адекватной терапии развитие беременности нарушается чаще всего по типу неразвивающейся беременности; во II и III триместрах возможна внутриутробная гибель плода.

7. Чрезвычайно важным аспектом работы с пациентками с привычным невынашиванием является пренатальная диагностика. В I триместре в 9 недель можно провести биопсию хориона для определения кариотипа плода для исключения хромосомной патологии. Во II триместре для исключения болезни Дауна (если не проводилось исследование в I триместре) мы рекомендуем у всех беременных с привычной потерей беременности в анамнезе, проводить исследование уровней ХГ, эстрадиола и α -фетопротеина в крови матери. Исследования мы проводим в 17—18 недель. Повышение ХГ выше нормативных параметров для этого срока, снижение эстрадиола и α -фетопротеина является подозрительным на болезнь Дауна у плода. При этих показателях у всех женщин, а после 35 лет независимо от полученных параметров, необходимо провести амниоцентез с оценкой кариотипа плода. Кроме этого анализа у всех с гиперандрогенией и отягощенным анамнезом при подозрении на АГС (при наличии у супругов в системе HLAB₁₄, B₃₅—B₁₈ возможных носителей гена АГС в семье) проводим исследование уровней 17-оксипрогестерона в крови. При повышении этого параметра в крови проводится амниоцентез и определение уровня 17ОП в амниотической жидкости. Повышенные уровни 17ОП в околоплодных водах свидетельствуют о наличии у плода адреногенитального синдрома.

8. Наиболее информативным тестом в оценке течения беременности, состояния эмбриона, плода, плаценты является ультразвуковое исследование. В большинстве наблюдений УЗИ позволяет определить беременность с 3-х недель и указать локализацию беременности в матке или вне ее. Плодное яйцо в это время представляет собой округлое, свободное от эхоструктур, образование, расположенное в верхней или средней трети полости матки. В 4 недели беременности удастся выявить контуры эмбриона. Увеличение матки по данным УЗИ начинается с 5-й недели, формирование плаценты — с 6—7 недель. Ценная информация о характере течения беременности может быть получена при измерении матки, плодного яйца, эмбриона. Одновременное определение размеров матки и плодного яйца позволяет выявить некоторые патологические состояния. При нормальных размерах плодного яйца отмечается уменьшение размеров матки при ее гипоплазии. Увеличение размеров матки наблюдается при миоме матки. На ранних этапах беременности определяется многоплодие. На основании размеров и состояния желточного мешка можно судить о том, как протекает беременность на ранних ее этапах. Эхография является одним из важнейших методов диагностики неразвивающейся беременности (рис. 48, 49). Определяется нечеткость контуров и уменьшение размеров плодного яйца, не визуализируется эмбрион, отсутствует сердечная деятельность и двигательная активность.

Однако основываться на однократном исследовании нельзя, особенно на ранних этапах беременности необходим динамический контроль. Если при повторных исследованиях подтверждаются эти данные, то диагноз неразвивающаяся беременность является достоверным.

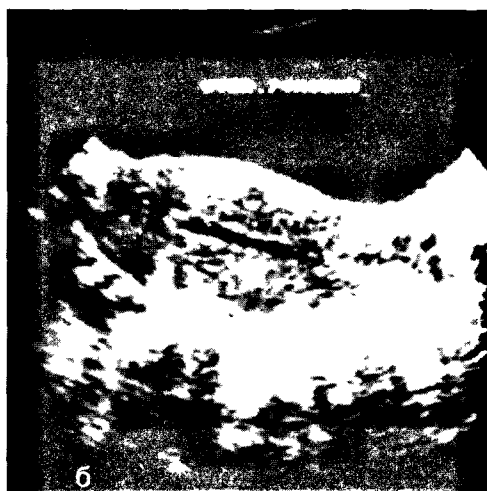
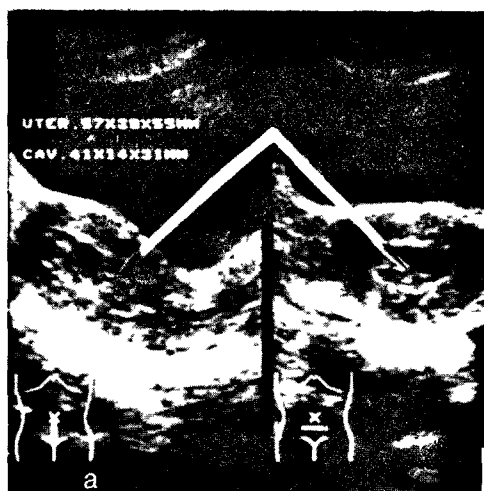


Рис. 48.

а — неразвивающаяся беременность, деформированное плодное яйцо, эмбрион четко не визуализируется (продольное и поперечное сканирование) (Ходорева Т.В., 1992).
б — полость матки после удаления неразвивающейся беременности (продольное сканирование) (Ходорева Т.В., 1992).

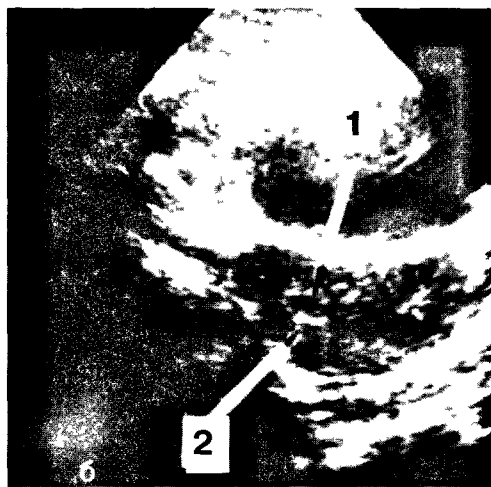
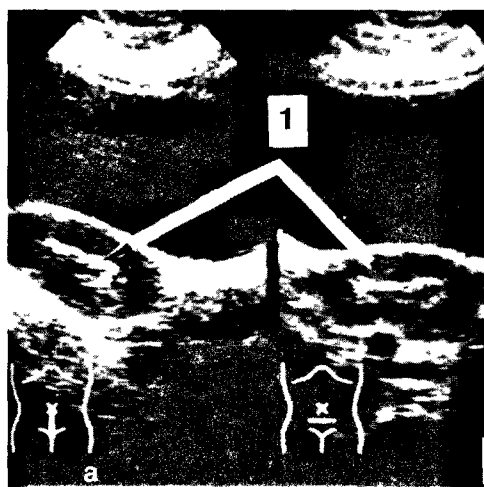


Рис. 49. Неразвивающаяся беременность. Гипоплазия матки.

а — внутриматочные синехии (1), продольное и поперечное сканирование, б — двурогая матка, внутриматочные синехии (2), поперечное сканирование.

В более поздние сроки могут быть отмечены признаки угрозы прерывания по состоянию миометрия (рис. 50).

Нередко при наличии кровянистых выделений определяются участки отслойки плаценты, появление между стенкой матки и плацентой эконегативных пространств, свидетельствующих о скоплении крови.

Пороки развития матки при беременности выявляются лучше чем вне ее (рис. 51, 52). Истмико-цервикальная недостаточность диагностируется, если уже есть изменение шейки матки и пролабирование плодного пузыря.

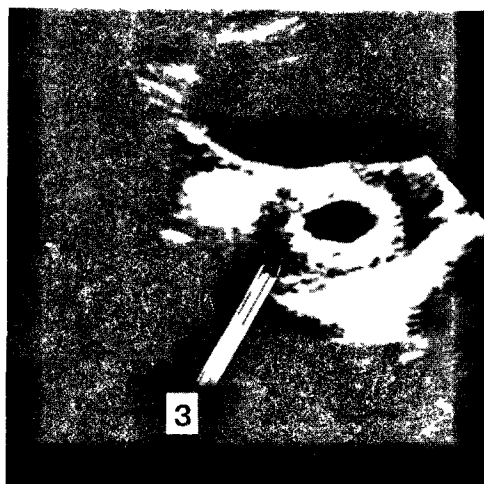
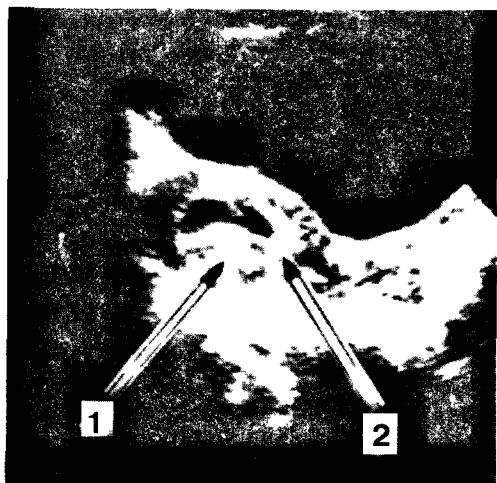


Рис 50 Угрожающий выкидыш 5—6 недель беременности. Гипоплазия матки / — гипертонус миометрия, 2 — предлежание ветвистого хориона, 3 — нормальный тонус миометрия после введения раствора но-шпы (продольное сканирование) (Ходорева Т В., 1992).

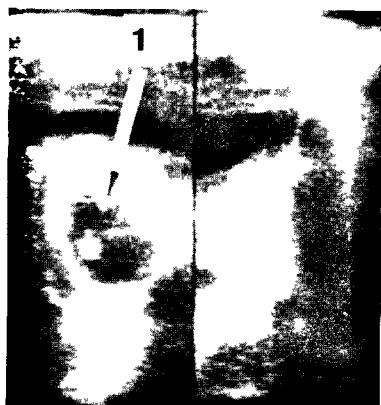
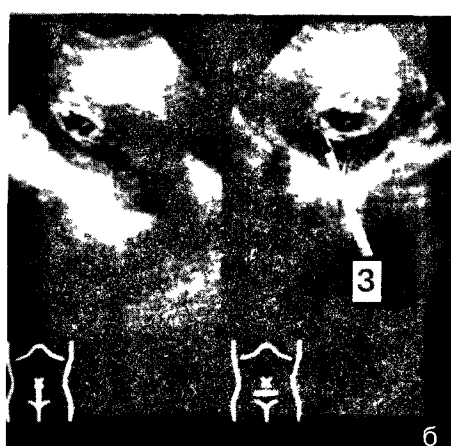
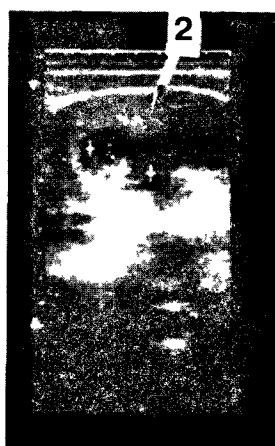


Рис 51 Эхография в I триместре беременности у больных с пороками развития матки
а — беременность 7 недель, 1 — двойная матка, плод в правой матке, 2 — беременность 8—9 недель, двурогая матка, плод в правом роге (поперечное сканирование).
б — беременность 8 недель, 1 — полная внутриматочная перегородка; 2 — беременность 8—9 недель, неполная внутриматочная перегородка, 3 — беременность 4—5 недель, седловидная матка (поперечное сканирование) (Ходорева Т В., 1992)



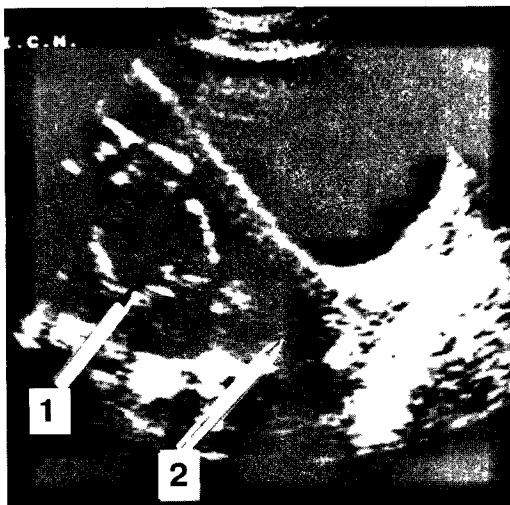


Рис. 52. Беременность 14 недель. Истмико-цервикальная недостаточность. 1 — головка плода, 2 — пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал (Ходорева Т.В., 1992).

Чрезвычайно важным аспектом УЗИ является выявление пороков развития плода. Выявление особенностей состояния плаценты, локализации, размеры, наличие или отсутствие явлений плацентита, аномалии строения, наличие или отсутствие отека плаценты, инфарктов, степени зрелости плаценты и др.

Количество околоплодных вод: многоводие может быть при пороках развития плода и при инфекции; маловодие — признак наличия плацентарной недостаточности. Чрезвычайно важный аспект наличие отслойки плаценты, ретрохориальных гематом, феномен «миграции» плаценты.

9. Чрезвычайно важным методом оценки состояния плода является оценка доплерометрическим методом маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, его соответствие гестационному возрасту. Исследования проводятся с 20—24 недель беременности с интервалом 2—4 недели в зависимости от состояния плода. Проводится регистрация спектров кривых скоростей кровотока левой и правой маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Оценка кривых скоростей кровотока проводится путем анализа максимальной систолической (МССК) и конечной диастолической скоростей кровотока (КДСК) с расчетом уголнезависимых показателей: систоло-диастолического отношения, индекса резистентности (ИР) по формуле:

$$\text{ИР} = \frac{\text{МССК} - \text{КДСК}}{\text{МССК}},$$

где индекс (ИР) является информативным показателем, характеризующим периферическое сопротивление исследуемой сосудистой системы.

10. Кардиотокография — мониторинг за состоянием плода проводится, начиная с 34 недели беременности с интервалом 1—2 недели (по показаниям). При анализе КТГ определяется показатель ПСП (показатель состояния плода) по формуле, предложенной профессором Демидовым В.Н.:

$$\text{ПСП} = 155 \times 10^{-4} \times (E_{\text{tcp}}) + 87 \times 10^{-7} \times (E_{\text{hma}})^2 - (64 \times 10^{-4}) - (E_{\text{hma}}) + 0,33 / (\text{maxhma/cp}) + 0,95,$$

где — E_{tcp} — общая продолжительность стабильного ритма; E_{hma} — общая продолжительность медленных акцеллераций; maxhma/cp — отношение амплитуды максимальных акцеллераций к максимальному времени стабильного ритма.

Значение ПСП 1,0 и менее указывает на отсутствие нарушений состояния плода; от 1,0 до 2,0 — имеются начальные признаки страдания плода; от 2,0 до

3,0 — выраженные нарушения состояния плода; более 3,0 — крайне тяжелое состояние плода, требующее немедленного родоразрешения.

11. Анализ сократительной деятельности матки может быть осуществлен на кардиомониторе, так как запись КТГ может одновременно проводиться с записью сократительной деятельностью матки, а **может** также осуществляться методом гистерографии и тонусометрии.

Гистерограммы регистрируют на одно- или трехканальном динамоутерографе. Для количественной оценки гистерограмм в приборе предусмотрено калибровочное устройство, сигнал которого соответствует 15 г/см². Регистрацию проводят в положении беременной на спине. На передней брюшной стенке в области тела матки с помощью пояса фиксируют датчик прибора. Продолжительность отдельного исследования 15—20 минут. Гистерограммы обрабатывают методами качественного и количественного анализа, учитывая длительность, частоту, амплитуду отдельного сокращения. Математическую обработку гистерограмм проводят по методу Хасина А.З. Эффективность сократительной деятельности определяют по формуле:

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

где E — эффективность сократительной способности матки, выраженная в условных единицах; K — коэффициент (определяется калибровкой прибора); Σ — знак суммы; A — амплитуда единичного сокращения; τ — длительность схватки; t — время регистрации Гистерограммы.

Тонусометрия — используется тонусметр, разработанный Хасиным А.З. и соавт. (1977). Прибор выполнен в виде двух цилиндров различного диаметра. Цилиндр большего размера полый. Второй цилиндр меньшего размера, эталонная масса расположена внутри первого и может перемещаться относительно его. Степень перемещения подвижного цилиндра зависит от податливости опоры, на которой он установлен и площади торцевой части внутреннего цилиндра. Глубина погружения подвижного цилиндра в подлежащую основу отмечается на измерительной шкале тонусметра и выражается в условных единицах. Измерение производят в положении женщины лежа на спине. Прибор устанавливают по средней линии живота на передней брюшной стенке в проекционной зоне матки. Тонус матки измеряют в условных единицах. При показаниях тонусметра до 7,5 у.е. тонус матки считают нормальным, а более 7,5 у.е. расценивают как повышение базального тонуса матки.

Конечно, опытный клиницист при пальпации матки может сказать в тонусе она или нет, но при определении эффективности разных методов **терапии**, при оценке разных групп наблюдения нужны не клинические заключения, а точное цифровое отражение процесса, поэтому этот метод оценки очень удобен, особенно в условиях женских консультаций.

12. Другие методы исследования необходимые для оценки течения беременности: оценка гемостазиограммы, вирусологическое, бактериологическое исследование, оценка иммунного статуса проводятся так же как и при исследовании до беременности.

13. Суточный мониторинг артериального давления. Гемодинамические нарушения способствуют осложнениям течения беременности. Артериальная

гипертензия регистрируется у 5—10% беременных женщин (Айломазян Э.К., 1995; Higgins 1997). Артериальная гипотензия встречается от 4,4% до 32,7% беременных (Шехтман М.М., 1987; Елисеев О.Н., 1994). Чрезмерное снижение АД приводит к гипоперфузии миокарда, головного мозга, скелетной мускулатуры, что нередко способствует таким осложнениям как головокружение, обмороки, слабость, быстрая утомляемость и т.д. Длительно существующая гипертензия, так как и гипотензия, неблагоприятно сказывается на течении беременности. Метод суточного мониторирования АД (СМАД) у беременных позволяет более точно, чем просто однократное определение АД, определять гемодинамические параметры.

Прибор для СМАД представляет собой портативный датчик, массой около 390 г (вместе с батарейками), который крепится на пояс пациента, соединен с плечевой манжетой. Перед началом измерения прибор необходимо запрограммировать с помощью компьютерной программы (т.е. внести необходимые интервалы измерения АД, время сна). Стандартная методика СМАД предполагает измерение АД в течение 24 часов с 15-минутными интервалами днем и 30-минутными — ночью. Пациенты при этом заполняют дневник мониторирования, в котором отмечают время и длительность периодов физической и умственной активности и отдыха, время отхода ко сну и пробуждения, моменты приемов пищи и лекарств, появление и прекращение различных изменений самочувствия. Эти данные необходимы для последующей интерпретации врачом данных СМАД. После завершения 24-часового цикла измерений данные переносятся посредством интерфейсного кабеля в персональный компьютер для последующего анализа, вывода полученных результатов на дисплей монитора или на принтер и их сохранения в базе данных.

При проведении СМАД анализируются следующие количественные показатели:

1. Среднеарифметические показатели систолического, диастолического, среднего АД и частоты пульса (мм рт.ст., уд. в мин).
2. Максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток (мм рт.ст.).
3. Временной гипертонический индекс — процент времени мониторирования, в течение которого уровень АД был выше заданных параметров (%).
4. Временной гипотонический индекс — процент времени мониторирования, в течение которого уровень АД был ниже заданных параметров (%). В норме временные индексы не должны превышать 25%.
5. Суточный индекс (отношение среднедневных показателей к средненочным) или степень ночного снижения АД и частоты пульса — разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в абсолютных цифрах (или в % к среднедневным показателям). Для нормального циркадного ритма АД и частоты пульса характерно не менее чем 10% снижение во время сна и суточный индекс 1,1. Снижение этого показателя обычно присуще хронической почечной недостаточности, гипертензии почечного, эндокринного генеза, гипертензии при беременности и преэклампсии. Инверсия суточного индекса (отрицательное его значение) выявляется в наиболее тяжелых клинических вариантах патологии.

Индекс площади гипотонии — площадь, ограниченная снизу графиком зависимости давления от времени, а сверху — линией пороговых значений АД.

Индекс площади гипотонии — площадь, ограниченная снизу графиком зависимости давления от времени, а сверху — линией пороговых значений АД.

Вариабельность САД, ДАД и частоты сердечных сокращений, оцениваемая чаще всего по стандартному отклонению от средней величины. Данные показатели характеризуют степень поражения органов-мишеней при нарушениях гемодинамики.

точный мониторинг АД в акушерской клинике имеет высокую диагностическую и прогностическую значимость. На основании результатов примененного мониторингирования АД в клинике невынашивания можно сделать следующее заключение:

Суточный мониторинг АД у беременных позволяет намного более информативно, чем при эпизодических измерениях, выявлять и оценивать выраженность артериальной гипотензии и гипертензии.

Практически у половины пациенток с невынашиванием (45%) отмечается гипотензия не только на ранних сроках, но и на протяжении всего периода беременности.

Несмотря на то, что в последнее время в мировой литературе проблема гипотензии как патологического состояния дискутируется и нет однозначного окончательного мнения относительно ее природы, неблагоприятное влияние гипотензии на течение беременности и состояние внутриутробного плода очевидно. Нами выявлена тесная взаимосвязь между гипотонией и наличием ПН у пациенток с невынашиванием в анамнезе, причем при наличии выраженной гипотонии отмечается и более выраженное страдание плода, подтверждаемое объективными методами функциональной диагностики.

4. У всех беременных отмечен «эффект белого халата», маскирующий истинный уровень АД, приводящий к ошибочной диагностике гипертензии и к неоправданной гипотензивной терапии, еще более усугубляющей состояние пациентки и плода.
5. Неоднократное проведение на протяжении беременности суточного мониторингирования АД позволит своевременно выявить не только начальные признаки изменения АД у пациенток, но и улучшить качество диагностики ПН и внутриутробного страдания плода.
6. Дальнейшее изучение течения беременности, состояния пациентки и плода с использованием данного метода позволит глубже подойти к вопросам патогенеза артериальной гипертензии, гипотензии при беременности, ПН. Суточное мониторирование АД во время беременности имеет не только диагностическое и прогностическое, но и терапевтическое значение, т.к. позволяет определить индивидуальную лечебную тактику, ее эффективность, тем самым снизить частоту осложнений беременности и улучшить исход родов для плода.

Лечебно-профилактические мероприятия при ведении беременности у пациенток с привычной потерей беременности

Ведение беременных с угрозой прерывания беременности независимо от того, спорадический это выкидыш или привычный, определяется точностью клинической классификации. В зависимости от жалоб больной и клинических данных различают: угрожающий выкидыш, начавшийся выкидыш, аборт в ходу, неполный аборт, несостоявшийся аборт (missed abortion), индуцированный и привычный аборт.

Надо отметить, что при привычном невынашивании в I триместре в 75% наблюдений беременность сначала погибает и, благодаря диагностическим возможностям УЗИ, диагноз эмбрионии или неразвивающейся беременности ставится раньше, чем появляются те или иные симптомы прерывания беременности.

1. Угрожающий аборт

Диагноз: При угрожающем аборте отмечается ощущение тяжести или небольшие тянущие боли в низу живота и области крестца, при позднем аборте могут быть боли схваткообразного характера. Кровянистые выделения незначительные или отсутствуют. Шейка матки не укорочена, внутренний зев закрыт, тонус матки повышен. Величина матки соответствует сроку беременности, так как отслойка плодного яйца происходит на незначительном участке.

Дифференциальный диагноз:

1. Злокачественные или доброкачественные заболевания шейки матки или влагалища. При беременности возможны кровянистые выделения из эктропиона. Для исключения заболеваний шейки матки проводится осторожный осмотр в зеркалах, при необходимости кольпоскопия или биопсия.
2. Кровянистые выделения ановуляторного цикла нередко наблюдаются после задержки менструации. Отсутствуют симптомы беременности, тест на бета-ХГ — отрицательный. При бимануальном исследовании — матка нормальных размеров, не размягчена, шейка плотная, не цианотичная. В анамнезе могут быть аналогичные нарушения менструального цикла.
3. Пузырный занос. Могут быть характерные выделения в виде пузырьков. У 50% пациенток матка больше срока предполагаемой гестации. Характерная картина при УЗИ, сердцебиение плода отсутствует.
4. Внематочная беременность. Пациентки могут жаловаться на кровянистые выделения, боли билатеральные или генерализованные, нередко обморочные состояния (гиповолемия), чувство давления на прямую кишку или мочевого пузыря. Тест на бета-ХГ положительный. При бимануальном исследовании отмечается болезненность при движении за шейку матки, матка меньших размеров, чем срок предполагаемой беременности, может пальпироваться утолщенная труба, нередко выбухание сводов.

Для уточнения диагноза и контроля за течением беременности кроме общеклинических методов исследования целесообразно использование следующих тестов:

- а) ректальная температура выше 37 °С без препаратов — благоприятный признак (нередко сохраняется длительное время при неразвивающейся беременности);
- б) уровень ХГ, ТБГ;
- в) УЗИ.

Лечение должно быть комплексным: постельный режим, седативные средства, спазмолитики. При неясном генезе выкидыша специфическую терапию (гормональное лечение, иммуноцитотерапию) проводить нецелесообразно, могут быть использованы немедикаментозные и физиотерапевтические методы лечения (иглорефлексотерапия, электроаналгезия, противоболевая чрезкожная стимуляция, эндоназальная гальванизация и др.), спазмолитики, магне-В6. При позднем угрожающим выкидыше для лечения используют бета-миметики, индометацин.

2. Начавшийся аборт

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

Дифференциальный диагноз проводится с угрожающим абортом, неполным абортом, истмико-цервикальной недостаточностью. При начавшемся аборте лечение в основном такое же, как и при угрожающем. При наличии кровянистых выделений в большем объеме, чем при угрожающем выкидыше проводится дифференциальная диагностика:

- возможно кровотечение из второго рога матки, при пороках развития;
- возможно менструально-подобное кровотечение в дни ожидаемой менструации;
- возможна гибель одного эмбриона из двойни и естественная элиминация погибшего эмбриона;
- отслойка хориона с образованием ретрохориальной гематомы или отслойка по краю хориона/плаценты;
- **предлежание** хориона/плаценты.

При любой из этих ситуаций тактика будет определяться общим состоянием беременной, наличием живого эмбриона и величиной отслойки и кровотечения. Необходимо срочно определить группу крови, резус-принадлежность, сделать общий анализ крови, гемостазиограмму и УЗИ. При компенсированном состоянии пациентки, после УЗИ и определения наличия живого эмбриона и величины отслойки и ее характера (**ретрохориальная** или по краю без образования гематомы) осторожно проводят осмотр в зеркалах, убирают сгустки крови, осматривают шейку матки. Влагалищное исследование делать нецелесообразно, так как есть данные УЗИ, а убрать кровь из влагалища необходимо для оценки величины кровопотери и в связи с тем, что может быть инфицирование, так как кровь — хорошая питательная среда для микроорганизмов.

Для остановки кровотечения хорошие результаты дает препарат трансамина (транексамовая кислота, трансамча), который способствует «приклеиванию» хориона или плаценты и не влияет на гемостазиограмму. Трансамин целесообразно вводить внутривенно, капельно 5,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора 1—2 раза в день, можно внутримышечно 2,0 мл 2—3 раза в день. После остановки кровотечения продолжать прием в виде таблеток еще 4—5 дней.

Целесообразно назначение препарата дицинон (этамзилат) по 2,0 мл внутримышечно 2—3 раза в день, затем в таблетках по 250 мг 3 раза в день до полной остановки кровотечения. При отсутствии трансамина — возможно введение свежезамороженной плазмы. Одновременно с кровоостанавливающими средствами назначают спазмолитики, магне-В6, противоанемические средства. После остановки кровотечения для более быстрого рассасывания гематомы назначают вобэнзим по 3 драже 3 раза в день за 40 минут до еды до полного рассасывания гематомы. При подтекании околоплодных вод беременность сохранять нецелесообразно. Проводят инструментальное опорожнение матки (вакуум-эксхолеация, выскабливание).

3. Аборт в ходу

Характеризуется схваткообразными болями в низу живота, выраженным кровотечением. Плодное яйцо находится в канале шейки матки, нижний полюс его может выступать во влагалище. Аборт в ходу может завершиться неполным или полным абортом.

А) При неполном аборте, когда плодное яйцо частично изгоняется из полости матки, наблюдаются схваткообразные боли в низу живота и кровотечение разной интенсивности. Канал шейки матки раскрыт на один палец. Матка мягкой консистенции. Величина ее меньше, чем должна быть при предполагаемом сроке беременности. В матке обычно задерживаются плодные оболочки, плацента или ее часть.

В связи с тем, что неполный аборт нередко сопровождается обильным кровотечением, необходимо оказание неотложной помощи. При поступлении в стационар необходимо сделать анализ крови, определить группу крови и резус-принадлежность. Необходимо стабилизировать состояние больной, начав в/в вливание кровезаменителей. Целесообразно введение в/в физиологического раствора с окситоцином (30 ЕД окситоцина на 1000 мл раствора) со скоростью 200 мл в час (в ранние сроки беременности матка менее чувствительная к окситоцину).

В связи с тем, что окситоцин может вызывать антидиуретическое действие после опорожнения матки, введение таких доз окситоцина должно быть прекращено. Абортцангом удаляются остатки плодного яйца, производят вакуум-аспирацию или кюретаж. После удаления остатков плодного яйца назначается антибактериальная терапия, при необходимости лечение постгеморрагической анемии. Пациенткам с резус-отрицательной кровью необходимо ввести иммуноглобулин антирезус.

Б) При полном аборте, который чаще наблюдается в поздние сроки беременности, плодное яйцо выходит из полости матки. Матка сокращается, кровотечение прекращается. При бимануальном исследовании матка хорошо контурируется, размером меньше срока гестации, цервикальный канал может быть закрыт.

При полном аборте в сроки гестации до 14—16 недель целесообразно произвести выскабливание стенок матки, так как большая вероятность, что части плодного яйца могут быть в полости матки. В более поздние сроки, при хорошо сократившейся матке выскабливание не производят, целесообразно назначение антибиотиков, лечение анемии и введение иммуноглобулина антирезус пациенткам с резус-отрицательной кровью.

4. Несостоявшийся выкидыш (неразвивающаяся беременность, missed abortion)

При неразвивающейся беременности происходит гибель эмбриона (плода) без появления признаков угрожающего выкидыша. Чаще этот тип прерывания беременности наблюдается при привычном невынашивании, при гиперандрогении, аутоиммунных нарушениях и др. Клинически размеры матки меньше срока гестации, не определяется сердцебиение плода, уменьшаются субъективные признаки беременности, иногда могут быть периодически мажущие кровянистые выделения.

Диагноз подтверждается при ультразвуковом исследовании. При ведении пациенток с длительной задержкой плодного яйца в полости матки (4 и более недель) возможны коагулопатические осложнения.

При ведении таких пациенток необходимо исследование системы гемостаза, определение группы крови и резус-принадлежности, нужно иметь все необходимое для остановки коагулопатического кровотечения. При сроке беременности до 12—14 недель возможно одномоментное удаление плодного яйца (предпочтение должно быть отдано вакуум-аспирации). Для удаления погибшего плода во втором триместре беременности могут быть использованы специфические методы: внутривенное введение больших доз окситоцина по методу Гуртового Б.Л., интраамниотическое введение простагландина $F_2\alpha$, интравагинальное введение суппозиторий простагландина E_2 . Вне зависимости от выбранного метода окончания беременности для улучшения открытия шейки матки целесообразно введение ламинарии в цервикальный канал на ночь перед опорожнением матки.

При длительном течении самопроизвольного аборта (начинающегося, неполного) возможно проникновение микрофлоры из влагалища в полость матки с последующим развитием хориоамнионита, амнионита, эндометрита. Инфицированный (лихорадочный) аборт может стать причиной генерализованных септических заболеваний. В зависимости от степени распространения инфекции выделяют неосложненный инфицированный (инфекция локализуется в матке), осложненный инфицированный (инфекция не выходит за пределы малого таза) и септический (процесс принимает генерализованный характер) аборт. Клиническое течение инфицированного аборта определяется в основном степенью распространения инфекции.

Механизм самопроизвольного прерывания беременности может быть различным в зависимости от причины прерывания беременности. В одних случаях сначала возникает сокращение матки, которое вызывает отслойку плодного яйца. В других случаях сокращения матки предшествует гибель плодного яйца. Иногда отслойка плодного яйца и сокращения матки происходят одновременно.

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

При истмико-цервикальной недостаточности аборт чаще всего начинается с преждевременного излития околоплодных вод. Плодное яйцо опускается в расширенный цервикальный канал, оболочки инфицируются и вскрываются. Выкидыш, как правило, происходит быстро и безболезненно. Правда есть и такой вариант прерывания беременности при истмико-цервикальной недостаточности, когда в результате пролабирования плодного пузыря и его инфицировании околоплодные воды изливаются и происходит спазм цервикального канала, который длится иногда долго, и завершить выкидыш в этих условиях довольно сложно.

Для наблюдения за течением беременности у пациенток с привычным невынашиванием в настоящее время используются диагностические тесты, которые позволяют задолго до появления клинических признаков угрозы прерывания указывать на те или иные нарушения течения беременности.

Лечение угрозы прерывания

Первый триместр беременности является наиболее сложным периодом беременности и во многом определяет ее течение. В этот период идет формирование плаценты, эмбриогенез и формирование сложных взаимоотношений организма матери и плода. Лечение в этот период должно проводиться так, чтобы не нарушать эти сложные процессы, чтобы применяемые средства не давали тератогенный или эмбриотоксический эффект и не нарушали сложных гормональных и иммунных взаимоотношений.

Принимая во внимание, что в ранние сроки беременности (2—4 недели) самопроизвольные выкидыши более чем в 50% обусловлены хромосомными аномалиями, мы не рекомендуем применять гормональные и иммунные методы терапии в тех случаях, когда причина выкидыша не ясна и не было обследования до беременности и подготовки к беременности. Медикаментозные средства, в том числе и гормональные, должны назначаться по строгим показаниям и в минимальных, но эффективных дозах. С целью ограничения длительности применения медикаментозных средств целесообразно использовать немедикаментозные виды терапии.

При угрозе прерывания беременности в I триместре необходимо срочно сделать УЗИ для определения жизнеспособности эмбриона, так как нередко признаки угрозы появляются после гибели эмбриона. После установления факта, что есть сердцебиение эмбриона, лечение должно быть комплексным:

1. Физический и сексуальный покой;
2. Психотерапия, седативные средства: отвар пустырника, валерианы.

Проведенное в клинике невынашивания психодиагностическое тестирование с использованием метода многостороннего исследования личности по ме-

тодике Ф.Б. Березина и соавт. (1976) ММИЛ и оценку личностной и реактивной тревожности по методу Ч.Д. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1978), (Петухова О.К., 1991) позволило выявить у пациенток наличие тревожно-депрессивного невротического синдрома еще до наступления беременности. С наступлением беременности тревожно-депрессивный невротический синдром характеризовался состоянием внутренней напряженности, неуверенности, **тревоги**, снижением настроения, пессимистической оценкой перспективы, что свидетельствовало о возникновении значительного психологического дискомфорта. Патогенетическую основу психовегетативного синдрома составляют различные формы дезинтеграции деятельности неспецифических **интегративных систем мозга**, результатом чего явилось нарушение адаптивного целенаправленного поведения. Можно предположить, что психосоматическое единство организма способствует поддержанию у женщин с привычным невынашиванием определенного уровня патологических изменений в тех органах и системах, которые обеспечивают успешное развитие беременности, образуя порочный круг. Основная задача лечения психовегетативного синдрома — это снижение уровня тревоги за счет изменения отношения к психотравмирующим факторам и оптимистической оценки исхода беременности, которая может быть достигнута с помощью психотерапии, иглорефлексотерапии, а также путем лечения угрозы прерывания и устранении болевого синдрома как факторов усиливающих чувство тревоги. Отсутствие нередко корригирующей терапии психовегетативных нарушений в комплексе лечебных мероприятий объясняет недостаточную эффективность медикаментозного лечения невынашивания у данного контингента женщин.

Альтернативным путем терапии может быть использование препарата **магне-В6**. В результате экспериментальных исследований была показана эффективность антистрессового действия магния (Spatling L., 1988). Клинические исследования показали, что интенсивность тревоги снижалась на 60%. Магний является катализатором деятельности энзимов, инициирует метаболизм протеинов, **нуклеинов**, липидов и глюкозы. Антистрессовым действием обладает и пиридоксин (витамин В6) и он же играет роль энзима по отношению к метаболизму белков. Магний препятствует проникновению внутрь клетки кальция и таким образом снимает спазм мышц, **оказывает** антитромботическое действие, путем воздействия на метаболизм простагличлинов.

В клинике невынашивания беременности НЦАГиП РАМН магне-В6 применяется как базисная терапия практически у всех пациенток, вне зависимости от патогенетических механизмов привычного невынашивания. Препарат магне-В6 назначается в дозе 4 таблетки в день. Режим приема может быть 2 таблетки утром и 2 таблетки на ночь; а также 1 таблетка утром, 1 таблетка в обед и 2 таблетки на ночь. Длительность приема определяется самочувствием пациентки от 2 недель до практически всего срока беременности. Переносимость препарата хорошая, побочных явлений практически не наблюдалось ни у кого. Назначали магне-В6 с 5—6 недель **беременности**, особенно у пациенток с высоким уровнем тревожности и выраженным болевым синдромом. Каких-либо нарушений в развитии плода от применения магнезиальной терапии не отмечено.

Опыт применения магне-В6 в течение 2-х лет более чем у 200 пациенток показал следующие результаты:

- седативный эффект, уменьшение чувства тревоги, нормализация сна отмечено у 85% беременных;
- уменьшение болей в низу живота, пояснице наблюдалось у 65% беременных;
- нормализация работы кишечника отмечена у всех пациенток, страдающих запорами.

Таким образом, **магне-В6** является эффективным средством лечения угрозы прерывания беременности наряду с этиопатогенетическими методами у очень сложного контингента больных. Магне-В6 обеспечивает оптимальный уровень клеточного метаболизма и действует как мягкий транквилизатор, заменяя его. Магне-В6 рекомендуется для широкого применения в акушерской практике, в стационарных и амбулаторных условиях, как самостоятельное средство, а так же как препарат потенцирующий другие методы терапии угрозы преждевременного прерывания беременности, особенно у такого сложного контингента, как беременные с привычным невынашиванием беременности.

3. Спазмолитическая терапия: но-шпа по 0,04 г 3 раза в сутки, свечи с паверином гидрохлоридом 0,02 — 3—4 раза в сутки. В случае выраженности болей применяют но-шпу по 2,0 мл внутримышечно 2—3 раза в сутки, баралгин 2,0 мл внутримышечно.
4. Патогенетически обоснованная гормональная терапия в зависимости от причин угрозы прерывания, гормональных показателей, срока беременности. Дозы лекарственных средств подбираются индивидуально под контролем клинических и лабораторных данных.

Терапия при беременности у женщин с НЛФ

Несмотря на подготовку к беременности у большинства женщин с НЛФ в предшествующих циклах беременность протекает с проблемами. Наибольшие проблемы существуют в I триместре при формировании плаценты, но они нередко возникают и во II и III триместрах за счет формирования первичной плацентарной недостаточности, недоразвития миометрия при гипоплазии, инфантилизме матки.

Поэтому с первых недель необходим контроль развития плаценты и всех образований плодного яйца. У этой категории больных нередко матка отстает в размерах от срока гестации, по данным гормонального исследования отмечается низкий и медленный подъем ХГ, ТБГ. По данным УЗИ, более длительное время, чем в норме, отмечается кольцевидный хорион, имеется раннее исчезновение желточного мешка.

Для поддержания нормального развития беременности целесообразно введение поддерживающих доз ХГ в дозе 5000 ЕД 2 раза в неделю под контролем уровня ХГ. В настоящее время получены данные (Fanchin R. и соавт. 2001), что ХГ не только влияет на яичники, стимулируя продукцию стероидов, но и обладает прямым действием на эндометрий, повышая его рецептивность и способствует децидуализации. В настоящее время имеется осторожное отношение к использованию гормональных средств при беременности после печального опыта применения диэтилстильбэстрола. Эстрогены при беременности не при-

меняют. В первые 5—6 недель беременности необходимости в гормональном лечении нет, так как при физиологическом течении беременности уровень эстрогенов и прогестерона находится в пределах уровней II фазы цикла. При необходимости поддержания беременности в случае недостаточного эффекта ХГ или, если проводилась стимуляция овуляции, с 6 недель целесообразно назначать Дюфастон в дозе 10 мг 2 раза в день, или Утрожестан 100 мг по 1 капсуле 2—3 раза per os или вагинально. Гормональная терапия может быть продолжена до 16 недель беременности, до окончания формирования плаценты.

Для уменьшения дозы лекарственных средств гормональную терапию можно сочетать с физиотерапией — эндоназальная гальванизация, иглорефлексотерапия и др.

В последние годы внимание исследователей привлекают методы терапии, проводимые путем иммунизации лимфоцитами мужа или доноров в зависимости от совместимости по системе HLA.

Немного истории

Лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ) была впервые в эксперименте на животных изучена Beer A. и соавт. (1970—1979) в США. На основании этих опытов в 1978 г. Beer получил грант для работы по использованию ЛИТ в лечении больных с привычной потерей беременности. Он был первым, кто представил свою теорию иммунологических аспектов невынашивания и впервые доложил о своем опыте в 1979 г. на конгрессе иммунологов по трансплантации в Париже (Transplantation Immunology Congress). Независимо от работ Beer и соавт. в 1978 г. идею использования лимфоцитов мужа вместо кожного лоскута, применяемого для лечения невынашивания беременности, предложил Говалло В.И. академику Персианинову Л.С. К этому времени не были ясны показания и противопоказания, какой клинический эффект, как оценивать эффект терапии и будет ли вообще толк от ЛИТ.

Публикаций еще в мире на эту тему не было. Персианинов Л.С. поручил автору этой книги продумать возможность использования ЛИТ в акушерской практике. Для решения клинических аспектов этой работы мы решили использовать ЛИТ у пациенток с невынашиванием беременности I триместра гормонального генеза. Для этих целей отобрали 14 пациенток, которых мы наблюдали в предшествующую беременность, но без эффекта. Все пациентки имели НЛФ, прерывание беременности 2—3 раза в 7—8 недель по типу неразвивающейся беременности, без клинически значимых инфекционных осложнений. В предшествующую беременность они получали спазмолитики, туринал, некоторые из них получали небольшие дозы микрофоллина, седативные средства. В связи с отсутствием значимой патологии до беременности подготовку к беременности не проводили. В это время ее значимости мы еще не понимали.

В 4—6 недель беременности кроме тех же препаратов в тех же дозах, что они получали в предыдущую беременность, все пациентки получили ЛИТ от мужа однократно. Для оценки эффективности кроме клиники оценивали уровень ХГ, прегненолона и суммарных эстрогенов в моче, еженедельно иммунологические исследования (блокирующей эффект сыворотки крови в смешанной культуре лимфоцитов).

К нашему удивлению через 1—2 дня после введения ЛИТ отмечена нормализация уровней ХГ, прегненолона, эстрогенов, прекратились явления угрозы прерывания и проявления раннего токсикоза. Из 14 пациенток — 12 благополучно родили живых доношенных детей и только две пациентки потеряли беременность из-за истмико-цервикальной недостаточности и присоединившейся инфекции. К моменту завершения работы не стало академика Персианинова Л.С. Профессор Говалло В.И. оформил от своего имени авторское свидетельство, опустив, что клиническую часть выполнила Сидельникова В.М. (патентовалась идея, а не метод), а Сидельникову В.М. обвинили в том, что она делала

эксперименты на пациентках без разрешения Ученого Совета, а подтвердить поручение Л.С. Персианинова было нечем, отказали в публикации работы, несмотря на замечательные клинические данные. В 1982 г. вышла в печати в США первая статья о применении ЛИТ для лечения невынашивания, и только после этой статьи была опубликована в 1983 г. наша с Говалло В.И. работа.

С тех пор параллельно и, совершенно не зная о работах друг друга, проводили исследования в Chicago Medical School и НЦ АГ иП. После публикаций в США этот метод стал использоваться во многих Научных Центрах. Очень интересные данные получены в Англии (Mowbray J. и соавт., 1985). Исследователи провели дважды слепое, контролируемое исследование. Совершенно рандомизированные группы больных, одна группа получала ЛИТ от мужа, а второй группе вводили их собственные лимфоциты. В группе с ЛИТ от мужа были получены чрезвычайно хорошие результаты, вполне сопоставимые с результатами Beer A. из США и нашими данными.

Однако чем больше исследователей включали в программу терапии этот метод, тем хуже были результаты. В связи с этим в 1995 г. Американское общество репродуктивной иммунологии (ASRM) образовало группу исследователей для оценки значимости ЛИТ. Однако оценка, данная экспертами показала, что не все исследователи учитывали четко показания, не было четкого иммунологического контроля, не учитывали кариотип абортуса, если произошел выкидыш, несмотря на терапию, не брали во внимание данные, что ЛИТ не следует применять при аутоиммунных нарушениях (антитела к фосфолипидам, анти-ДНК и т.д.), так как течение беременности будет еще более осложненным, т.е. не учитывали противопоказания к ЛИТ. В наших исследованиях еще в 1984 г. (Мошин В.Н.) мы указывали на то, что антифосфолипидный синдром является противопоказанием для ЛИТ.

В связи с тем, что данные анализа, проведенного экспертами, не смогли ответить на вопрос, почему у одних авторов успех от ЛИТ очень хороший, а другие не получают его, была организована еще группа исследователей, которую возглавил доктор Ober C., судя по публикациям — ярый противник этого метода терапии. И вновь в анализ вошли данные совершенно противоречивые. В исследования были включены пациентки, имеющие выкидыши от разных партнеров, имеющие живых детей, имеющие особенности кариотипа без проверки после выкидыша кариотипа эмбриона, не учитывалась иммунологическая реакция на ЛИТ. Реакция на ЛИТ была только у 26% пациенток, т.е. либо приготовление лимфоцитов было выполнено некорректно, либо доза чрезвычайно мала, поэтому исход беременности был не тот, что ожидали.

По данным Clarke D. (1999), данные, полученные группой исследователей под руководством доктора Ober, не могут удовлетворить и должны быть получены дополнительные данные, которые должны быть независимы и не предвзяты. Противники ЛИТ (Hill J. и Andercen D., 1986, Katz I. и соавт., 1992) объясняют свое негативное отношение тем, что в их исследованиях успех был всего на одну беременность больше чем в контроле, но побочные эффекты были у одной из 50 женщин и выражались в трансфузионных реакциях (это означает, что плохо приготовили лимфоциты, не удалены антигены эритроцитов); аутоиммунность (недоучет противопоказаний); трудности, которые могут возникнуть, если в будущем пациентке потребуется пересадка органов (напротив, есть четкие данные, что если перед трансплантацией переливается кровь донора, орган приживается лучше (Tayler C. и соавт., 1981)); возможность передачи от донора инфекции (нет контроля состояния здоровья донора).

Таким образом, на сегодняшний день данные мировой литературы весьма противоречивы. По нашим данным, на основании тщательных иммунологических, эндокринологических данных, отдаленных результатов относительно матери и ребенка (наблюдения более 20 лет), мы полагаем, что это чрезвычайно эффективный метод терапии привычного невынашивания I триместра обусловленного НЛФ, пороками развития матки, гипоплазией матки или хроническим эндометритом, при совместимости по HLA (только используются лимфоциты от пула доноров).

ЛИТ оказывает эффект при начале терапии с 4—5 недель, эффект продолжается 4 недели (затем можно ЛИТ повторить). Лучше эффект при первичном невынашивании I триместра. ЛИТ оказывает значительный стимулирующий эффект на развитие плаценты, значительно уменьшая случаи плацентарной недостаточности, токсикоза I и II половины, задержки внутриутробного развития.

Противопоказано лечение ЛИТ при аутоиммунных нарушениях и заболеваниях. Следует отметить, что при сенсибилизации КХГЧ отмечается хороший эффект от применения ЛИТ, по-видимому, это не совсем «аутоиммунное» нарушение.

Донором аллогенных лимфоцитов может быть муж (или другой донор), являющийся практически здоровым лицом, освидетельствованный согласно действующей инструкции о медицинском освидетельствовании доноров. Приказ №364 от 14.IX.2001 г. об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов. Кроме того, мы проводим анализы крови: RW, ВИЧ, HB_sAg, HCV, биохимический анализ крови (билирубин, ферменты АЛТ, АСТ), и только при отрицательных результатах кровь донора может быть использована для получения лимфоцитов.

Выделение лимфоцитов может быть осуществлено следующим образом:

1. Забор крови 50—100 мл. В качестве консерванта используют раствор гепарина в физиологическом растворе из расчета 8,0—10,0 ЕД на 1,0 мл крови. Кровь тщательно перемешивают и инкубируют при 37°C в течение 1,5—2 часов. После разделения крови на 2 слоя (верхний — плазма с лимфоцитами и тромбоцитами, нижний — эритроциты) верхний слой переносят в ряд стерильных пробирок по 5—10 мл в каждой и центрифугируют 5—10 мин при 1000—1500 об/мин. Жидкую часть удаляют из пробирки и в нее вносят 5,0—10 мл стерильного физиологического раствора. Осадок клеток тщательно ресуспендируют, после чего вновь центрифугируют 5—10 мин при 1000—1500 об/мин. После центрифугирования жидкую часть удаляют и в пробирку добавляют по 1 мл стерильного физиологического раствора и вновь тщательно перемешивают. Из всех пробирок смесь сливают в одну и вновь центрифугируют 5—10 минут при 1000—1500 об/мин. По окончании центрифугирования жидкую часть удаляют, клетки тщательно перемешивают. В полученной взвеси клеток (лимфоциты + лейкоциты) определяют количество клеток путем визуального подсчета в камере Горяева. В связи с тем, что морфологический контроль состава клеточной взвеси показал наличие в ней 85—95% лимфоцитов, а остальное — лейкоциты, ее называют лимфоцитарной.
2. Для быстрого выделения клеток может быть использован второй способ их выделения. Кровь в количестве 50—100 мл забирают в пластиковый мешок, предварительно заполненный 3 мл 3% раствора ЭДТФ Na₂ и 12 мл 18% раствора полиглюкина. Кровь тщательно перемешивают и инкубируют при 37°C в течение 60 минут. После разделения крови на два слоя, надавливанием руки на стенки мешка верхний слой переводят в пробирки по 5—10 мл, центрифугируют 1000—1500 об/мин в течение 5—10 минут. После центрифугирования жидкую часть удаляют, а осадок подвергают такой же обработке, как указывалось выше. Общее количество клеток должно быть не менее 40 млн (лучше 80—90 млн).

Все манипуляции осуществляют с учетом правил асептики и антисептики.

Полученную взвесь вводят подкожно на переднюю часть предплечья в 8—10 точек. После введения контролируем реакцию на ЛИТ: в месте введения — покраснение, припухлость, небольшой зуд. Все эти явления проходят через 5—7 дней. Если нет реакции, то это означает, что скорее всего имеется совместимость по системе HLA. В этом случае, если нельзя проверить HLA, то целесообразнее брать кровь не мужа, а от пула доноров. Через 4 недели ЛИТ следует повторить. Реакция будет меньше чем в первый раз, это — нормально.

Проведенные исследования показали, что субпопуляционный состав лимфоцитов после ЛИТ практически не изменяется, и отмечается повышение уровней ХГ, эстрогенов и прогестерона, трофобластического бета-глобулина.

Тактика ведения беременности при надпочечниковой гиперандрогении

Лечение проводится в течение всей беременности, учитывая врожденный дефект патологии. Если прекратить прием дексаметазона, беременность может не прерваться за счет того, что плод возьмет на себя снабжение глюкокортикоидами. В связи с этим может быть внутриутробно гиперфункция коры надпочечников, а в момент стресса (родовой процесс) ребенок может погибнуть. При патологоанатомическом исследовании находят атрофию коры надпочечников. Поэтому, если под влиянием терапии дексаметазоном уровень 17КС снижается больше, чем нам бы хотелось, доза дексаметазона может быть уменьшена до 1/4 таблетки через день, но прекращать прием нецелесообразно. Особое внимание следует уделять срокам беременности 13, 24 и 28 недель. Эти сроки связаны с вступлением плодовых эндокринных органов в активную продукцию, что может провоцировать повышенную продукцию андрогенов. На 3—4 день после родов постепенно снижают дозу дексаметазона и прекращают терапию на 7—8 день после родов.

При АГС с нормальным уровнем 17КСили 17ОП, но с повышенным уровнем ДЭАС, терапию дексаметазоном можно проводить только до 16 недель беременности (считая с овуляции). К этому моменту плацента завершает свое развитие, и уже стероидогенез обеспечивает достаточно эстрогенов, так что доля надпочечников в их продукции не столь существенна.

Назначение препаратов прогестероновго ряда при гиперандрогении надпочечникового генеза нецелесообразно, так как у них, как правило, наблюдается гиперпрогестеронемия. Необходим контроль состояния шейки матки, так как возможна истмико-цервикальная недостаточность, которая наблюдается у 2/3 беременных с АГС, в том числе при ее стертых проявлениях. В процессе беременности проводится контроль состояния плода и профилактика плацентарной недостаточности с I триместра. При разработке тактики ведения родов следует обратить внимание на особенности строения таза, так как у пациенток с гиперандрогенией строение таза с сужением выхода, что может осложнить течение родов. При крайне отягощенном анамнезе, тазовом **предлежании** и анатомических особенностях таза целесообразно родоразрешение путем операции кесарева сечения. При рождении ребенка необходимо сообщить неонатологу о **дозах** и длительности приема дексаметазона, так **каку** ребенка может быть синдром отмены глюкокортикоидов.

Учитывая, что пациентки с АГС могут передать ген АГС плоду, необходима пренатальная диагностика, которую мы проводим одновременно с диагностикой у плода болезни Дауна. В 17—18 недель проводится исследование **крови** матери для определения уровней α ФР, ХГ, E_2 , и 17ОП. При повышенном уровне 17ОП необходимо сделать амниоцентез и определить уровень 17ОП в амниотической жидкости. При высоком уровне 17ОП диагностируется АГС у плода. К сожалению, по современным тестам можно поставить диагноз, но очень **труднс** определить степень тяжести АГС, которая может быть от неклассической **легко;** формы заболевания до сольтеряющей тяжелой формы АГС. Вопрос о том, **сохранять** ли беременность или прерывать в связи с АГС у плода решают родители

В случае, если у матери нет АГС, но муж носитель гена АГС и в семье были рождения детей с АГС, то в мировой практике принята следующая тактика. Пациентка получает дексаметазон с момента диагностики беременности (чем раньше, тем лучше) для профилактики вирилизации у плода, в случае если он болен АГС.

В I триместре (9—11 недель) проводится биопсия хориона или амниоцентез в 17—18 недель. Если у плода находят экспрессию гена АГС, но если плод — девочка — лечение продолжают до конца беременности, а если — мальчик, то лечение прекращают. Для мальчика избыточная вирилизация не так катастрофична как для девочки.

Тактика ведения беременности у пациенток с яичниковой и смешанной формой гиперандрогении

При наступлении беременности необходим строгий контроль, так как наиболее частым осложнением является угроза прерывания беременности, по нашим данным, у 36 % пациенток. Определение уровня и динамики ХГ, ДЭА-С, 17КС, E_2 и Р необходимо для подбора гормональной терапии.

С нашей точки зрения, терапия дексаметазоном должна быть предложена для уменьшения сочетанного действия андрогенов на развитие эмбриона. Гиперандрогения в гораздо большей степени нарушает развитие эмбриона, чем та доза глюкокортикоидов, которую мы рекомендуем применять — не более 0,5 мг дексаметазона. Учитывая в анамнезе НЛФ и тех, кому проводили стимуляцию овуляции, целесообразно назначать Дюфастон или Утрожестан в обычных дозах. При низких уровнях ХГ можно вводить поддерживающие дозы ХГ. Назначение гормональных препаратов должно быть под контролем уровня 17КС. Назначение Дюфастона или Утрожестана показано при относительной гиперэстрогении, когда отношение E_2 и Р больше 1,5. Если отношение в нормальных уровнях, то лечение гестагенами можно не назначать. Гормональную терапию гестагенами мы прекращаем в 16 недель беременности, когда завершается формирование плаценты.

При яичниковой форме гиперандрогении лечение дексаметазоном может быть прекращено после 16 недель, а при смешанной форме продолжено практически до конца беременности — до 35—36 недель. Нередко в конце беременности может развиваться токсикоз второй половины беременности (по нашим данным, это осложнение было у 34,2% пациенток этих групп), в связи с чем лечение дексаметазоном мы считаем непоказанным после 35—36 недель. Однако во всех случаях угрозы преждевременного прерывания беременности лечение глюкокортикоидами должно быть продолжено.

При ведении второго триместра беременности необходим контроль состояния шейки матки из-за возможности истмико-цервикальной недостаточности, которая составила, по нашим данным, 30,8%. В связи с тем, что ИЦН функциональная, необходим не только контроль по данным УЗИ, но и оценка состояния шейки матки при влагалищном исследовании.

С первых недель беременности необходима профилактика плацентарной недостаточности, возможной активации вирусно-бактериальной инфекции.

Несмотря на подготовку к беременности, тщательный контроль во время беременности и рациональную терапию, сохранить беременность и благополучно

родоразрешить живым ребенком удалось 76,8% женщин с яичниковой гиперандрогенией, у 77,8% при смешанной гиперандрогении и у 92% с надпочечниковой гиперандрогенией.

В результате дифференцированной реабилитационной терапии у пациенток с разными формами гиперандрогении частота вторичного бесплодия снизилась в 4 раза (с 36,4% до 9,3%) самопроизвольного прерывания беременности в 11 раз (с 63,6% до 5,7%). Наиболее оптимальные результаты терапии были достигнуты у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией.

По данным многих исследователей (Hunter M. и соавт. 2000; Гаспарова А.С., 1996; Назаренко Т.А., 1998 и др.), после родов у большинства женщин с гиперандрогенией патологический симптомо-комплекс вновь проявляется. В настоящее время не существует методов терапии, позволяющих излечить пациенток. В связи с тем, что гиперандрогения в клинике невынашивания носит менее тяжелый характер, чем в клинике бесплодия, значительный интерес представляли вопросы восстановления менструальной и репродуктивной функций с учетом благополучно и неблагополучно завершенной беременности.

В исследованиях, проведенных нами совместно с Раисовой А.Т. и Орловой В.Г. (1990), было показано, что состояние менструальной и генеративной функций в отдаленные сроки зависело как от исхода беременности, так и от формы гиперандрогении. У женщин с прервавшейся беременностью в дальнейшем значительно ухудшалась менструальная функция вплоть до аменореи, прогрессировал гирсутизм, отмечалось достоверное увеличение ДЭА, пролактина, кортизола в плазме крови. У большинства из них (67,7%) наступило стойкое вторичное бесплодие, которое по частоте в 8 раз превышало бесплодие после успешных родов.

Успешное завершение беременности способствовало восстановлению у большинства женщин, нарушенного в прошлом менструального цикла, стойкой нормализации уровней андрогенов и благоприятному завершению у 74,5% нормальных повторных родов без корригирующей гормональной терапии. Рецидив спонтанного прерывания беременности был у 15,7% женщин со смешанной формой гиперандрогении.

Благополучное завершение беременности у больных с гиперандрогенией с невынашиванием беременности указывает на функциональный характер нарушений или нерезко выраженную форму патологического процесса. При оценке состояния органов-мишеней, с учетом благополучных родов и неблагоприятных исходов беременности, были получены следующие данные: у каждой 3-й пациентки (31,4%) выявлены гиперпластические процессы в матке и молочных железах. У пациенток со смешанной (35,7%) и яичниковой (48%) гиперандрогенией патологические процессы в гормональнозависимых органах отмечались в 3—4 раза чаще, чем у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией (11,9%).

Среди пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией преобладали фиброзно-кистозные мастопатии и заболевания щитовидной железы, у женщин с яичниковой формой — гиперпластические заболевания матки, патология сердечно-сосудистой системы. Эти заболевания в 1,5—4 раза были чаще у женщин, у которых не удалось восстановить репродуктивную функцию. При оценке состояния детей, рожденных женщинами с гиперандрогенией, в зависимости от вида гиперандрогении и длительности лечения глюкокортикоидами в период становления их репродуктивной функции (с момента рождения до 25 лет), было

выявлено, что все дети росли и развивались нормально, отставаний в психическом и физическом развитии не отмечено. В структуре заболевания детей до 4—5 лет преобладали слабовыраженный экссудативный диатез, аллергия и простудные заболевания, в старших возрастных группах — заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, которым наиболее часто было подвержено потомство матерей с яичниковой и смешанной формами гиперандрогении. Однако удельный вес этих заболеваний не превышал частоту в общей популяции. Прослежена тесная связь частоты этих заболеваний с такими факторами как особенности вскармливания, склонность родителей к такой же патологии, возраст матери к моменту рождения ребенка (старше 35 лет) и не выявлено зависимости от наличия или отсутствия, а также длительности, терапии глюкокортикоидами у матери при беременности.

Вместе с тем, период становления менструальной и репродуктивной функций у потомства женщин с яичниковой и смешанной формами гиперандрогении не получавших глюкокортикоиды, характеризовались целым рядом осложнений: ранним и поздним менархе (25%), олигоменореей (36,6%), ановуляцией (33,3%), различными эндокринными нарушениями (45,4%), гирсутизмом (27,3%), мелкокистозными изменениями яичников (18,5%), избыточным уровнем андрогенов (43,7%).

Тактика ведения беременности у женщин с инфекционным генезом невынашивания

При наступлении беременности у женщин с инфекционным генезом невынашивания необходим контроль активации бактериальной и вирусной инфекции.

Оценивается клиническое течение беременности, проводится ультразвуковое исследование, при котором нужно обратить внимание на контуры плодного яйца, наличие сердцебиения, место формирования ветвистого хориона, состояние желточного мешка.

Проводится бактериологическое, вирусологическое исследование каждые 2 недели в связи с частой сменой микрофлоры; определение микроценоза влагалища. Необходим контроль гемостазиограммы, при обострении инфекции отмечаются изменения в виде гиперкоагуляции, нередко отмечается слабо положительный волчаночный антикоагулянт, как следствие инфекционного процесса.

Необходимо исключить анемию, гипотонию, что характерно для пациенток с невынашиванием. Лечебные мероприятия в I триместре несколько ограничены в связи с опасностью использования некоторых медикаментозных средств в период эмбриогенеза. Тем не менее, рекомендуется применение иммуноглобулина внутривенно капельно в дозе 25,0 мл через день №3. Если есть серьезная опасность обострения вирусной инфекции, то целесообразно использовать октагам 2,5 г внутривенно через 2 дня №2—3. Это лечебно-профилактическое мероприятие следует провести в 7—8 недель беременности. Лечение иммуноглобулином чрезвычайно актуально для женщин, получающих глюкокортикоиды, в связи с гиперандрогенией или аутоиммунными нарушениями. Целесообразно продолжить комплексы метаболической терапии. В случае изменений на гемостазиограмме необходима коррекция, могут быть назначены антиагреганты и/или антикоагулянты.

С первых недель беременности необходимы лечебно-профилактические мероприятия по профилактике плацентарной недостаточности, особенно у тех женщин, у которых низкое расположение или предлежание ветвистого хориона, частичная отслойка хориона. Может быть рекомендована лимфоцитотерапия лимфоцитами мужа, применение препарата **актовегин** в таблетках по 1 т 3 раза в день или внутривенно 5,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора №5 через день.

Для более успешного течения беременности целесообразно использовать препарат **магне-В6**. Препарат безвреден для **эмбриона**, оказывает хороший **седативный эффект**, улучшает сон, оказывает спазмолитическое **действие**, снимает напряжение матки, оказывает послабляющий эффект, что также актуально для беременных женщин.

В связи с тем, что у многих беременных в анамнезе воспалительные процессы придатков матки, боли в I триместре нередко обусловлены наличием спаечного процесса, прием спазмолитиков может быть полезен, кроме того, все спазмолитики являются антиагрегантами, и это также следует учитывать.

При отставании матки от срока беременности, низком расположении ветвистого хориона может быть назначена терапия хорионическим гонадотропином, возможен прием **Дюфастона**, **Утрожестана**, **дексаметазона** по показаниям.

В I триместре проводить лечение антибиотиками нецелесообразно, поэтому при выявлении в шейке матки **хламидий**, **микоплазмы**, **уреаплазмы**, стрептококка группы В, мы применяем эубиотики вагинально и ждем **13—14** недель, когда можно будет применить этиотропную терапию. При выявлении вагиноза в I триместре можно обрабатывать влагалище мирамистином, пливосептом. При кандидозе использовать бороглицерин, обработать влагалище зеленкой.

Во II триместре беременности продолжается микробиологический и вирусологический мониторинг, микроскопия мазков. Отличительной особенностью II триместра является контроль состояния шейки матки, так как возможна истмико-цервикальная недостаточность. По нашим данным, ультразвукового контроля за состоянием шейки матки — недостаточно. По данным УЗИ можно заметить укорочение и расширение шейки матки, если пациентку смотрит один и тот же врач и если хороший аппарат. Но функциональную ИЦН ультразвуком не видно. Шейка становится мягкой, а только потом начинаются изменения длины и ширины. Поэтому каждые 2 недели (а если есть подозрение то и через неделю) при взятии мазков проводится очень осторожно стерильной перчаткой осмотр шейки матки. Если шейка **мягкая**, то необходима хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности.

При подозрении на ИЦН целесообразно провести исследование на присутствие в слизи цервикального канала провоспалительных цитокинов (**il-6** или **фибронектина**) или в периферической крови (**TNF α** , **il-1**), так как они являются убедительными маркерами внутриутробного инфицирования.

Уровни **il-6** в содержимом цервикального канала являются маркером **эффективности** терапии инфекционных осложнений (рис. 53). В тех наблюдениях, где уровень **il-6** оставался высоким после лечения, в дальнейшем произошли преждевременные роды и рождение ребенка с внутриутробной пневмонией.

В III триместре беременности при угрозе преждевременных родов при отсутствии эффекта от бактериальной терапии при клинических проявлениях **хориоамнионита** беременность прервалась (рис. 54). В этих наблюдениях уровень

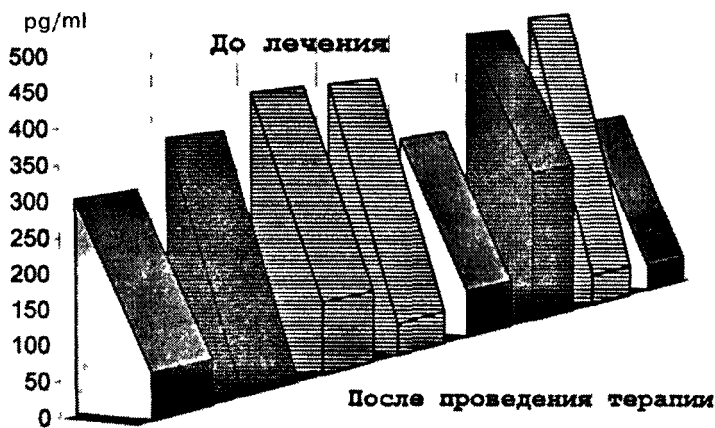


Рис. 53. Уровни IL-6 в содержимом цервикального канала в динамике проведения превентивной антибактериальной терапии при хирургической коррекции ИЦН (Тетрашвили Н.К., 2000).

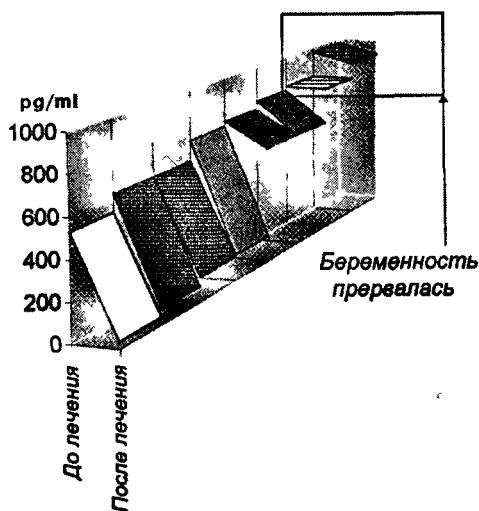


Рис. 54. Динамика уровней IL-6 в содержимом цервикального канала у беременных с хориоамнионитом на фоне антибактериальной терапии (Тетрашвили Н.К., 2000).

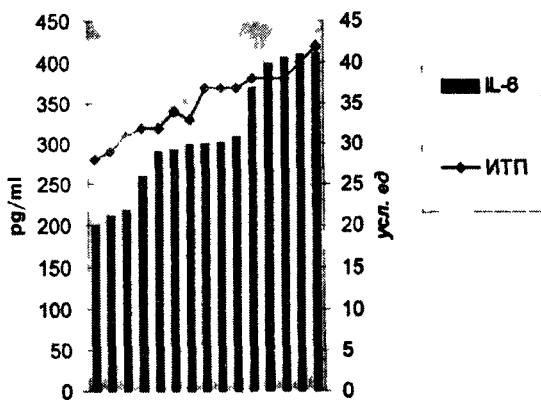


Рис. 55. Зависимость между IL-6 и индексом тромбодинамического потенциала у беременных с ДВС-синдромом в III триместре (Тетрашвили Н.К., 2000).

IL-6 оставался высоким. Выявлена прямая корреляционная связь между высоким уровнем IL-6 в слизи цервикального канала, показателем структурной коагуляции — индексом тромбообразовательного потенциала ($r=0,92$) (рис. 55).

Развитие инфекционного процесса, как правило, сопровождается развитием гиперкоагуляции, не соответствующей сроку гестации и развитием хронического ДВС.

При необходимости хирургического лечения ИЦН, проводим дополнительно ПЦР-диагностику (определение ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы)

в слизи цервикального канала. При отсутствии инфекции в слизи цервикального канала, благополучных мазках лечение антибиотиками не проводим. Шейку матки осматриваем и обрабатываем ежедневно 3—5 дней и затем назначаем эубиотики. Если есть подозрение на инфекционный процесс, назначаем антибиотики с учетом выявленной флоры. Имунофан 1,0 мл в/м ежедневно всего 5—10 инъекций.

Вне зависимости от наличия ИЦН и наличия или обострения в данный момент инфицирования проводим 2-й курс профилактики активации вирусной инфекции. Иммуноглобулин — внутривенно капельно 25,0 мл через день 3 капельницы или октагам — 2,5 г 2—3 раза внутривенно капельно. Ректальные свечи с вифероном — по 2 свечи в день 10 дней. Во II триместре проводим контроль состояния плода методом доплерометрии плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока. Одновременно проводим курс профилактики плацентарной недостаточности, назначаем актовегин 5,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно в чередовании с инстенонем 2,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора (вводить очень медленно, может быть сильная головная боль) по 5 капельниц. При невозможности проведения курсов профилактики путем внутривенных трансфузий можно рекомендовать таблетированный прием актовегина, троксевазина в течение одного месяца. В процессе II триместра также необходим контроль состояния гемостаза, анемии, и коррекция выявленных нарушений.

В III триместре беременности проводится клиническая оценка течения беременности, контроль гемостаза, бактериологический и вирусологический мониторинг, микроскопия мазков, оценка состояния плода методами УЗИ, доплерометрии плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, кардиотокография.

Также как в предшествующие триместры беременности, рекомендуем курсы метаболической терапии, профилактики плацентарной недостаточности. Перед родами целесообразно провести третий курс иммуноглобулина 25,0 мл внутривенно капельно №3, целесообразно применение виферона или кипферона. Эта терапия позволяет поддержать иммунитет перед родоразрешением для профилактики послеродовых гнойно-воспалительных осложнений и профилактики осложнений неонатального периода.

Тактика ведения женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при беременности

В последние годы в качестве мониторинга за состоянием шейки матки применяется трансвагинальное эхографическое исследование. При этом для оценки состояния истмического отдела шейки матки и в прогностических целях, согласно сводным литературным данным, приводимым А. Д. Липман и соавт. (1996), следует учитывать следующие моменты:

- Длина шейки матки, равная 3 см, является критической для угрозы прерывания беременности у первобеременных и у повторнобеременных при сроке менее 20 нед и требует интенсивного наблюдения за женщиной с отнесением ее в группу риска.
- У женщин с многоплодной беременностью до 28 недель нижнюю границу нормы составляет длина шейки матки, равная 3,7 см — для первобере-

менных, 4,5 см — для повторнобеременных (при трансвагинальном сканировании).

- У многорожавших женщин нормальная длина шейки матки в 13—14 нед составляет 3,6—3,7 см без статистически достоверной разницы у здоровых женщин и пациенток с ИЦН. На ИЦН указывает укорочение шейки матки в 17—20 нед до 2,9 см.
- Длина шейки матки, равная 2 см, является абсолютным признаком невынашивания беременности и требует соответствующей хирургической коррекции.
- При оценке информативности длины шейки матки необходимо учитывать способ ее измерения, поскольку результаты трансабдоминального ультразвукового исследования достоверно отличаются от результатов трансвагинального и превышают их в среднем на 0,5 см.
- Ширина шейки матки на уровне внутреннего зева в норме постепенно возрастает с 10-й по 36-ю неделю от 2,58 до 4,02 см.
- Прогностическим признаком угрозы прерывания беременности является снижение отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева до $1,16 \pm 0,04$ при норме, равной $1,53 \pm 0,03$.

На изменение рассмотренных выше параметров шейки матки значительно влияют низкое расположение плаценты и тонус матки.

Хочу еще раз подчеркнуть, что ставить диагноз ИЦН только по данным УЗИ недостаточно. Более точная информация может быть получена только при осмотре шейки матки в зеркалах, при влагалищном исследовании — выявление мягкой и короткой шейки матки.

Лечение беременных с ИЦН. Методы и модификации хирургического лечения ИЦН во время беременности можно разделить на три группы:

- 1) механическое сужение функционально неполноценного внутреннего зева шейки матки;
- 2) зашивание наружного зева шейки матки;
- 3) сужение шейки матки путем создания мышечной дубликатуры по боковым стенкам шейки матки.

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

Метод сужения внутреннего зева шейки матки используется более широко при всех вариантах ИЦН. Кроме того, методы сужения внутреннего зева более благоприятны, так как при этих операциях остается дренажное отверстие. При зашивании наружного зева в полости матки образуется замкнутое пространство, что является неблагоприятным при наличии в матке скрытой инфекции. Среди операций, устраняющих неполноценность внутреннего зева шейки матки, наиболее широкое распространение получили модификации метода Широкара: метод MacDonalda, круговой шов по методу Любимовой, П-образные швы по методу Любимовой и Мамедалиевой. При зашивании наружного зева шейки матки чаще всего используют метод Czendi, при сужении канала шейки матки — модификацию метода Терьяна.

Показания к хирургическому лечению ИЦН следующие:

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

Противопоказаниями к хирургическому лечению ИЦН служат:

- заболевания и патологические состояния, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности (тяжелые формы заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек, инфекционные, психические и генетические заболевания);
- повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств;
- беременность, осложненная кровотечением;
- пороки развития плода, наличие неразвивающейся беременности по данным объективного исследования (УЗ-сканирование, результаты генетического обследования);
- III—IV степень чистоты влагалищной флоры и наличие патогенной флоры в отделяемом канала шейки матки. Следует отметить, что эрозия шейки матки не является противопоказанием к хирургической коррекции ИЦН, если не выделяется патогенная микрофлора. В этом случае целесообразно применять методы сужения внутреннего зева шейки матки. Метод Czendi противопоказан.

Хирургическая коррекция ИЦН обычно осуществляется в период от 13—27 нед беременности. Срок производства операции следует определять индивидуально в зависимости от времени возникновения клинических проявлений ИЦН. Результаты микробиологических исследований показывают, что при хирургической коррекции ИЦН позднее 20 нед, а также при пролабировании плодного пузыря в любой срок беременности, условно патогенные микроорганизмы высеваются в большом количестве из канала шейки матки значительно чаще по сравнению с оперированными в 13—17 нед беременности.

С целью профилактики внутриматочной инфекции целесообразно производить операцию в 13—17 нед, когда отсутствует значительное укорочение и раскрытие шейки матки. С увеличением срока беременности недостаточность «запирательной» функции истмуса ведет к механическому опусканию и пролабированию плодного пузыря. Это создает условия для инфицирования нижнего полюса его восходящим путем — из нижних отделов половых путей на фоне нарушения барьерной антимикробной функции содержимого канала шейки матки. Помимо этого, плодный пузырь, внедряясь в цервикальный канал, способствует дальнейшему его расширению. В связи с этим оперативное вмешательство в более поздние сроки беременности при выраженных клинических проявлениях истмико-цервикальной недостаточности менее эффективно.

Предложены следующие методы хирургической коррекции ИЦН:

1. Метод зашивания шейки матки круговым кисетным швом по MacDonald (1957) (рис. 56). В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю губы шейки

Показания к хирургическому лечению ИЦН следующие:

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

Противопоказаниями к хирургическому лечению ИЦН служат:

- заболевания и патологические состояния, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности (тяжелые формы заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек, инфекционные, психические и генетические заболевания);
- повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств;
- беременность, осложненная кровотечением;
- пороки развития плода, наличие неразвивающейся беременности по данным объективного исследования (**УЗ-сканирование**, результаты генетического обследования);
- III—IV степень чистоты влагалищной флоры и наличие патогенной флоры в отделяемом канала шейки матки. Следует отметить, что эрозия шейки матки не является противопоказанием к хирургической коррекции ИЦН, если не выделяется патогенная микрофлора. В этом случае целесообразно применять методы сужения внутреннего зева шейки матки. Метод Czendi противопоказан.

Хирургическая коррекция ИЦН обычно осуществляется в период от 13—27 нед беременности. Срок производства операции следует определять индивидуально в зависимости от времени возникновения клинических проявлений ИЦН. Результаты микробиологических исследований показывают, что при хирургической коррекции ИЦН позднее 20 нед, а также при пролабировании плодного пузыря в любой срок **беременности**, условно патогенные микроорганизмы высеваются в большом количестве из канала шейки матки значительно чаще по сравнению с оперированными в 13—17 нед беременности.

С целью профилактики **внутриматочной** инфекции целесообразно производить операцию в 13—17 нед, когда отсутствует значительное укорочение и раскрытие шейки матки. С увеличением срока беременности недостаточность «запирательной» функции истмуса ведет к механическому опусканию и пролабированию плодного пузыря. Это создает условия для инфицирования нижнего полюса его восходящим путем — из нижних отделов половых путей на фоне нарушения барьерной антимикробной функции содержимого канала шейки матки. Помимо этого, плодный пузырь, внедряясь в **цервикальный** канал, способствует дальнейшему его расширению. В связи с этим оперативное вмешательство в более поздние сроки беременности при выраженных клинических проявлениях истмико-цервикальной недостаточности менее эффективно.

Предложены следующие методы хирургической коррекции ИЦН:

1. Метод зашивания шейки матки круговым кисетным швом по MacDonald (1957) (рис. 56). В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью **влагалищных зеркал**. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю губы шейки

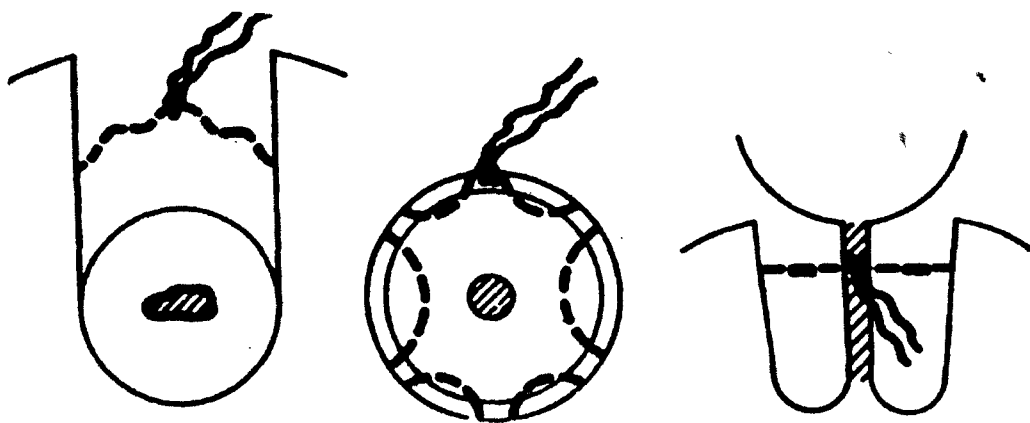


Рис. 56. Зашивание шейки матки по методу МакДоналда.

матки и подтягивают их кпереди и книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки накладывают кисетный шов, концы нитей завязывают узлом в переднем своде влагалища. В качестве шовного материала можно использовать лавсан, шелк, хромированный кетгут. С целью предотвращения прорезывания тканей при затягивании кисетного шва целесообразно ввести в канал шейки матки расширитель Гегара №5.

2. Вместо кисетного шва по методу MacDonald применяют модификацию Лысенко В.К. и соавт. (1973). Капроновую или лавсановую нить проводят в подслизистом слое влагалищной части шейки матки на уровне сводов с **выколом** в переднем и заднем сводах. Концы лигатур связывают в переднем своде. Подслизистое круговое расположение нити обеспечивает равномерную собранность шейки матки по всей окружности и исключает соскальзывание нитей.

3. Круговой шов по методу Любимовой А.И. (1969). Сущность данного метода заключается в сужении истмической части шейки матки в области внутреннего зева с помощью нити из медной проволоки в полиэтиленовом чехле, без рассечения и многократного прокалывания шейки матки. В асептических условиях шейку матки обнажают в зеркалах, и захватывают щипцами Мюзо. Медную проволоку в полиэтиленовом чехле фиксируют четырьмя лавсановыми или шелковыми швами на передней, задней и боковых стенках шейки матки ближе к внутреннему зеву. Проволоку постепенно закручивают зажимом. Чтобы не перетянуть проволоку и не вызвать нарушение питания тканей шейки матки в канал помещают расширитель Гегара №5. Круговой шов располагают на поверхности слизистой оболочки. Его расслабление устраняют путем простого подкручивания проволоки мягким зажимом. Круговой шов накладывают при достаточной длине шейки матки и отсутствии грубой ее деформации.

4. П-образные швы на шейку матки по методу Любимовой А.И. и Мамедалиевой Н.М. (1981) (рис. 57). В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю губы шейки матки и подтягивают их кпереди и книзу. На границе перехода сли-

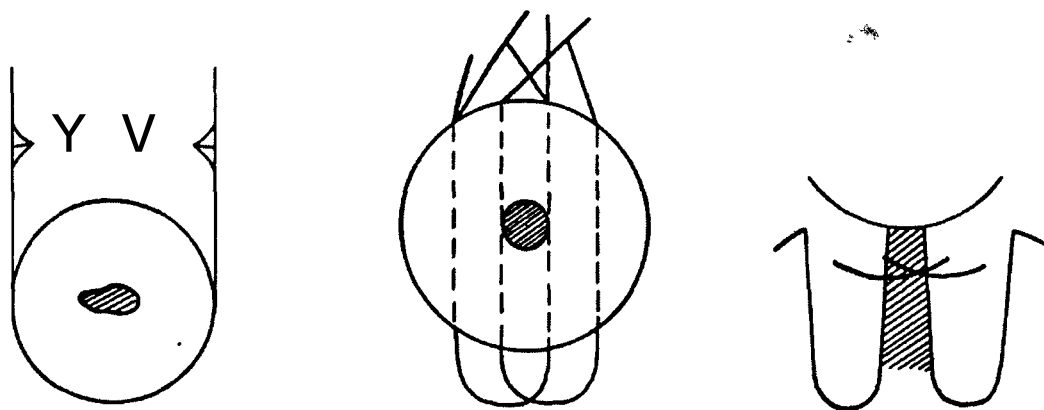


Рис. 57. Двойной П-образный шов на шейку матки по методу Любимовой А.И. — Мамедалиевой Н.М.

зистой оболочки переднего слоя влагалища на шейку матки, отступя 0,5 см от средней линии справа, шейку матки прокалывают иглой с лавсановой нитью через всю толщу, производя **выкол** в заднем своде. Затем конец нити переводят в боковой свод слева, иглой прокалывают слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с **выколом** в переднем своде на уровне первого вкола. Концы нити берутся на зажим. Вторую лавсановую нить проводят также через всю толщу шейки матки, делая вкол на 0,5 см слева от средней линии. Конец второй лавсановой нити переводят в боковой свод справа, затем прокалывают слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с **выколом** в переднем своде. Концы нити затягивают и завязывают тремя узлами в переднем своде. Во влагалище на 2—3 часа вводится тампон.

5. Сужение канала шейки матки путем создания мышечной **дупликатуры** по боковым стенкам шейки матки (модификация Орехова Л.Г. и Карахановой Г.В. метода Терьяна (1995)). После соответствующей обработки шейку матки обнажают в зеркалах, переднюю и заднюю губы захватывают щипцами Мюзо и подтягивают шейку кпереди и книзу. На 3-х и 9-ти часах слизистую оболочку влагалищной порции шейки матки продольным разрезом рассекают до сводов (на 2 см) и **отсепаровывают** в стороны на 0,5 см. Из мышечной ткани с обеих сторон путем наложения 3—4 **кетгутовых** швов создают **дупликацию** (без иссечения тканей). С этой целью иглу проводят ближе к краю отсепарованной слизистой оболочки с захватом достаточной части мышечного слоя вбок и вглубь. **Выкол** иглы производят, несколько не доходя до средней линии. Той же иглой с нитью осуществляют подобный захват мышечной ткани на другой половине от средней линии. При завязывании нити захваченные в глубине мышечные ткани **выпячиваются**, создают дупликацию, которая способствует сужению просвета канала шейки матки. Слизистую оболочку ушивают отдельными **кетгутовыми** швами. Для оценки эффективности дупликатуры в момент наложения и завязывания швов в канал шейки матки вводят расширитель Гегара №5. При успешном выполнении операции стенки канала шейки матки достаточно плотно охватывают расширитель.

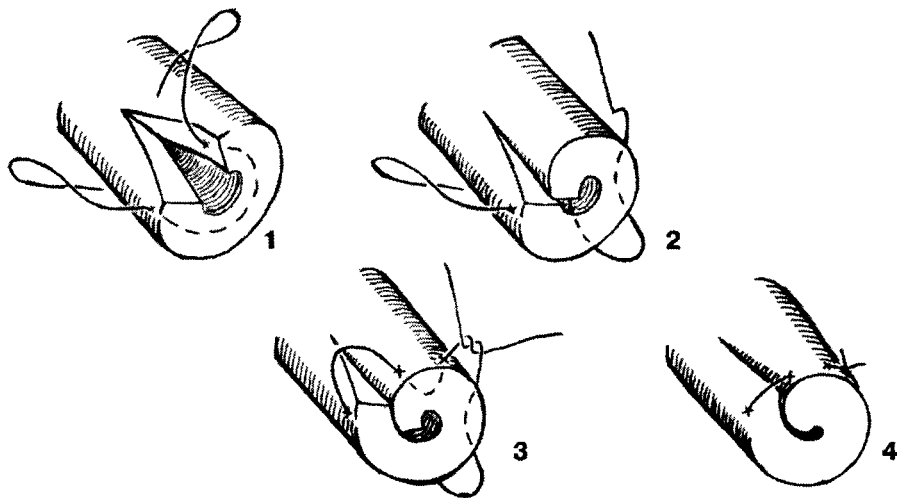


Рис. 58. Зашивание шейки матки по методу Сидельниковой В.М. и соавт., 1988.

6. Лечение истмико-цервикальной недостаточности при грубых разрывах шейки матки с одной или двух сторон (метод лечения, предложенный Сидельниковой В.М. и соавт., 1988) (Авторское свидетельство №1438734).

При боковом (или боковых) разрыве шейки матки целесообразно создать дубликатуру разорванной части шейки матки.

Первый кисетный шов наложить по методу MacDonald, начиная кисет чуть выше разрыва шейки матки. Затем второй шов (рис. 58) проводится следующим образом: ниже первого циркулярного шва на 1,5 см, через толщу стенки шейки матки от одного края разрыва до другого циркулярно по сферической окружности проводится нить. Один конец нити вкалывается внутри шейки матки в заднюю губу и, подхватив боковую стенку шейки матки, **выкол** делают в переднем своде закручивая как улитку разорванную переднюю губу шейки матки. Второй частью нити прокалывают боковую стенку шейки матки, выводят в передней свод. Нити связываются.

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

1. Наиболее широкое распространение получил метод Czendi B. (1961). Шейку матки обнажают в зеркалах. С помощью мягких кишечных зажимов фиксируют переднюю губу шейки матки и вокруг наружного зева иссекают слизистую оболочку шириной 0,5 см. Затем фиксируют заднюю губу и в области наружного зева иссекают слизистую оболочку шириной 0,5 см. После этого переднюю и заднюю губу шейки матки сшивают между собой отдельными **кетгут**овыми или шелковыми швами. Во влагалище на 2—3 ч вводят тампон.

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

2. Метод BadenW. и соавт. (1960): после обнажения шейки матки в зеркалах в области передней и задней губ иссекают лоскут шириной 1—1,5 см. Переднюю и заднюю губы шейки матки сшивают в передне-заднем направлении отдельными швами. Образовавшийся «мостик» препятствует пролабированию плодного пузыря. По бокам имеются отверстия для оттока содержимого канала шейки матки.

Ведение послеоперационного периода при ИЦН без пролабирования плодного пузыря. При операции на шейке матки по методам Макдоналда, Любимовой, наложении П-образных швов на шейку матки, сужении канала по методу Орехова и Карахановой разрешается вставать и ходить сразу после операции. В течение первых 2—3 суток с профилактической целью назначают спазмолитические средства: свечи с папаверином, но-шпа по 0.04 г 3 раза в день, магне-В6. В случае повышенной возбудимости матки целесообразно применить р-миметики (гинипрал, сальгим, партусистен или бриканил) по 2,5 мг (1/2 таблетки) или 1,25 мг (1/4 часть таблетки) 4 раза в сутки в течение 10—12 дней. В этом сроке беременности матка не всегда отвечает на β -миметики. При повышении тонуса матки во II триместре целесообразнее использовать индометацин в таблетках по 25 мг 4 раза в день, или в свечах по 100 мг 1 раз в день 5—6 дней. С профилактической целью можно рекомендовать проведение иглорефлексотерапии, электрофореза магния синусоидальным модулированным током.

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

Антибактериальную терапию назначают при обширной эрозии и появлении палочкоядерного сдвига в формуле крови с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Необходимо учитывать возможность неблагоприятного действия лекарственных средств на плод. В такой ситуации препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины, которые находят наиболее широкое применение в акушерской практике. Однако можно использовать также цефалоспорины и гентамицин, вильпрафен. Наиболее часто больным вводят ампициллин в дозе 2,0 г в сутки в течение 5—7 дней. Одновременно назначают нистатин по 500 000 ЕД 4 раза в сутки. При неосложненном течении послеоперационного периода беременная через 5—7 дней после операции может быть выписана под амбулаторное наблюдение. В амбулаторных условиях осмотр шейки матки производят каждые 2 нед. Лавсановые швы снимают в 37—38 нед беременности. После снятия швов на шейке определяется плотное фиброзное кольцо.

При операции по методу Czendi или его модификации беременной разрешают вставать на 2—3 сутки после операции. Обработку влагалища и шейки матки 3% раствором перекиси водорода, раствором фурациллина (1:5000), бороглициерином или цигеролом, диоксидином, мирамистином, пливосептом в первые 4—5 дней производят ежедневно, затем через день или в зависимости от состояния шейки матки. Кетгутовые швы отторгаются через 9 дней. Шелковые и лавсановые швы снимают на 9-е сутки. В области наружного зева при эффективной операции определяется рубец.

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

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

В связи с тем, что при пролабировании плодного пузыря создаются благоприятные условия для инфицирования его нижнего полюса, всем беременным проводят антибактериальную терапию. Антибиотик выбирают с учетом чувствительности к нему выделенных бактерий. При микробиологическом исследовании в момент пролабирования плодного пузыря чаще всего обнаруживаются ассоциации 2—3 видов микроорганизмов: эшерихий и энтерококка, микоплазм и стрептококка группы А или В, микоплазм, **клебсиелл** и энтерококков.

В качестве антибактериальных средств чаще всего назначают ампициллин в дозе 2,0 г в сутки в течение 5—7 дней. Возможно использование цефалоспоринов III поколения, вильпрафен. Одновременно проводится профилактика активации вирусной инфекции: иммуноглобулин, виферон, имунофан. Арсенал антибактериальных средств при беременности ограничен вследствие неблагоприятного влияния некоторых из них на плод. Следует отметить, что антибактериальная терапия часто дает кратковременный эффект. При повторных исследованиях нередко наблюдается смена **одних условно-патогенных** видов бактерий другими. По-видимому, в **условиях** длительной госпитализации на фоне сниженного иммунологического статуса создаются условия, благоприятные для селекции госпитальных штаммов микроорганизмов. Элиминация одних видов микроорганизмов с помощью лекарственных средств создает условия для заселения биотопа не обычной условно-патогенной флорой, а устойчивыми к применяемым препаратам госпитальными штаммами условно-патогенных микроорганизмов. Одновременно с антимикробными средствами следует использовать иммуноглобулин в дозе 25,0 мл внутривенно капельно №3 через день. При снижении уровня IgA могут быть аллергические реакции на иммуноглобулин. Для снижения аллергических реакций можно использовать иммуноглобулины, такие как Октагам в дозе 2,5 г 2 раза с интервалом в 2 дня. Для профилактики осложнений назначают обильное питье (чай, соки, минеральное питье). Перед введением иммуноглобулина целесообразно ввести **антигистаминные** средства. Для нормализации иммунитета целесообразно применение **имунофана** по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в день 10 дней.

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

ние проводят в течение 10—12 дней, одновременно назначают изоптин по 0,04 г 3—4 раза в день. По окончании токолитической терапии или при необходимости уменьшения дозы и длительности применения β -миметиков проводят электрофорез магния, лечение спазмолитиками. При повышении тонуса матки целесообразно провести лечение индометацином в таблетках или свечах. Больные с этой патологией должны находиться в стационаре в течение 1—1,5 мес в зависимости от течения беременности и возможных осложнений. В дальнейшем осуществляют амбулаторное наблюдение за течением беременности: каждые 2 нед производят осмотр шейки матки в зеркалах. Швы снимают в 37—38 нед беременности.

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

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

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

В последние годы описаны нехирургические методы коррекции. С этой целью применяют различные пессарии. Можно использовать кольцо Гольджи.

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

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

В связи с тем, что часто трудно провести грань между функциональной и органической ИЦН, а также в связи с тем, что эта патология встречается у больных с гиперандрогенией, при которой уровень прогестерона высокий, мы не применяем для лечения ИЦН большие дозы прогестерона, кроме того необходимо

учитывать возможность неблагоприятного вирулизирующего действия на плод больших доз прогестерона.

Таким образом, своевременная диагностика ИЦН и рациональная этиотропная терапия с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств, направленных на снятие симптомов угрозы прерывания, способствуют пролонгированию беременности и благоприятным перинатальным исходам.

Тактика ведения беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом

В процессе I триместра, наиболее важного периода для аутоиммунной патологии, контроль гемостаза проводим каждые 2 недели. Со 2-го дня после овуляции в цикле зачатия пациентка получает 1 т (5 мг) преднизолона или метипреда. Витамины для беременных или метаболические комплексы, фолиевую кислоту и при необходимости подключаем антиагреганты и/или антикоагулянты. Из антиагрегантов в I триместре предпочтительнее использовать курантил N в дозе 25 мг 3 раза в день. При появлении признаков гиперкоагуляции или РКМФ к лечению добавляем гепарин по 5 000 ЕД 3 раза подкожно или НМГ фраксипарин 0,3 мл подкожно 1 раз в сутки или фрагмин 0,2 мл (2,500 МЕ) 2 раза подкожно до нормализации параметров гемостаза.

Альтернативным вариантом антикоагулянтной и антиагрегантной терапии является использование реополиглюкина 400,0 и 10 000 ЕД гепарина внутривенно капельно через день — 2—3 капельницы. Этот вариант терапии можно использовать практически в течение всей беременности, чтобы избежать длительного приема сочетания глюкокортикоидов и гепарина.

На основании собственного большого опыта и хороших клинических результатов в лечении этой категории больных следует остановиться на некоторых дискуссионных вопросах терапии АФС при беременности.

Мы не используем в нашей практике монотерапию каким-либо одним препаратом, стараемся воздействовать на все звенья патогенеза этого заболевания. Конечно, если использовать только преднизолон, то достичь успеха можно, назначая только большие дозы. Но тем не менее, методом выбора лечения системной красной волчанки и других аутоиммунных состояний остается преднизолон. По нашим данным, в первой группе больных, наблюдаемых нами совместно с профессором Аликберовой З.С. (НИИ ревматологии), у 13% была выявлена СКВ по лабораторным критериям и еще у 11% спустя 6 месяцев и 1,5 года после родов. Поэтому мы полагаем, что снижение дозы до 5—10 мг не может полностью подавить аутоиммунный процесс и требует подключения терапии по нормализации гемостаза.

Монотерапия нефракционированным гепарином или даже в сочетании с аспирином не дает такого терапевтического успеха, как бы нам хотелось. Монотерапия НМГ (фраксипарин, фрагмин) предпочтительнее, чем гепарин, но стоимость 10 ампул фраксипарина сегодня от 800 до 1200 рублей — это только 10 дней беременности, а таких дней 259, а если нужно по 2 ампулы в день? Кроме того, во всех исследованиях, где использовалась монотерапия НМГ, частота ток-сикоза второй половины беременности и задержки внутриутробного развития,

требующих преждевременного родоразрешения выше, чем в нашей клинике. Так, по данным Shehota Н. и соавт. (2001), где основной вид терапии АФС аспирин и НМГ частота преэклампсии 18%, задержка внутриутробного развития 31% и преждевременные роды 43%, перинатальная смертность 7%. Поданным Ганевской М.Г. и Макацария А.Д. (2002), в группе женщин с АФС, получавших с I триместра НМГ в виде монотерапии, частота преждевременных родов — 7,6%, гипотрофия плода — 7,6% и токсикоз второй половины — 19,2%, а при лечении НМГ со II триместра частота преждевременных родов составила 17,3%, гипотрофия плода — 7,6%, токсикоз второй половины беременности легкой и средней тяжести — 27,6%, причем тяжелая форма токсикоза была довольно часто и составила 19,2%. Несмотря на осложнения, беременность завершилась благополучно у 98,8% женщин, правда группа больных всего 26 наблюдений.

По данным Ginsberg J. и соавт. (1989), частота осложнений для плода при разных режимах антикоагулянтной терапии различна. Так, при использовании варфарина с гепарином или без него потеря беременности составила 33,6%, пороки плода 6,4% из серии 762 наблюдений; гепарин в процессе всей беременности с 6 недель — пороков развития не выявлено, частота потери беременности составила 26,5% из 230 наблюдений.

Еще один дискуссионный вопрос о применении иммуноглобулина в лечении беременных с АФС. Все пациентки с АФС имеют хроническую вирусную инфекцию. В связи с особенностями течения беременности, применением глюкокортикоидов даже в минимальных дозах возможна реактивация вирусной инфекции. Поэтому во время беременности мы рекомендуем проведение 3-х курсов профилактической терапии, которая состоит из внутривенного введения иммуноглобулина в дозе 25 мл (1,25г) через день всего 3 дозы, одновременно назначая свечи с вифероном. Малые дозы иммуноглобулина не подавляют собственную продукцию иммуноглобулинов, а стимулируют защитные силы организма.

Повторно введение иммуноглобулина проводят в 24 недели беременности и перед родами. Это одна сторона вопроса — введение иммуноглобулина для профилактики активации вирусной инфекции.

Есть еще вторая сторона, использование больших доз иммуноглобулина для подавления продукции аутоантител.

Имеются данные о том, что большие дозы иммуноглобулина подавляют продукцию аутоантител и можно использовать этот метод вместо глюкокортикоидной терапии. Существует целая серия работ об эффективности использования иммуноглобулина. Так, по данным Spinnato J. и соавт. (1995), Clark A.L. и соавт. (1999), сочетание применения малых доз аспирина, гепарина и внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/1 кг веса в течение 2-х дней каждого месяца беременности до 36 недель, дало очень хорошие результаты — все пациентки благополучно завершили беременность. Введение иммуноглобулина начинали до 12 недель беременности, причем в эти группы были включены пациентки, у которых была та же терапия без иммуноглобулина в предшествующие беременности, которые завершились неблагоприятно для плода. Тем не менее, есть много противников терапии иммуноглобулином и основные положения их состоят в том, что:

- иммуноглобулин очень дорогой препарат, необходимо использовать большие дозы, а стоимость лечения составляет от 7000 до 14000 дол. ларов США;

- есть возможность передачи каких-либо вирусов, если не качественно приготовлен иммуноглобулин;
- есть осложнения от введения иммуноглобулина в виде головной боли, тошноты, гипотензии;
- применение иммуноглобулина не намного улучшает результат лечения гепарином и аспирином (Clarke D.A., Daya S., 1998; Thornton C. и соавт., 1993; Hill J., 1999).

Несмотря на возражения, интерес к терапии иммуноглобулином чрезвычайно высок. Только чрезмерная дороговизна этого препарата для наших пациентов и невозможность использования иммуноглобулина отечественного производства в больших дозах из-за возможных анафилактических осложнений ограничивает использование этого чрезвычайно эффективного метода терапии.

При введении иммуноглобулина могут быть осложнения в виде аллергических реакций, головной боли, нередко незначительные явления острого респираторного заболевания. Для профилактики этих осложнений необходимо сделать анализ общих уровней иммуноглобулинов в крови класса IgG, IgM и IgA. При низком уровне IgA вводить иммуноглобулин опасно из-за возможных анафилактических реакций. Можно рекомендовать введение антигистаминных средств до и после введения иммуноглобулинов, назначить обильное питье, чай, кофе, соки, при явлениях ОРЗ — жаропонижающие средства. Как правило, все осложнения проходят через день-два.

Неотъемлемой частью ведения беременности у пациенток с АФС является профилактика плацентарной недостаточности.

Состояние фетоплацентарной системы при АФС

Патогенетическое действие АФА связано с тромбозами в сосудах плаценты с образованием инфарктов в плаценте и нарушением микроциркуляции крови. Следствием этих нарушений является развитие плацентарной недостаточности (ПН). Поданным ультразвукового исследования, ПН диагностируется тогда, когда появляются признаки гипотрофии плода. Однако внимательное исследование плаценты позволяет выявить наличие инфарктов, кист, истончение, уменьшение плаценты, явления плацентита и другие изменения, которые свидетельствуют о нарушении нормального функционирования плаценты.

Данные кардиотокографии также информативны в оценке состояния плода у пациенток с АФС. У 70% беременных, несмотря на проводимую терапию, выявляется та или иная степень хронической гипоксии плода. Однако данные КТГ информативны лишь после 34 нед беременности.

Большую прогностическую значимость в оценке состояния плода имеет ультразвуковая доплерометрия плодово-плацентарного кровотока.

УЗ доплерометрия в различных бассейнах фетоплацентарной системы является ценным диагностическим методом оценки состояния плода, может служить критерием эффективности проводимой терапии и являться одним из показателей, определяющих сроки и способы родоразрешения (Jacobson S.L., et al., 1990; Стрижаков и соавт., 1990). Исследование проводится с 16—20 нед с промежутками 3—4 недели до родоразрешения. При ухудшении показателей гемо-

стазиограммы доплерометрию производят еженедельно для оценки эффективности проводимой терапии.

Проведенные исследования доплерометрии кровотока в артерии пуповины в динамике при невынашивании беременности показали, что «нулевой» и «отрицательный» кровоток в любом гестационном сроке являются крайне неблагоприятными признаками в оценке состояния плода, проводимая терапия эффекта не дает, что соответствует литературным данным. В таких случаях, если позволяет срок беременности, необходимо срочное родоразрешение. Несоответствие показателей кровотока гестационному сроку (как «опережение», так и «отставание») является также неблагоприятными признаками, требующими более интенсивной терапии по нормализации кровотока, улучшению функции плаценты и борьбе с хронической гипоксией плода. «Опережение» считается существенным при разнице в 8 и более недель.

Таким образом, доплерометрия плодово-плацентарного кровотока, проводимая в динамике беременности, позволяет оценить эффективность проводимой терапии и более точно определить сроки родоразрешения.

Профилактика и лечение ПН у пациенток с АФС должны проводиться с I триместра беременности. В комплекс профилактических мероприятий, помимо антиагрегантной и, при необходимости, антикоагулянтной терапии, входят курсы метаболической терапии, проводимой регулярно в процессе всей беременности с двухнедельными перерывами.

Для лечения плацентарной недостаточности у пациенток с АФС целесообразно использование таких средств как внутривенное введение **актовегина** в дозе 5 мл в 250,0 мл физиологического раствора хлорида натрия (курс — 5 капельниц через день), чередуя с инстином в дозе 2,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора хлорида натрия, также 5 капельниц. Целесообразно применение эссенциале-форте внутривенно капельно или струйно медленно, или в капсулах, троксевазин внутривенно или в капсулах.

Лечение плацентарной недостаточности целесообразно осуществлять под контролем доплерометрии плодово-плацентарного кровотока, гемостазиограммы с целью оценки эффективности проводимой терапии, выбора оптимальных сроков родоразрешения и во избежании **ятрогенных** осложнений.

При плацентарной недостаточности и отсутствии эффекта от медикаментозной терапии целесообразно проведение плазмафереза.

Такая тактика ведения и терапия до и во время беременности позволяет нам без серьезных осложнений завершить беременность у **95—96,7%** женщин с привычной потерей беременности, обусловленной АФС. В хорошо контролируемых ситуациях мы не наблюдаем ни тяжелых и **среднетяжелых** форм токсикоза второй половины беременности, ни существенной задержки развития и хронической гипоксии плода.

Таким образом, сочетание нескольких разно направленных препаратов в минимальной, но эффективной дозе позволяет получить лучший эффект с меньшими **ятрогенными** осложнениями.

В последние годы появились сообщения об использовании для лечения пациенток с АФС рыбьего жира в капсулах в дозировке, эквивалентной 5,1 г эйкозапентеновой кислоты (ЭПК) и декозагексоеновой кислоты (ДГК) при соотношении 1:1,5. ЭПК и ДГК являются ненасыщенными жирными кислотами, получаемыми из морского планктона. Они способны конкурентно подавлять насыщение и удлине-

242

ние α -цепи предшественника арахидоновой кислоты — минолеата. Благодаря своей способности ингибировать образование тромбксана A_2 и агрегацию тромбоцитов, эти кислоты обладают противотромботической активностью.

Небольшой опыт использования не позволяет нам оценить профилактическую значимость этого метода терапии.

Чрезвычайно важно при ведении пациенток с АФС получить не только живого, но и здорового ребенка, так как без проведения терапии погибает практически 90% и более беременностей: 91%, по данным Scott J. и соавт. (1987), по данным Brauch D. и соавт. (1991), — 57% самопроизвольные выкидыши и 33% внутриутробная смерть плода, и только 10% рождается живыми. Поэтому важным аспектом является оценка течения периода новорожденное™ детей у матерей с АФС.

Проведенное в НЦ АГиП РАМН в отделении новорожденных исследование О.Е. Бондарь (2000) показало, что у матерей с АФС при использовании современных лечебных и диагностических технологий в условиях перинатального Центра 90,8% детей рождаются доношенными и не имеют грубых нарушений в функционировании жизненноважных органов и систем. Выявленные отклонения в течение раннего неонатального периода расцениваются, как напряжение адаптационных механизмов, обусловленное особенностями внутриутробного периода развития, что позволяет отнести этих детей к категории повышенного риска по срыву адаптации. Особенности эндокринного статуса в виде гипокортизолемии при рождении (46%) и тиреоидной недостаточности (24%) носят транзиторный характер, как правило, не требуют проведения заместительной гормональной терапии и исчезают в течение первого месяца жизни. Изменения в иммунном статусе, такие как повышение в крови содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), В-лимфоцитов (CD19+), доли клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (CD11 p+), повышение уровня сывороточного интерферона при сниженной интерферонпродуцирующей активности клеток, носят компенсаторно-приспособительный характер и свидетельствуют о напряженном состоянии иммунной системы в период ранней неонатальной адаптации, что согласуется со склонностью к развитию инфекционно-воспалительной патологии.

У новорожденных, родившихся у матерей с АФС, целесообразно проведение контрольных исследований по оценке системы гипофиз-щитовидная железа-надпочечники при осложненном течении периода ранней неонатальной адаптации для своевременной корректирующей терапии. Выявленные в период новорожденное™ изменения в иммунном статусе позволяют рекомендовать диспансерное наблюдение за этими детьми для своевременной профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний.

Профилактика тромбоэмболических осложнений после родов

Послеродовой период является наиболее опасным для состояния здоровья родильницы с АФС, так как более часто, чем при беременности, наблюдаются тромбоэмболические осложнения. В нашей практике мы имели все случаи тромбофилических осложнений в послеродовом периоде. Две пациентки были родоразрешены не в нашей клинике и погибли от тромбоэмболии на 20 и 29 сутки после благополучного родоразрешения при отсутствии гемостазиологического

контроля после родов. В 1-е сутки после родов обычно развивается выраженная гиперкоагуляция, что связано с компенсаторной **реакцией**, направленной на предотвращение кровотечения. Показатели **тромбоэластограммы** примерно таковы: $r + k = 10,0 \pm 0,2$ мм, $Ma = 48,4 \pm 0,3$ мм, ИТП = $27,0 \pm 0,2$ у.е. На 2-е сутки у 80% родильниц, как после родов через естественные родовые пути, так и после операции кесарева сечения, происходит снижение коагуляционного потенциала крови: $r + k = 15,5 \pm 0,3$ мм, $Ma = 51,0 \pm 0,8$ мм, ИТП = $11,6 \pm 1,5$ у.е. На 3-и сутки после родов через естественные родовые пути показатели тромбоэластограммы могут не отличаться от таковых у здоровых родильниц. В то же время, у родильниц с АФС, перенесших операцию кесарева сечения отмечается выраженная гиперкоагуляция: $r + k = 7,2 \pm 0,1$, $Ma = 60,0 \pm 0,5$, ИТП = $48,7 \pm 0,43$ у.е. На 6—7-е сутки у родильниц с АФС после самопроизвольных родов показатели **гемостазиограммы** соответствовали таковым у здоровых родильниц и не отличались от показателей у здоровых небеременных и сохранялись нормальными и в дальнейшем. В то же время, у родильниц с АФС, перенесших операцию кесарева сечения, остается выраженная гиперкоагуляция и сохраняется до 12—14-х суток, что требует использования наряду с антиагрегантами малых доз гепарина и кортикостероидов.

Таким образом, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений необходимо продолжать прием преднизолона в течение двух недель в дозе 5—10 мг. Оценка системы гемостаза производится на 3—5 сутки после родов. При выраженной гиперкоагуляции целесообразно провести короткий курс гепаринотерапии в дозе 10 тыс или 20 тыс ЕД в сутки подкожно в течение 10—12 дней (фраксипарин, фрагмин предпочтительнее) и назначить аспирин по 100 мг в течение месяца.

Необходимо рекомендовать родильнице диету с ограничением продуктов, повышающих свертывающий потенциал крови, и исследование гемостаза один раз в полгода.

При появлении болей в суставах, лихорадки, протеинурии и других симптомов аутоиммунных заболеваний следует рекомендовать обследование у специалистов-ревматологов, так как нередко субклинические аутоиммунные нарушения предшествуют манифестным формам аутоиммунных заболеваний.

«Катастрофический» АФС

В настоящее время наряду с привычным и вторичным АФС выделяют клинические и серологические варианты АФС (Asherman R.A., 1997).

А. «Катастрофический» АФС.

Б. Другие микроангиопатические синдромы:

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- гемолитикоуремический синдром;
- HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов, **тромбоцитопения**)

В. Синдром гипотромбинемии;

Д. Диссеминированная **внутрисосудистая** коагуляция;

Г. АФС в сочетании с васкулитом.

«Катастрофический» АФС термин, предложенный Asherman R.A. в 1992 г., ранее известный как «опустошающая невоспалительная васкулопатия» (Ingram S. и соавт., 1987), характеризуется развитием полиорганной недостаточности

вследствие рецидивирующих тромбозов в различных органах в течение короткого периода времени.

Сочетание этого синдрома с развитием ДВС ухудшает прогноз. Генез «катастрофического» АФС более сложен по сравнению с тем, что имеет место при АФС. Полагают, что в его развитии принимают участие различные клеточные медиаторы (цитокины) ответственные за «взрыв» клинически проявившегося воспалительного ответа с развитием полиорганной недостаточности.

Клинические особенности «катастрофического» АФС (по R.A. Asherman, 1992)

Признак	Характеристика
Пол	70% женщины
Возраст	Любой, включая детей; средний возраст $29,7 \pm 11,9$ (90% в возрасте до 45 лет)
Основное заболевание	СКВ (обычно неактивная) или волчаночноподобный синдром, ПАФС
Провоцирующие факторы	Инфекции (чаще респираторные), лекарства (отмена не прямых антикоагулянтов), беременность, связь с активностью СКВ не прослеживается
Основные клинические проявления: Поражение кожи (45%)	Сетчатое ливедо, акроцианоз, дигитальная гангрена или ишемические изъязвления кончиков пальцев
Сердечно-сосудистая система (63%)	Артериальная гипертензия (часто, злокачественная), тахикардия, депрессия сегмента ST, инфаркт миокарда
Легкие (55%)	Одышка, «шоковое» легкое, тромбоэмболия легочной артерии
Поражение ЦНС (63%)	Спутанность сознания, неадекватное поведение, эпилептиформные припадки, гемипарез, множественный мононевроит
Поражение почек (63%)	Микрогематурия, протеинурия, быстро прогрессирующая почечная недостаточность
Признаки ишемии других органов	Инфаркт печени, надпочечниковая недостаточность, инфаркт и ишемические язвы в кишечнике
Лабораторные нарушения: Тромбоцитопения АФА (100%)	Как правило, высокий титр IgG aКЛ, BA(10из11)
а-н ДНК (54%)	
Другие:	Увеличение СОЭ, лейкоцитоз

За много лет работы мы наблюдали только одну пациентку с «катастрофическим» АФС. В связи с тяжестью этого синдрома и сложным дифференциальным диагнозом приводим историю болезни.

Больная **З.**, 22 лет, поступила в НЦ Агип РАМН с диагнозом — Беременность 28 недель. Хронический ДВС. Плацентарная недостаточность. Маловодие. Задержка внутриутробного развития плода. Анемия.

Жалобы на боли в правой половине живота. В анамнезе: 1-я беременность в 18 лет. В 16 недель беременности появились боли в низу живота справа, высокая температура. Был поставлен диагноз острого аппендицита, больная прооперирована. Проведена аппендэктомия, но диагноз не был подтвержден. В 22—23 недели была родоразрешена в связи с внутриутробной гибелью плода. Вторая беременность в 20 лет. В 24 недели беременности, лихорадка, боли в области почек, повышение АД до 150/110 мм рт.ст. Проводилась интенсивная терапия, в связи с подозрением на заболевание почек, но в 34 недели произошла внутриутробная гибель плода, и пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути (ребенок с явлениями задержки внутриутробного развития). Принимая во внимание лихорадку, боли, повышение АД, врачи направили после родов на обследование в НИИ Ревматологии. В 1998 г. на основании обследования был поставлен диагноз антифосфолипидного синдрома — выявлен ВА, антикардиолипиновые антитела, антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилхолину. Пациентке были даны рекомендации, которые она не выполняла. Третья беременность — настоящая протекала с явлениями угрозы прерывания. В 20 недель появились боли в правом подреберье, постепенно усиливающиеся до нестерпимых болей, ничем не купирующиеся. При поступлении: общее состояние средней тяжести, в сознании. АД 130/90, тахикардия, бледность кожных покровов. Печень увеличена — выступает из под реберной дуги на 10 см, увеличена селезенка. Матка при сроке гестации 28 недель соответствует 25—26 неделям, возбудима при пальпации.

При обследовании обнаружены следующие данные:

1. ВИЧ, RW, HbsAg, HCV — отрицательные
2. Анализ крови: Hb-114 г/л; СОЭ-30 мм/час; L-15,3; Э-5; П-13; С-69; Л-11; М-1; тромбоциты — 243 000 клеток/л
3. Гемостазиограмма — ТЭГ r+k = 15+7122

$$t_{a_{ИПТ}} = 52_{15,3 \text{ у.е.}}$$

ВА — резко положительная

4. Антитела к кардиолипину

	IgM	IgG
	сл. +	сл. +
фосфатидилсерину	+	резко +
фосфатидилэтаноламину	резко +	резко +
фосфатидилхолину	резко +	резко +

5. Биохимический анализ крови: ЩФ. — 307 ЕД/л; АСАТ — 22 ЕД/л; АЛАТ-237 ЕД/л; ЛДГ — 477 ЕД/л; г-ГТП — 151 ЕД/л; билирубин общий — 18,2 мкмоль/л; билирубин прямой — 1,1 мкмоль/л; общий белок — 66 г/л; железо — 8,7 мкмоль/л; альбумин — 25 г/л.

6. Общий анализ мочи: белок 0,1 г/л; L-0-1 в поле зрения; Э-нет; соли — ураты.

7. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 8750; эритроциты — 58750; реакция — кислая.

8. Посев мочи — бактериурии нет.

9. Бакпосев из «С» — роста микроорганизмов нет.

10. Маркер гепатита HBsAg — отрицательный; HBcAd — отрицательный; анти HCV — отрицательный; анти HAV — отрицательный.

11. УЗИ матки: один плод в тазовом предлежании, размеры плода соответствуют сроку беременности 26—27 недель, по окружности живота 25—26 недель. СБ(+). Плацента на передней и левой боковой стенке, толщина плаценты 3,7 см с признаками отека. Предлежащая часть низко, **маловодие**. Однократное обвитие пуповиной вокруг шеи плода.

12. Допплерометрия — **фетоплацентарный** кровоток резко снижен (отрицательный); **маточно-плацентарный** кровоток в пределах нормы.

13. УЗИ органов брюшной полости: печень несколько увеличена, **структура** ее диффузно изменена. Перипортальное поле усилено, в желчных протоках определяются пузырьки газа. Холонгит. Желчный пузырь спавшийся, стенки утолщены. Поджелудочная железа — без особенностей. Обе почки расположены в типичном месте, по размерам и структуре — без особенностей. Селезенка увеличена в размерах, сосудистая сеть усилена.

14. МР — томографическое исследование органов малого таза: на серии МР-томограмм органов брюшной полости в различной степени взвешивания отмечается увеличение паренхиматозных органов. Печень имеет размеры 20x11x27 см. Структура ее неоднородна, с участками измененного МР-сигнала, имеющими гиперинтенсивный сигнал на T_2 -**взвешенных** и гипоинтенсивный сигнал на T_1 -**взвешенных изображениях**, с нечеткими контурами, располагающимися по ходу крупных сосудов. **Внутрипеченочные** сосуды, левая и правая ветви v. Portal расширены. Селезенка размерами 15x6x14 см, структура ее однородна. Поджелудочная железа без патологических изменений. Почки **обычно** расположены, размерами: левая — 12x5,5x5 см; правая 12,8x5,6x5,8 см. Надпочечники хорошо визуализируются, форма и размеры в пределах нормы. Заключение: гепатоспленомегалия, **МР-картина** очагового поражения **печени**, вероятно ишемического характера.

На основании анамнеза клинических данных и лабораторного обследования был уточнен диагноз: беременность 28 недель. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Тромбоз сосудов печени, селезенки. Посттромботические инфаркты печени. Хронический ДВС. Плацентарная недостаточность. Гипотрофия II—III степени. Нефропатия \ степени. Привычное невынашивание. Хронический пиелонефрит. Сенсибилизация по АВО.

В связи с выраженными изменениями ферментов печени проводился дифференциальный диагноз с HELLP-синдромом, ДВС-синдромом и тромбоцитопенической пурпурой.

Дифференциальная диагностика HELLP-синдрома и данного наблюдения

Симптомы	HELLP-синдром	Пациентка 3.
Гемолизины	+	—
Повышение ферментов печени	+	+
Тромбоцитопения	+	+/-
Гипертензия	+	+
Отеки	+	+
Рвота, тошнота	+	—
Увеличение печени , боли в области печени	+	+
Инфаркты:		
— геморрагические, кровоизлияния,		
разрывы печени,	+	—
— ишемические	—	+

**Общая клиническая и лабораторная характеристика
«катастрофического» АФС, ДВС-синдрома и ТПП
(по R.A.Asherman, 1992)**

Признаки	КАФС	ДВС	ТПП
Пусковые факторы (инфекция, хирургические процедуры, лекарства)	+	+	+
Геморрагические нарушения	+	+/-	+
Гематологические нарушения (анемия)	+	+/-	+
тромбоцитопения	+/-	+	+
Коагуляционные тесты:			
Удлинение времени свертывания	-	+	-
Удлинение АЧТВ	+	+	-
Гипофибриногенемия		+	-
Продукты деградации фибриногена (ПДФ)		+	-
Повышение уровня фактора Виллебранда	+	?	+
Иммунологические тесты аФЛ	+	+/-	+/-
Иммунные комплексы	-	-	-
Криоглобулины	+/-	-	

Лечение: метипред **8—16** мг. Гепарин 15 000 ЕД в сутки подкожно, свежезамороженная плазма 200,0 в/в капельно. Реополиглюкин 400,0 в/в капельно №3. Ампициллин 1,04 раза в/м 5 дней. Инфузионная терапия: гемодез 400,0 в/в капельно №3, глюкозо-новокаиновая смесь в/в капельно №6; церукал 250,0 в/в капельно №6; инфезол — 400 в/в капельно №3; атенолол 50 мг в **сутки**, лизикс 20 мг при отеках; витамины, кокарбоксилаза.

Лечение проводилось в течение 2 недель. Состояние больной было **стабилизировано**, но состояние плода ухудшалось. По данным доплерометрии — отрицательный кровоток. В связи с незначительной стабилизацией состояния сделана попытка уменьшить дозу преднизолона, на что больная ответила резким ухудшением состояния, возрастанием уровня печеночных ферментов, усилением явлений нефропатии.

Через 2 недели после поступления пациентка была родоразрешена путем операции корпорального кесарева сечения. Извлечена живая, недоношенная гипотрофичная девочка, массой тела 872 г, длиной 32 см. Оценка состояния новорожденной по шкале Апгар на 1-й минуте 1 балл, на 5-й — 6 баллов. Кровопотеря — 800,0 мл.

Новорожденная девочка переведена в отделение реанимации новорожденных. Проводилась интенсивная **терапия**. через 2 недели переведена на 2-й этап выхаживания в НИИ Педиатрии. Сейчас ребенку 3 года, растет и развивается нормально.

Терапия после родоразрешения:

- инфузионная терапия: гемодез, глюкозо-новокаиновая **смесь**, 10% раствор альбумина, свежезамороженная плазма;
- преднизолон **120 мг/сутки** парентерально;
- антибиотики — кефзол **1,0** х 3 раза в/м, метрогил 100,0 мл 2 раза в/в капельно;
- фраксипарин 0,3 2 раза п/к;
- эссенциале в капсулах.

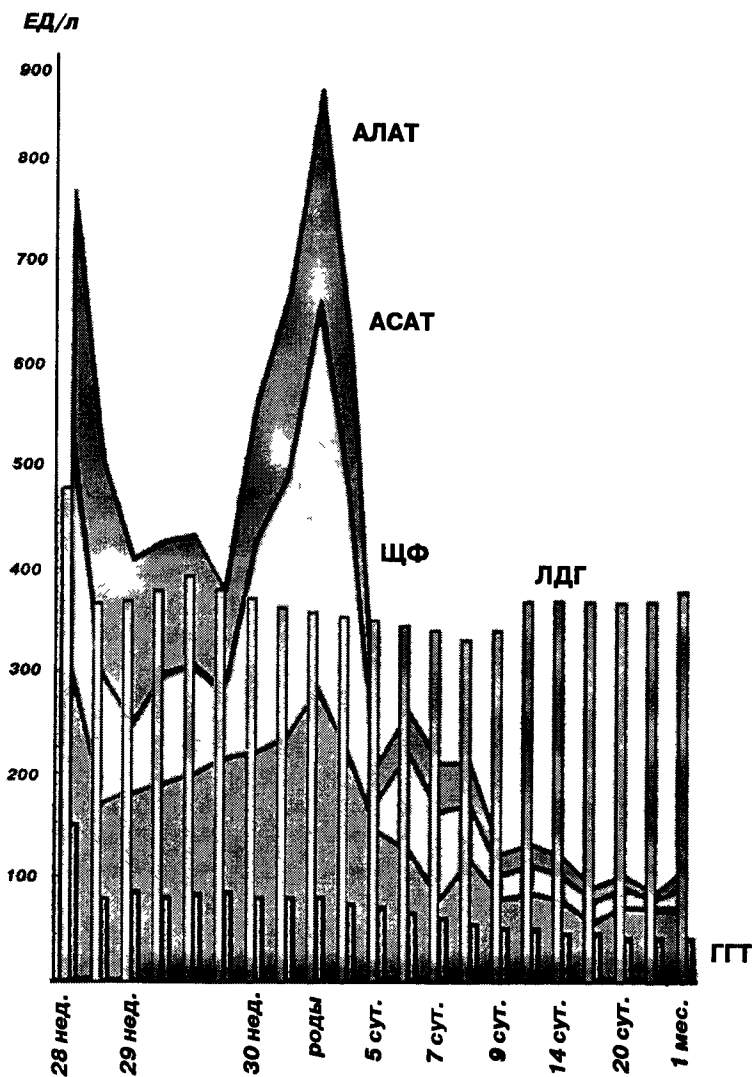


Рис. 59. Уровень ферментов в крови пациентки 3. (катастрофический АФС).

В связи со стабилизацией состояния больной, вновь сделана попытка снизить дозу преднизолона до 60 мг в сутки. Вновь резко ухудшилось состояние, появились сильные боли опоясывающего характера, поднялась температура до $39,0^{\circ}\text{C}$, дозу преднизолона увеличили до **180 мг/сутки** в/м. сменили антибиотики на **клофлан 1,0 x 2** раза в/м, нистатин, увеличили дозу гепарина по 5000 ЕД 3 раза п/к. Начали курс прерывистого плазмафереза, всего проведено 5 сеансов. Постепенно перевели пациентку на таблетированный **преднизолон** в дозе 20 мг в сутки. Пациентка получала гипотензивные средства: атенолол 50 мг 2 раза в день, капотен 20 мг в день. Постепенно состояние улучшилось. Нормализовались показатели ферментов печени (рис. 59), клинические анализы крови, **мочи**, показатели гемостаза (рис. 60). Стабилизировалось артериальное давление. Через месяц после родоразрешения пациентка была переведена в НИИ Ревматологии для обследования и лечения.

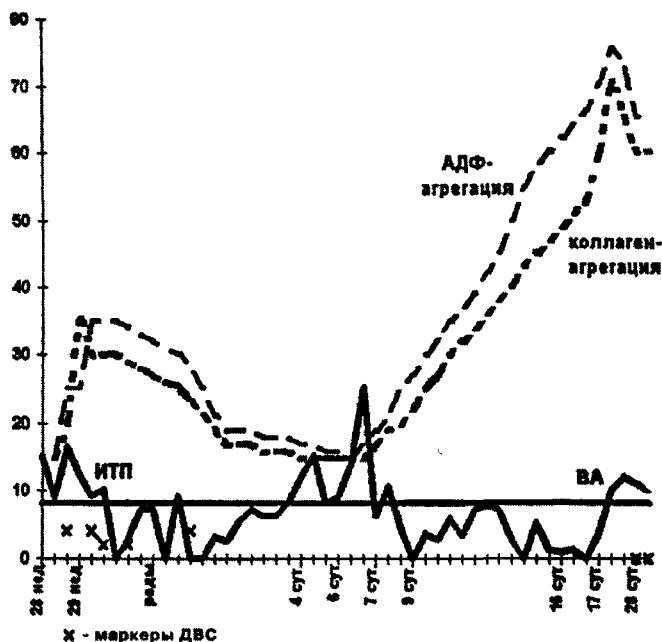


Рис. 60. Показатели системы гемостаза пациентки 3. (катастрофический АФС).

Больной продолжено снижение дозы преднизолона, через 5 месяцев после родов она получала 8 мг метипреда и терапию антиагрегантами — аспирин 100 мг.

Общее состояние стало стабильным. Печень выступала на 1,5 см из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Все лабораторные показатели в пределах нормы.

Анализируя данный клинический случай, можно сказать, что все беременности сопровождалась однотипной симптоматикой, проявляющейся болями в животе, лихорадкой. При первой беременности боли в животе были расценены как аппендицит, второй эпизод болей — заболевание почек. Только во время третьей беременности, когда у больной был верифицирован АФС, возникло предположение о связи абдоминальных болей с тромботическими осложнениями, получившими подтверждение современными методами исследования.

Ведение беременности при сенсибилизации к ХГЧ

Глюкокортикоидная терапия продолжается с наступлением беременности, и дозы корректируются в зависимости от конкретной клинической картины. Как правило, в сроки повышения уровней антител в 20—24, 33—34 недели беременности, целесообразно увеличить на 2,5—5 мг дозу преднизолона. Это обеспечивает снижение уровней тромбофилических осложнений.

Противотромботическая терапия направлена уже в I триместре на купирование гиперкоагуляции в плазменном звене гемостаза и хронического ДВС-синдрома. При этом длительное подкожное введение гепарина или НМГ (фраксипарина или фрагмина) более эффективно, чем внутривенное дробное введение гепарина. При этом, контроль гемостаза необходимо проводить нередко, еженедельно, в связи с большой вариабельностью показателей гемостаза. Остальные вопросы тактики ведения: профилактика активации вирусной инфекции, плацентарной недостаточности проводится аналогично тому, как это рекомендуется для пациенток с антифосфолипидным синдромом.

Чрезвычайно интересным является вопрос, как **изменяется уровень ХГЧ** при аутоенсибилизации к ХГЧ. Мы не нашли изменения уровня ХГЧ у большинства пациенток, этот уровень был в пределах нормативных колебаний. Чем же может быть объяснен этот феномен? С одной стороны известно, что периферические мононуклеары, естественные киллеры и моноциты наряду с клетками синцития могут продуцировать и секретировать ХГЧ (Alexander H. и соавт., 1998).

По нашим данным, установлена высокая активность лимфоцитарных клеток на уровне *d. basalis*. С другой стороны, нормальный уровень ХГЧ может быть объяснен резким возрастанием количества свободных симпластов, которые представляют собой отшнуровавшиеся **участки синцитиотрофобласта**, попадающие в межворсинчатое пространство, а затем в кровеносную систему легких **матери**, где на уровне мелких венул происходит их разрушение (Милованов А.П., 1999). В наших наблюдениях (Кирющенко П.А., 2001) при электронно-микроскопическом исследовании **симпласты** в большом количестве «отщеплялись» от поверхности синцитиотрофобласта. Кроме того, они содержали по **10—15** ядер, что в 2 раза больше, чем при физиологической беременности, и были окружены сетью микроворсинок.

Форма симпластов была необычно вытянутой, иногда колбовидной, в структуре симпластов обнаруживались сетчатые структуры, что крайне редко встречается при нормальной беременности. Перечисленные данные свидетельствуют о напряженном экспорте белков и гормонов беременности в кровоток **матери**, что позволяет рассматривать данные результаты как компенсаторную реакцию синцитиотрофобласта на связывание ХГЧ с антителами.

В послеродовом периоде тромбофилические осложнения при сенсибилизации к ХГЧ практически не наблюдаются, поэтому проводить контроль гемостаза не требуется. Постепенно снижаем **уровень глюкокортикоидов за 3—4 дня**, если доза была выше **10 мг** и за **2—3 дня** при меньшей дозировке.

Тактика ведения пациенток при HLA совместимости супругов

Вопрос о значении совместимости по системе HLA в привычной потере беременности является одним из наиболее дискутируемых в литературе. В 80-е годы было много публикаций по этому вопросу. Полагали, что при совместимости по HLA, особенно локусу **DQ α** нет выработки блокирующих антител и не развивается весь комплекс адаптационных реакций на беременность. Для усиления

ния эффекта предлагается проведение **лимфоцито-иммунотерапии** клетками (ЛИТ) не мужа, а от пула доноров (Beer A.E. и соавт., 1981; Beer A.E. и соавт., 1991; Mowbray J. и соавт., 1985).

По данным Серовой Л.Д. и соавт. (1997), идентичные антигены **HLA-A** локуса встречаются в **50—69%** при патологии и только **34—44%** в контроле. Идентичные антигены **HLA-B** локуса — **30—38%** при патологии и **18—28%** в контроле; при идентичности **HLADR** локуса **42—71 %** при патологии и **20—30%** в контроле. Привычное невынашивание наблюдается чаще, чем большее количество совместимых антигенов **HLA у супругов**. Серова Л.Д. рекомендует проводить лечение ЛИТ донорскими лимфоцитами при совместимости более, чем по 2 антигенам. Дополнительно или самостоятельно используются вагинальные суппозитории с семенной **плазмой**, а также иммуноглобулин внутривенно.

Beer A.E. и соавт. (1991) при совместимости по **HLA** рекомендуют вводить смесь донорских и отцовских лимфоцитов на 6 день цикла 2 раза за 2 месяца до беременности или ЭКО, третий раз при положительном тесте на беременность и повторять каждые 4 недели до **10** недель беременности. При отсутствии эффекта предлагается инсеминация спермой донора или ЭКО с донорской яйцеклеткой, либо суррогатное материнство. Большого своего опыта по этому вопросу мы не имеем.

При совместимости по **HLA** нет смысла **проводить** ЛИТ лимфоцитами отца. Если проводить это лечение, то брать лимфоциты от пула доноров. Но даже наш небольшой опыт свидетельствует о целесообразности проведения ЛИТ лимфоцитами от пула доноров до беременности и в первые недели беременности по методике Beer A.E. Мы имели благополучные беременности у двух женщин, у которых перед этим было по 4 попытки ЭКО. Беременности наступили, но прервались в **3—4** недели при совместимости по 4 антигенам **HLA**. После введения ЛИТ донорскими клетками до беременности наступила самопроизвольно беременность, которая благополучно завершилась рождением доношенных детей.

Тем не менее, как много сторонников этого метода так много и противников, которые не рассматривают вообще **аллоиммунные** взаимоотношения как причину невынашивания беременности (Reindollar R., 2000 Hill J., 1996). Основное возражение — отсутствие рандомизированных исследований по эффективности этого метода терапии. Сравнение с исходом предыдущих беременностей без ЛИТ у тех же супружеских пар, не устраивает этих авторов.

Данные исследования и методы терапии, эффективность которых еще четко не установлена, следует проводить только в рамках научно-исследовательского протокола, после одобрения этического комитета и с информированным согласием пациентов.

Немедикаментозные методы терапии при угрозе прерывания беременности

Электроаналгезия. В патогенезе прерывания беременности большую роль играет функциональное состояние центральной нервной системы. При неблагоприятных воздействиях возможно изменение деятельности как коры головного мозга, так и **гипоталамо-гипофизарной** системы, регулирующей физиоло-

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

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

В 70-х годах в акушерскую практику внедрен метод электроаналгезии, применяемый для регуляции родовой деятельности, для повышения эффективности психопрофилактической подготовки к родам, лечения легких форм токсикоза беременных и т. д. Электроаналгезия дает возможность эффективно провести немедикаментозную регуляцию функционального состояния центральной нервной системы и повысить активность корковых процессов за счет снижения уровня поступающей с периферии информации. Это свойство электроаналгезии позволяет применить ее в комплексе лечебных мероприятий при угрозе прерывания беременности на всех ее этапах (Каструбин Э.М., Кулаков В.И. и соавт., 1979).

Терапию импульсными токами производят с помощью отечественного аппарата «Электронаркон-1» с использованием фронтомастоидального отведения электродов. Курс лечения составляет 8—10 процедур длительностью 1—1,5 ч. Лечение проводят в первой половине дня. Параметры тока подбираются в зависимости от пороговых ощущений больной с учетом клинических проявлений угрозы прерывания беременности.

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

По данным энцефалографии, проведенной у этих больных до начала терапии и после завершения курса, у всех женщин отмечена нормализация частотно-амплитудных характеристик основного ритма ЭЭГ и его пространственного распределения, уменьшилась выраженность признаков патологической актив-

ности. Постепенно снижалась сократительная активность матки, после 5—7 процедур нормализовался тонус. По мере ликвидации проявлений угрозы прерывания беременности улучшалось состояние плода. Шевеление плода становилось более активным. По данным электрокардиографии и фонокардиографии, у него исчезали явления хронической гипоксии. Нормализовались показатели термостабильной щелочной фосфатазы и экскреции эстриола соответственно сроку беременности.

Электрофорез магния синусоидальным модулированным током.

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

Электрорелаксация матки. Сущность метода электрорелаксации состоит в воздействии переменным током на нервно-мышечный аппарат матки через электроды, расположенные на передней брюшной стенке и в крестцово-поясничной области. Используют переменный синусоидальный ток в диапазоне частот 50—500 Гц, силой до 10 мА по амплитудному значению на аппарате «Амплипульс-4». Мы предпочитаем проводить электрорелаксацию матки с помощью прибора релаксатора РМ-01 фирмы «Диатек». Силу тока подбирают строго индивидуально до появления под электродом на передней брюшной стенке слабой вибрации. Продолжительность процедуры 30 мин, на курс лечения от 1 до 3 процедур. Уже после первого сеанса прекращаются болевые ощущения, а после второго закрепляется терапевтический эффект. При угрозе прерывания беременности с 15—16 недель электрорелаксация является методом выбора перед другими методами терапии угрозы прерывания, так как нет ятрогенного действия медикаментов, а эффект наступает в процессе процедуры. Электрорелаксация матки дает эффект быстрее, чем электрофорез магния СМТ, и может быть использована для оказания экстренной помощи при угрозе прерывания беременности.

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

Показаниями к иглорефлексотерапии служат:

- 1) признаки угрозы невынашивания беременности, проявляющиеся преждевременным развитием сократительной деятельности матки;

- 2) безуспешность медикаментозной терапии невынашивания;
- 3) непереносимость лекарственных средств и другие виды аллергии;
- 4) необходимость уменьшения дозы и ограничения длительности приема лекарственных средств;
- 5) повышенный тонус матки при истмико-цервикальной недостаточности до и после оперативного вмешательства на шейке матки;
- 6) некоторые осложняющие беременность заболевания: вегетососудистая дистония, астенизация с признаками угрозы прерывания;
- 7) частая задержка **стула**, сопровождающая признаки угрозы прерывания беременности.

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

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

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

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

Методика проведения иглотерапии заключается в следующем.

Рецепт №1: I сеанс (1-й день) — 36Е справа (или слева у левшей); II сеанс (2-й день) — 36Е слева; III сеанс (3-й день) — 36Е справа в сочетании с воздействием на точку 5TR слева; IV сеанс (5-й день) — 36Е слева и 5TR справа; V сеанс (7-й день) — 36Е справа и 5TR слева; VI сеанс (9-й день) — 36Е слева и 5TR справа. Этот рецепт рекомендуется беременным с повышенной сократительной активностью матки и артериальной гипотензией и астенизацией.

Рецепт №2: I сеанс (1-й день) — 2F справа; II сеанс (2-й день) — 2F слева; III сеанс (3-й день) — 2F справа и 5TR слева; IV сеанс (5-й день) — 2F слева и 5TR справа; V сеанс (7-й день) — 2F справа и 5TR слева; VI сеанс (9-й день) — 2F слева

и 5TR справа. Рецепт используется при лечении женщин с нормальными цифрами артериального давления, а также с гипертензией, ожирением и **адреногенитальным** синдромом, т. е. в отсутствие астенизации.

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

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

Длительность следующих сеансов составляет **10—40** мин в зависимости от исходного состояния женщины. Использование точки 36E более целесообразно в утренние часы, 5TR и 2F — в вечерние. Извлечение игл у всех беременных производят одним движением с предварительной фиксацией кожи с двух сторон иглы двумя пальцами. При повторных курсах число сеансов на **1—3** меньше, чем в предыдущем курсе.

По данным Орлова **В.И.** (1987), использование чрезкожной электростимуляции (ЧЭС) точки акупунктуры **BM-147** дает прекрасный клинический результат. Разработанная оригинальная методика состоит в нахождении двух симметричных точек **BM-147**, поочередное пропускание разнополярного микротока силой **15—20 мкА** с изменением полярности каждые 5 сек.

По данным Пешева **Л. П.** (1998), эффективным методом лечения угрозы прерывания является лазерная рефлексотерапия (ЛРТ) в импульсном режиме излучения частотой 4 Гц на **органозависимые** точки и обязательно на **БАТ МХIII2а**. Время воздействия на каждую точку составляет **8—15** сек. Курс лечения **4—5** дней. Под влиянием ЛРТ восстанавливается маточно-плацентарная гемодинамика до физиологического **уровня**, улучшается метаболическая и транспортно-трофическая функция плаценты.

В нашем отделении Петуховой **О.К.** (1993) была разработана оригинальная методика микроиглотерапии. Беременным с **нейроэндокринным** генезом невынашивания для коррекции психовегетативных расстройств, лечения и профилактики невынашивания с целью снижения объема медикаментозной терапии во время беременности, проводили лечение микроиглами — одной из разновидностей классической **корпоральной** и **аурикулярной** акупунктуры. Микроиглотерапия (МИТ) — метод длительного воздействия на точки акупунктуры специальными

микроиглами. Мы использовали микроиглы, изготовленные из обрезка нихромовой проволоки, диаметром 0,1 мм, один конец которой формируется в 1,5-кольцевых завитка диаметром 3 мм и стержнем длиной 1 мм для аурикулярных точек и длиной 4—5 мм для корпоральной микроиглотерапии. Стерилизацию игл между процедурами проводили в стеклянных пробирках в сухожаровом шкафу в течение 1,5 часов при температуре 120°C. Микроиглы вводили в точки акупунктуры внутрискожно, заклеивали их пластырем и оставляли в тканях на 10—14 суток. Пациентам рекомендовали надавливать пальцами на каждую пару точек 8—10 раз, особенно при напряжениях матки и при болях.

В работе было применено 2 схемы:

Схема 1 — для снятия болевого синдрома и лечения угрозы прерывания вводили иглы в БАТ: V31 -34; V28,29,30; Rp4,6,10; E25; J7; TR5; R6,3.

Схема 2 — для беременных с гиперандрогенией и при выраженных психоэмоциональных нарушениях и вегетативной дисфункции. В рецептуру схемы 1 включали точки F2,3; VC6; Gi 10,11 и точки ушной раковины, рекомендуемые для лечения психовегетативного синдрома, точки шень-мень (т55), коры головного мозга (т34), ствола мозга (т25), шейного отдела позвоночника (т37), сердца (т100-первая), легкого (т101). Лечение проводят курсами по 10—14 дней с 6—8 недель до 36 недель беременности.

Учитывая простоту методов ИРТ, отсутствие отрицательного влияния на состояние женщины и плода, иглорефлексотерапию во всех ее вариантах можно применять в условиях женской консультации при наличии специалиста акушера-гинеколога, прошедшего специальную подготовку по ИРТ.

Современные представления о плацентарной недостаточности.

Роль ее в клинике невынашивания беременности и пути коррекции

Плацентарная недостаточность (ПН) — это патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к неспособности ее поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода. Синдром плацентарной недостаточности имеет мультифакториальную природу. В настоящее время установлено, что это патологическое явление сопровождается практически все осложнения беременности.

Привычное невынашивание осложняется ПН, согласно данным литературы, в 47,6—77,3% наблюдений. При этом имеется неблагоприятный фон для наступления беременности, обусловленный гормональной недостаточностью, функциональной и структурной неполноценностью эндометрия, хроническим эндометритом, пороками развития матки, аутоиммунными и другими нарушениями репродуктивной системы, которые нередко ведут к формированию у плода не только задержки развития, но и выраженной хронической гипоксии.

Первичными звеньями в патогенезе ПН являются снижение **маточно-плацентарного** кровотока, отставание в формировании котиледонов и **плодово-плацентарного** кровообращения. На этом фоне развитие компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте обычно бывает усилено, особенно в ранние сроки беременности. В результате чрезмерной стимуляции компенсаторных механизмов происходит преждевременное созревание плаценты, что приводит к срыву адаптационных реакций и возникновению угрозы прерывания на любом этапе гестации. Плод развивается в условиях хронической **гипоксии**, что приводит к рождению ребенка с выраженными признаками задержки внутриутробного развития, чаще симметричного характера.

В настоящее время общепризнано, что одной из самых кислородозависимых и, следовательно, наиболее чувствительных к повреждающему действию гипоксии, является нервная ткань, которая и становится первоначальным объектом патологического влияния недостатка кислорода. По данным нашего отделения, беременность с привычным невынашиванием в анамнезе осложняется хронической гипоксией в 48% случаев (Водолазская Т.И., 1994).

Гипоксия **задерживает** созревание структур стволовых отделов мозга у эмбриона уже с 6—11 недель развития, обуславливает возникновение дисплазии сосудов, замедляет **созревание** гематоэнцефалического барьера, несовершенство которого и повышенная проницаемость, в свою очередь, являются ключевыми в возникновении органической патологии ЦНС. В постнатальном периоде неврологические нарушения гипоксического генеза варьируют в широком диапазоне: от функциональных расстройств ЦНС до тяжелых синдромов нарушения психического развития.

Высокий уровень перинатальных нарушений при беременности, осложненной ПН и невынашиванием, диктует необходимость дальнейшего, более углубленного изучения этой проблемы.

Общепринятой классификации ПН в связи с **мультифакториальной** ее природой, возможностью возникновения в разные сроки, различной степенью клинических проявлений в настоящее время не разработано.

Профессор Г.М. Савельева (1991) на основе морфологических изменений, которые приводят к универсальным реакциям в организме матери и плода и, таким образом, не бывают изолированными, выделяет три формы ПН:

- Гемодинамическая, вызванная нарушениями в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах.
- **Плацентарно-мембранная**, характеризующаяся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов.
- **Клеточно-паренхиматозная**, связанная с нарушениями клеточной активности трофобласта и плаценты.

Для практической медицины более важным является разграничение плацентарной недостаточности на первичную (до 16 недель), к которой приводят сосудистая и ферментативная недостаточность вследствие нарушения гормональной функции яичников, изменений в эндо- и миометрии, соматические заболевания женщины и вредные факторы окружающей среды. Вторичная ПН явля-

ется следствием нарушения маточного кровотока в результате гипо- или гипертензии у матери, инфарктов, отслойки части плаценты, изменений реологических свойств крови, а также воспалительных реакций вследствие наличия инфекционного агента в организме матери в более поздние сроки.

При привычном невынашивании ПН всегда первична. Это связано с полиэтиологичностью привычного невынашивания (гипофункция яичников, несостоятельность рецепторного аппарата матки вследствие частых предыдущих выскабливаний или генитального инфантилизма, наличия воспалительных реакций в миометрии, а также **коагулопатических** изменений при аутоиммунных процессах). Кроме того, первичная ПН возникает вследствие анатомического нарушения строения, расположения и прикрепления плаценты, а также дефектов васкуляризации и нарушений созревания хориона.

Различают острую и хроническую ПН. В патогенезе острой недостаточности большую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, переходящее в циркуляторное повреждение плаценты. Этот вид ПН возникает как следствие обширных инфарктов плаценты и преждевременной отслойки при ее нормальном расположении (ПОНРП) с образованием ретроплацентарной гематомы, в результате чего сравнительно быстро наступает гибель плода и прерывание беременности. Ведущую роль в патогенезе ПОНРП играют нарушения процесса имплантации и плацентации. Определенная роль при этом отводится гормональным факторам, психической и механической травмам.

Хроническая ПН (ХПН) наблюдается у каждой третьей женщины из группы высокого перинатального риска. Она проявляется вначале нарушением питательной функции, а затем гормональными расстройствами. Позднее могут возникнуть признаки нарушения дыхательной функции плаценты. В патогенезе этого вида патологии основное значение имеет хроническое расстройство децидуальной перфузии с нарушением плацентации и плацентарной регуляции. Перинатальная смертность при хронической ПН, по данным Г.М. Савельевой, составляет 60%.

ХПН характеризуется клинической картиной длительной угрозы прерывания беременности и отставанием в развитии плода во II и чаще в III триместрах. Развитие ХПН на фоне нарушений компенсаторных реакций микроциркуляции может привести к абсолютной недостаточности плаценты и внутриутробной гибели плода. Сохранность компенсаторных процессов свидетельствует об относительной ПН. В этих случаях беременность обычно завершается своевременными родами, однако возможно развитие ante- или интранатальной гипоксии и/или гипотрофии плода различной степени выраженности. Некоторые авторы (**Радзинский В.Е., 1985**) выделяют компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы ПН.

Несмотря на многофакторную природу ПН, имеются определенные закономерности в развитии этого синдрома. Как правило, можно четко выделить два основных пути формирования хронической ПН (**Lampe L., Gaal J., 1978**):

- Нарушение питательной функции или трофическая недостаточность, при которой нарушается всасывание и усвоение питательных продуктов, а также синтез собственных продуктов обмена веществ плода;
- Дыхательная недостаточность, заключающаяся в нарушении транспорта кислорода и углекислоты.

Следует отметить, что возникновение ПН по первому типу происходит в наиболее ранние сроки беременности и гораздо чаще ведет к задержке внутриутробного развития плода. Оба названных пути развития нарушения функции плаценты могут существовать самостоятельно или сочетаться друг с другом. Они лежат в основе патогенеза как первичной, так и вторичной ПН.

Диагноз ПН при выраженной задержке внутриутробного развития плода установить несложно, гораздо труднее выявить ее начальные проявления, когда недостаточность плаценты реализуется на уровне расстройств метаболических реакций в организмах матери и плода. Именно поэтому диагноз должен устанавливаться на основании комплексного обследования беременных, данных тщательно собранного анамнеза с учетом условий жизни и труда, вредных привычек, экстрагенитальных заболеваний, особенностей течения и исходов предыдущих беременностей, а также результатов лабораторных методов исследования.

Комплексное обследование фетоплацентарного комплекса должно включать:

- Оценку роста и развития плода путем тщательного измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной.
- Ультразвуковую биометрию плода.
- Оценку состояния плода посредством изучения его двигательной активности и сердечной деятельности (КТГ, эхокардиография, определение биофизического профиля плода, в некоторых случаях — кордоцентез).
- Ультразвуковую оценку состояния плаценты (локализация, толщина, площадь, объем материнской поверхности, степень зрелости, наличие кист, кальциноз).

Для первичной ПН, осложняющей течение беременности при наличии невынашивания в анамнезе женщины, характерна низкая имплантация плодного яйца, отставание его размеров от гестационного срока, нечеткая визуализация на ранних сроках беременности, наличие участков отслойки и плацентация по передней стенке.

- Изучение плацентарного кровообращения, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода (радиоизотопная плацентография, ультразвуковая доплерометрия).

Гемодинамические нарушения маточно-плацентарного комплекса методом доплерометрии можно выявить уже в 16—19 недель беременности. Снижение диастолического компонента кровотока и соответствующее повышение систоло-диастолического отношения в маточной артерии и артерии пуповины является наиболее ранним признаком нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод».

Точность метода при патологических изменениях кровотока составляет 80%. При внутриутробной гипоксии и синдроме задержки плода также информативны показатели фракций выброса сердца плода.

Крайне неблагоприятный признак для плода — появление критических показателей плодово-плацентарного кровообращения. При выраженной внутриутробной гипоксии кровоток в фазу диастолы прекращается и приобретает обратное направление. В подобной ситуации, по данным I. Vladimiroff (1987), в 70% случаев смерть плода наступает в течение 4—5 дней. Прогноз для плода тем неблагоприятнее, чем в более ранние сроки беременности он обнаруживается. Поэтому при выявленных критических нарушениях фетоплацентарного кровотока обоснованным является экстренное родоразрешение.

- Определение уровня гормонов в крови и специфических белков беременности в динамике (ХГ, ПЛ, эстриол, кортизол, ТБГ (трофобластический β_1 -гликопротеин), ПАМГ (плацентоспецифический α_1 -микроглобулин)).

В ранние сроки беременности наиболее информативным показателем является концентрация ХГ, снижение которого, как правило, сопровождается задержкой или остановкой развития эмбриона. Этот тест используют при обследовании беременных в случае возникновения подозрений на неразвивающуюся беременность и при угрозе ее прерывания. При этом отмечается значительное снижение уровня ХГ и его β -субъединицы, которое, как правило, сочетается с уменьшением концентрации прогестерона в крови.

В I триместре беременности при развитии плацентарной недостаточности может также значительно снижаться и уровень ПЛ. Крайне низкие значения ПЛ в крови выявляются у беременных накануне гибели эмбриона или плода и за 1—3 дня до самопроизвольного выкидыша. Наибольшую информативную ценность при прогнозировании формирующейся плацентарной недостаточности в I триместре беременности имеет снижение уровня ПЛ на 50% и более по сравнению с физиологическим уровнем.

Состояние фетоплацентарной системы отражает и концентрация эстриола (ЕЗ), так как при страдании **плода**, обусловленном ПН, снижается продукция этого гормона печенью плода.

Однако в отличие от ПЛ, снижение уровня ЕЗ на 40—50% наиболее информативно в прогнозе ПН после 17—20 недель беременности.

Кортизол также относится к гормонам фетоплацентарной системы, вырабатываемым с участием плода. Несмотря на то, что содержание его в сыворотке крови беременной женщины подвержено большим колебаниям, при ПН определяется низкая концентрация и стойкая тенденция к снижению его продукции при гипотрофии плода.

Трофобластический р-глобулин (ТБГ) считается специфическим маркером плодовой части плаценты и синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта. В динамике физиологической беременности его содержание прогрессивно увеличивается в сроках от 5—8 до 37 недель. Наиболее неблагоприятными для прогноза развития плацентарной недостаточности и перинатальной патологии при невынашивании беременности являются низкие уровни секреции ТБГ (в 5—10 раз и более по сравнению с нормой) с I триместра беременности и не имеющие выраженной тенденции к нарастанию во II и III триместрах. Чаще всего снижение уровня ТБГ с I триместра беременности определяется в случаях низкой плацентации (по данным УЗИ) или явлениях отслойки хориона, когда беременность протекает с угрозой прерывания, имеющей рецидивирующий характер.

Плацентоспецифический α -микроглобулин (ПАМГ) секретируется **децидуальной** оболочкой и является маркером материнской части плаценты, в отличие от ТБГ. При физиологической беременности уровень ПАМГ в крови не превышает 30 г/л, в то время как при первично формирующейся ПН концентрация этого белка изначально высока и не имеет тенденции к снижению с развитием гестационного процесса. Наибольшую прогностическую и диагностическую ценность имеют результаты определения ПАМГ во II и III триместрах, при этом резкое возрастание его уровня (до 200 г/л) позволяет прогнозировать перинатальную патологию вплоть до антенатальной гибели плода с высокой достоверностью (до 95%).

- Оценка состояния метаболизма и гемостаза в организме беременной (КОС, СРО, ферменты аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), α -гидроксibuтиратдегидрогеназа (α -ГБДГ), креатинфосфокиназа (КФК), γ -глутаминтранспептидаза (γ -ГТП), объемный транспорт кислорода, показатели гемостазиограммы).

В основе ПН любой этиологии лежат нарушения плацентарного кровообращения, включающие микроциркуляцию и обменные процессы, которые взаимосвязаны и нередко взаимообусловлены. Они сопровождаются изменениями кровотока не только в плаценте, но также в организме матери и плода. Особенно выраженные нарушения реологических и коагуляционных свойств крови наблюдаются при задержке внутриутробного развития плода при наличии аутоиммунных причин невынашивания. Однако выявить признаки нарушения микроциркуляции возможно на ранних этапах формирования ПН по анализу параметров гемостазиограммы (выраженная гиперкоагуляция, уменьшение количества тромбоцитов, повышение их агрегации, развитие хронического ДВС-синдрома).

В диагностике нарушений состояния плода при ПН большую ценность представляет определение концентрации α -фетопротеина (АФП), которая четко коррелирует со сроком гестации и массой тела плода. Изменения физиологического уровня АФП в процессе беременности как в сторону его повышения, так и в сторону понижения свидетельствует не только о пороках развития, в т.ч. и генетических, но и о выраженных нарушениях метаболических реакций в организме плода.

Таким образом, диагноз ПН устанавливается на основании динамического, комплексного обследования, включающего клинико-лабораторные данные, исследования гормональной, транспортной, белково-синтезирующей функции плаценты, оценки состояния плода по данным функциональных методов.

В связи с большими компенсаторными возможностями плаценты ПН поддается терапевтической коррекции.

Лечение ПН начинается с устранения или уменьшения отрицательного воздействия на функцию плаценты осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний.

Важным моментом является проведение общегигиенических мероприятий: устранение физических и эмоциональных нагрузок, соблюдение постельного режима при угрозе прерывания, включение в рацион питания продуктов, содержащих большое количество белка.

Основу терапии ПН составляют мероприятия, направленные на улучшение маточно-плацентарного кровотока. Препараты, применяемые с этой целью, расширяют сосуды в системе маточно- и плодово-плацентарного отделов, расслабляют мускулатуру матки, улучшают реологические и коагуляционные свойства крови в системе «мать-плацента-плод».

К препаратам токолитического ряда относятся р-миметики — партусистен, бриканил, ритодрин, гинипрал, сальгим и др. Их можно назначать не только при наличии угрозы прерывания. Небольшие дозы этих препаратов, не вызывая гипотензии, снижают сопротивление сосудов на уровне артериол и приводят к улучшению маточно-плацентарного кровотока. Максимально быстрый эффект удастся получить при внутривенном введении. Токोलитики вводят внутривенно капельно в дозе 0.5 мг в 500 мл физиологического раствора со

скоростью 10—30 капель в минуту, внутрь назначают по 2,5 или 1,25 мг 4 раза в день.

При лечении р-миметиками требуется тщательный врачебный контроль, поскольку особенно в начале терапии, могут наблюдаться побочные эффекты: нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, гипотонии, тремор пальцев рук, озноб, тошнота и рвота, головная боль, повышенная возбудимость.

Следует осторожно назначать эти препараты со стероидными гормонами, диуретиками и дигиталисом. Одновременное применение спазмолитических средств, а также р-адреноблокаторов (изоптин, финоптин, верапамил) уменьшает побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Их назначают за 15 минут до введения р-миметиков. Следует учитывать противопоказания к применению р-миметиков, которыми являются кровотечения во время беременности, в том числе и ПОНРП. К соматическим противопоказаниям относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тиреотоксикоз.

С целью коррекции реологических свойств крови проводят инфузию низкомолекулярными декстранами (реополиглюкин), под влиянием которого значительно активизируется кровоток в плаценте, головном мозге и сердечной мышце. Лечение проводят через день, в зависимости от степени нарушений на курс 3—5 внутривенных введений по 400 мл. Лучший результат наблюдается при сочетании реополиглюкина с гепарином в дозе 5—10 тыс ЕД с переходом на подкожный способ введения гепарина под контролем гемостазиограммы. Вместо гепарина можно использовать низкомолекулярные гепарины: фраксипарин, фрагмин.

Показаниями к гепаринотерапии при хронической ПН являются выраженные признаки структурной и хронометрической гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии, хронической формы ДВС.

Противопоказаниями к применению гепарина являются непереносимость препарата, признаки передозировки, исходная гипокоагуляция, наличие опухолей, гемангиома, отсутствие гемостазиологического эффекта, болезни крови и др. Длительную гепаринотерапию необходимо проводить в оптимальном режиме под динамическим контролем показателей гемостазиограммы 1 раз в 2 недели.

Улучшению маточно-плацентарного кровотока способствует и назначение антиагрегантов (трентал, теоникол, курантил).

К эффективным медикаментозным средствам, улучшающим маточно- и плодово-плацентарное кровообращение, относится трентал. Активное вещество препарата — пентоксифиллин — тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме, усиливает фибринолиз и, таким образом, улучшает реологические свойства крови. Это приводит к улучшению микроциркуляции и способствует улучшению снабжения тканей кислородом. Способ введения — внутривенный и пероральный. Длительность терапии зависит от выраженности нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровообращения и эффективности проводимого лечения. В течение 5—7 дней проводят инфузионную терапию, затем переходят на таблетированные формы препарата. Внутривенно капельно вводят 100 мг трентала, растворенного в изотоническом растворе хлорида натрия или 5%-м растворе глюкозы. Однако оптимальным является введение препарата на реополиглюкине. Ввиду значительного

сосудорасширяющего действия возможно уменьшение кровоснабжения ряда органов, в том числе и матки («синдром **обкрадывания**»), для предотвращения которого рекомендуется **вводить трентал** через 30 мин после т.н. жидкостной нагрузки (предварительного введения жидкости, лучше — **реополиглюкина**), а также предварительного внутривенного введения 1 мл 0,06% раствора коргликона.

В качестве заменителя трентала можно применять препараты сосудорасширяющего действия. Эуфиллин — **2,4%** — 10.0мл в 500 мл 5%-го раствора глюкозы или струйно **медленно с 10—20%-ными** растворами глюкозы. Внутривенный способ введения препарата является предпочтительным ввиду более длительного эффекта.

С этой же целью применяют теоникол или ксантинола никотинат. Препарат расширяет периферические сосуды, улучшает **микроциркуляцию**, оксигенацию и питание **тканей**, снижает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Применяют в виде **таблетированных** форм по **15 мг** во время еды 3 раза в день, либо по **2,0 мл 15%** раствора внутримышечно. Продолжительность курса лечения — 14 дней.

С целью улучшения маточно-плацентарного кровотока применяют курантил. Активное вещество препарата — дипиридамол — **тормозит агрегацию** тромбоцитов, препятствует образованию тромбов, улучшает микроциркуляцию. Препарат проникает через плаценту и оказывает положительное действие на плод. Курантил применяют длительно в дозе 0,025 г 3 раза в день за 1 час до еды.

С этой же целью **применяют сигетин (100—200 мг)** в сутки, однако он обладает кратковременным эффектом из-за быстрого выведения из организма. Сочетание его с гепарином, **партусистеном** потенцирует их терапевтический эффект.

Положительный эффект при нарушении трофической функции плаценты оказывает внутривенные капельные введения **5—10% 400—500 мл** глюкозы в сочетании с 5% **3—5 мл** аскорбиновой кислоты и 100 мг **кокарбоксилазы**.

При выраженной ПН и гипотрофии плода к инфузионной терапии добавляются препараты, нормализующие энергетический обмен (эссенциале — эссенциальные **фосфолипиды** в сочетании с витаминами), улучшающие обменные процессы на уровне митохондрий и нормализующие жировой и белковый обмен. Эссенциале назначают по 5 мл на физрастворе внутривенно капельно через день **3—5** введений.

Учитывая патогенез развития ПН, представляется важным воздействие на плацентарный кровоток с целью профилактики и лечения данной патологии. Для этого успешно применяется **актовегин — депротеинизированный гемодиализат**, влияющий непосредственно на клеточный обмен путем повышения поступления и утилизации кислорода и улучшения транспорта и утилизации глюкозы. Кроме того, актовегин стимулирует активность ферментов окислительного фосфорилирования. Препарат назначают по 5 мл внутривенно капельно в 5%-м растворе глюкозы 250 мл через день в количестве **5—7** введений. Побочных явлений при введении актовегина не отмечено. Применяют также растворы аминокислот (инфезол, левамин по 400 мл). Длительность лечения зависит от степени выраженности страдания плода.

Основание для включения в терапию ПН инстенона послужили данные ряда исследователей о первичном поражении при хронической гипоксии плода его нервных тканей.

Инстенон является комбинированным активатором кровообращения и метаболизма головного мозга и состоит из трех компонентов: этамивана — активатора лимбико-ретикулярных структур мозга, гексабендина — стимулятора анаэробного окисления, этофиллина — препарата, вызывающего оптимизацию метаболизма и способствующего увеличению перфузионного давления в сосудах, не влияя на артериальное давление. Инстенон вводится внутривенно капельно в дозе 2 мл в 250 мл физраствора 1 раз в сутки в течение 5 дней или через день 1 раз в сутки до клинического улучшения. При этом иногда отмечаются побочные явления в виде головной боли, тошноты, избежать которых возможно при медленном введении препарата.

Поскольку при ПН происходит нарушение метаболических реакций в организме матери и плода на различных уровнях, следует в общую схему лечения включать препараты, нормализующие процессы биоэнергетики на клеточном уровне и стимулирующие биосинтетические процессы при ПН и хронической гипоксии плода и назначаемые поочередно комплексами.

К препаратам I комплекса относятся кофакторы и субстраты ключевого звена цикла Кребса: тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза), рибофлавин-мононуклеотид, липоевая кислота, пантотенат кальция, α -токоферола ацетат. Лекарственные вещества, входящие во II комплекс метаболической коррекции обладают свойствами, стимулирующими внутриклеточную регенерацию, синтез нуклеиновых кислот и белка, нормализующими процессы ана- и катаболизма на лейкоцитарном уровне (рибоксин, оротат калия), участвуют в регуляции окислительного фосфорилирования, белкового и липидного обменов, повышают защитные и стимулирующие свойства гепатоцитов при ПН (пиридоксальфосфат, фитин). Дополнительно к вышеперечисленным препаратам назначается троксевазин — препарат, содержащий флавоноиды, являющиеся производным витаминов группы В. Выбор препарата основывался на его свойствах улучшать процессы микроциркуляции на уровне капилляров, участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, расстройства которых наблюдаются при привычном невынашивании, сопровождающимся развитием внутриутробной гипоксии плода. Кроме того, немаловажное значение имеет антиокислительная способность троксевазина, предохраняющая от окисления аскорбиновую кислоту и адреналин в организме, а также его противовоспалительное действие.

Метаболическая коррекция проводится на фоне применения общепринятых препаратов для терапии привычного невынашивания и осложнений, возникающих при беременности (седативные средства, спазмо- и токолитики, кортикостероиды, инфузионная терапия, антикоагулянты, антиагреганты, немедикаментозные методы лечения) в зависимости от клинической симптоматики и в строгом соответствии с показателями лабораторно-функциональных параметров. Побочных явлений при назначении комплексной метаболической коррекции выявлено не было.

Больные отмечали улучшение самочувствия, нормализацию сна, уменьшение и исчезновение отечности и болей в нижних конечностях, вызванных варикозным расширением вен.

Метаболическая терапия назначается комплексами по 10—12 дней с 2—3-х недельными перерывами.

При неэффективности медикаментозной терапии можно рекомендовать проведение курса плазмафереза.

При плацентарной недостаточности прерывистый плазмаферез проводится следующим образом (Рогачевский О.В., 2000): беременные укладывались на функциональную кровать в положении «на боку» с целью предотвращения синдрома «нижней полой вены». Начинали процедуру с введения физиологического раствора (0,9% NaCl). Количество раствора, вводимого до начала эксфузии крови, зависело от показателей артериального давления, общего состояния пациентки и колебалось от 100 до 400 мл. Эксфузия крови производилась путем пункции локтевой вены в пластмассовые контейнеры «Гемакон 500/300». После тщательного перемешивания кровь помещалась в рефрижераторную центрифугу CR-412 фирмы «Jouan» (Франция) и центрифугировалась со скоростью 2500 оборотов в мин при 20°C в течение 20 минут. Плазму, отделившуюся от клеточной массы, удаляли с помощью плазмоекстрактора. Оставшиеся клетки крови ресуспендировали в 150 мл физиологического раствора и реинфузировали пациентке. За один сеанс производили 1—2 забора крови в зависимости от состояния больной, веса пациентки, переносимости процедуры. Плазмоексфузия производилась в количестве 400—900 мл за сеанс. За курс проведения плазмафереза объем эксфузии плазмы составлял 800—2700 мл. Плазмозамещение осуществлялось препаратами гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) (HES 5% и 10%, Infukol HES 6% и 10%), кристаллоидами, коллоидными и белковыми растворами в соотношении 1:2. Введение гиперонкотического раствора альбумина проводилось при показателях общего белка в крови ниже 60 г/л. Всем пациенткам назначалась диета с повышением содержания белка. Стабилизация крови осуществлялась за счет 100 мл раствора глюцигра в каждом сдвоенном мешке. Всем пациенткам вводилось 5000 ЕД гепарина.

Курс лечения состоит из 3-х сеансов ПА с интервалом 2—4 дня.

Для расчета удаляемой плазмы определяли объем циркулирующей крови (ОЦК) с учетом массы тела, роста, конституционного типа по таблице Moore: $ОЦК = M \times K_k$, где M — масса тела в кг; K_k — количество крови в мл на кг массы тела в зависимости от пола и типа телосложения (от 55 до 70 мл/кг). Далее рассчитывали гематокрит, который составляет утроенный уровень гемоглобина в л/л: $Ht = Hb \times 3$, где Ht — гематокрит в л/л; Hb — содержание гемоглобина в г/л. Затем по расчетному ОЦК и гематокриту определяли ОЦП:

$$ОЦП = ОЦК \times (100\% - Ht).$$

Анализ проведенных исследований показал, что применение плазмафереза в комплексной терапии ПН способствует активации процессов синтеза и метаболизма гормонов фетоплацентарного комплекса, что свидетельствует об улучшении его состояния.

По данным литературы, некоторые авторы относят плацентарную недостаточность к проявлениям «дизадаптационной болезни» (Вихляева Е.М., Асымбекова Г.У., 1990). Современная концепция физиологической адаптации организма матери при беременности сформулирована Н.С.С. Wallenburg (1990). По мнению этого автора, благоприятный исход беременности при плацентарной недостаточности в значительной степени зависит от адекватной адаптации различных компонентов сердечно-сосудистой системы матери и плода. Согласно современным данным, сердечно-сосудистая система является своеобразным ин-

дикатором адаптационной деятельности организма, а структура сердечного ритма содержит информацию о развитии приспособительных реакций в ответ на раздражающие факторы внешней или внутренней среды. Для оценки состояния компенсаторно-защитных сил беременных и их плодов нами применен метод кардиоинтервалографии. Для включения компенсаторно-защитных механизмов применяли функциональную вентиляционную пробу в виде задержки дыхания на 20 секунд на выдохе. Проба является безвредным слабым гипокси-гиперкапническим воздействием и вызывает у беременных вовлечение в реакцию основных звеньев адаптивных и компенсаторно-защитных механизмов, вплоть до ответных реакций плода. У обследованных женщин с ПН и их плодов выявлены низкие индексы напряжения **регуляторных систем** в покое и слабые реакции на вентиляционную пробу, что **свидетельствовало** о выраженном **нарушении** компенсаторно-защитных механизмов организма матери и **плодов**, а также о наличии слабых функциональных резервов, что указывало на признаки гипоксии.

Анализ изменений кардиоритмографических показателей женщин после применения ПА выявил позитивные сдвиги активности регулирующих систем. Произошло увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижение активности парасимпатического **отдела**, увеличение централизации управления ритмом сердца в 3 раза. Вентиляционная проба вызывала сравнительно небольшое увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и централизации управления ритмом сердца. У плодов произошли более значительные положительные перестройки активности уровней регуляции: в 3 раза снизилась активность парасимпатического отдела по сравнению с первым обследованием, в 2,6 раза повысилась централизация управления ритмом сердца, хотя и не достигла нормы. Вентиляционная проба вызывала умеренное увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и централизации управления. Полученные данные указывают на улучшение баланса регулирующих систем у матери и плодов, повышение функциональных резервов и снижение признаков гипоксии.

Таким образом, у беременных с плацентарной недостаточностью после применения ПА выявлено усиление напряжения регуляторных систем организма, повышение эффективности компенсаторно-защитных механизмов и функциональных резервов. У их плодов после лечения ПА отмечено более физиологическое соотношение активности регулирующих **систем**, уменьшение признаков гипоксии, увеличение функциональных резервов и возможность их мобилизации. Установлено, что изменения показателей ритмограмм в условиях применения вентиляционной пробы с задержкой дыхания могут служить достаточно информативным критерием оценки состояния общей активности регуляторных систем организма беременных с плацентарной недостаточностью и их плодов и оценивать эффективность применяемых терапевтических воздействий, в частности ПА.

Таким образом, включение дискретного ПА в сочетании с 10% раствором ГЭК (инфукола) в комплексную терапию беременных с плацентарной недостаточностью дает быстрый и достаточно стойкий клинический эффект, способствует улучшению течения беременности и состояния внутриутробного плода, позволяет довести беременность до срока родов с хорошими исходами для матери и **новорожденного**, что позволяет значительно снизить перинатальную смертность.

Акушерская тактика ведения преждевременных родов

Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важная составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Преждевременные роды являются одним из самых важных вопросов этой проблемы. Актуальность преждевременных родов обусловлена тем, что они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности.

На долю недоношенных детей приходится 60—70% ранней неонатальной смертности и 65—75% детской смертности, мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8—13 раз чаще, чем при своевременных.

Перинатальная смертность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доношенных.

Проблема преждевременных родов имеет и психо-социальный аспект, так как рождение неполноценного ребенка, его болезнь или смерть является тяжелой психической травмой. Женщины, потерявшие детей ощущают боязнь за исход последующей беременности, чувство собственной вины, что в конечном итоге приводит к заметному уменьшению их жизненной активности, конфликтам в семье, а часто и к отказу от беременности. В этой связи проблема преждевременных родов имеет не только медицинское, но и большое социальное значение.

В нашей стране принято считать преждевременными родами — роды, наступившие при сроке беременности от 28 до 37 недель беременности; масса плода 1000 г. По рекомендации ВОЗ учет перинатальной смертности осуществляется с 22 недель беременности при массе плода 500 г и более.

В связи с особенностями акушерской тактики и разным исходом родов для плода, мы считаем целесообразным разделение преждевременных родов на три периода с учетом сроков гестации: преждевременные роды в 22—27 недель; преждевременные роды в 28—33 недель; преждевременные роды в 34—37 недель гестации.

По нашим данным, преждевременные роды в 22—27 недель (масса плода от 500 до 1000 г) чаще всего обусловлены истмико-цервикальной недостаточностью, инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и преждевременным его разрывом. Поэтому в этой группе женщин, как правило, мало первобеременных женщин. Наличие инфекции в половом тракте исключает возможность пролонгирования беременности у большинства беременных. Легкие плода незрелы и добиться ускорения их созревания назначением медикаментозных средств матери за короткий период времени не удастся. В связи с этим исход для плода в этой группе наиболее неблагоприятный. Чрезвычайно высока перинатальная смертность и заболеваемость.

Преждевременные роды при сроке гестации 28—33 недели (масса плода 1000—1800 г) обусловлены более разнообразными причинами, чем более ранние преждевременные роды. Первобеременных женщин в этой категории родов было более 30%. Более чем у половины женщин была возможна выжидательная тактика и пролонгирование беременности. Несмотря на то, что легкие плода еще

незрелы удается назначением глюкокортикоидов добиться их ускоренного созревания через 2—3 суток. Поэтому исход родов для плода этого срока гестации более благоприятен чем в предыдущей группе.

Преждевременные роды при сроке гестации 34—37 недель (масса плода 1900—2500г и более) обусловлены еще более разнообразными причинами, процент инфицированных женщин гораздо меньше, чем в предшествующих группах и первобеременных более 50%. У большинства женщин этой группы возможна выжидательная тактика ведения родов. Однако в связи с тем, что легкие плода практически зрелы, не требуется ведения средств для стимуляции созревания сурфактанта и пролонгирование беременности не столь существенно изменяет показатели перинатальной смертности.

Наибольший процент прерывания беременности приходится на сроки 34—37 недель беременности (55,3%), тогда как в сроки беременности 22—27 недель в 10 раз реже (5,7%).

На основании клинического и **клинико-лабораторного** анализа исхода преждевременных родов для матери и плода у 1000 беременных женщин нами установлено, что факторами риска преждевременных родов являются, как социально-демографические: неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст; так и медицинские: каждая третья женщина с преждевременными родами — первобеременная, к факторам риска следует отнести ранее перенесенные аборт, преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш, инфекции мочевых путей, воспалительные заболевания гениталий. Важную роль в возникновении преждевременных родов играет и осложненное течение данной беременности, в структуре осложнений при этом преобладает угроза прерывания беременности. Особое место принадлежит инфекции, перенесенной во время беременности (ОРВИ и другие вирусные инфекции). Однако эти факторы не прогнозируют исход преждевременных родов для плода.

Факторами риска перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах являются срок гестации и масса плода, особенности течения самих преждевременных родов. Этими факторами являются неправильное положение и **предлежание** плода, в том числе тазовое **предлежание**, отслойка нормально или низко расположенной плаценты, быстрые или стремительные роды, которые в 5 раз увеличивают риск перинатальной смертности по сравнению с неосложненным течением преждевременных родов в головном **предлежании**. **Преждевременное излитие** околоплодных вод способствует развитию преждевременных родов в 25—38% случаев.

В настоящее время в борьбе с угрожающими преждевременными родами достигнуты определенные успехи благодаря использованию в акушерской практике препаратов, подавляющих сократительную активность матки. Наибольшее применение в современных условиях получили р-миметики или токолитики, группа веществ специфически действующих на **β-рецепторы** и вызывающих релаксацию матки.

Токолитические препараты могут вызывать побочные действия и осложнения: **сердцебиение**, снижение артериального давления (особенно диастолического), потливость, тремор, беспокойство (возбуждение), тошноту, **рвоту**, **озноб**, головную боль, метеоризм. Побочные действия и осложнения обычно связаны с передозировкой препарата и очень редко с его непереносимостью. Поэтому с терапевтической целью следует уменьшить дозу или **прекратить** вве-

дение токолитиков. При лечении β -миметиками необходим контроль за частотой сердечных сокращений, АД, уровнем сахара в крови. Для ликвидации побочных действий р-миметиков их сочетают с приемом фенотпина по 0,04 (1 табл.) 3—4 раза в день. Этот препарат, являясь антагонистом кальция, не только снижает побочные действия β -миметиков, но и сам снижает сократительную активность матки, усиливая их действие. Снижения дозировки медикаментозных средств удастся достигнуть при сочетании лекарственной терапии с физиотерапией — электрофорез магния синусоидальным модулированным током (СМТ). Из современных р-миметиков привлекает внимание отечественный препарат Сальгим. Особенностью этого препарата является то, что р-частица расположена на молекуле янтарной кислоты, важном компоненте «дыхания» клетки. Поэтому побочных эффектов при приеме препарата Сальгим **меньше**, чем при других р-миметиках, а эффективность лечебного действия одинакова. Эффективность применения Р-миметиков, по нашим данным, составила 86%.

При угрозе прерывания беременности проявляющейся повышенным тонусом матки нами разработана схема применения индометацина — ингибитора синтеза простагландинов (Хачапуридзе Н.В., 1989). Индометацин назначается в дозе 200 мг в сутки в таблетках или свечах в 1-е сутки по 50 мг 4 раза в таблетках (в свечах по 100 мг 2 раза), 2—3 сутки по 50 мг через 8 часов, 4—6 сутки по 50 мг через 12 часов, 7—8 сутки по 50 мг на ночь. Общая доза не должна превышать 1000 мг. Длительность курса лечения 5—9 дней. Противопоказания для использования индометацина являются желудочно-кишечные заболевания, бронхиальная астма. Торможение сократительной деятельности матки начинается через 2—3 часа после приема препарата и выражается в снижении тонуса, постепенном снижении амплитуды схваток. Полная нормализация состояния матки наступает через 3—4 дня от начала терапии. Эффективность применения индометацина, по нашим данным, составила 72%.

Отрицательного влияния на состояние плода в указанных дозах препарат не оказывает. Эффективность использования индометацина зависит от срока беременности и выраженности изменений со стороны шейки матки. Если угроза прерывания в стадии, когда укорочена или сглажена шейка матки, индометацин менее эффективен, чем р-миметики. Если сократительная деятельность матки характеризуется высоким тонусом матки, а шейка матки сохранена, то эффективность индометацина не уступает р-миметикам. Побочные действия индометацина менее выражены чем у Р-миметиков и могут быть в виде головной боли, аллергической сыпи, боли в области желудочно-кишечного тракта.

Для закрепления эффекта целесообразно использовать сочетание индометацина с электрофорезом магния (СМТ).

Терапию угрожающих выкидышей и преждевременных родов внутривенным капельным введением 2% раствора сульфата магния в дозе 200 мл мы проводили в течение 1 часа курсом лечения 5—7 дней. Токолитическая терапия сульфатом магния не оказывает отрицательного влияния на плод, снижает у матери артериальное давление, усиливает диурез, отмечается благоприятный седативный эффект. Однако эффективность ниже, чем при использовании р-миметиков и индометацина, и составляет 67%.

Для лечения угрожающих преждевременных родов необходимо шире использовать немедикаментозные и физиотерапевтические средства воздействия

на мускулатуру матки. Из всех методов мы предпочитаем проводить электрорелаксацию матки с помощью прибора релаксатора **РМ-01** фирмы «Диатек». Мы проводим электрорелаксацию всем беременным с угрозой прерывания и только при отсутствии эффекта в ближайшие 30 минут начинаем медикаментозную терапию.

При угрозе преждевременных родов неотъемлемой частью терапии является профилактика респираторного дистресс-синдрома у **новорожденных**, путем назначения беременной **глюкокортикоидных** препаратов.

Под влиянием **глюкокортикоидов**, введенных беременной или непосредственно **плоду**, наблюдается более быстрое созревание легких, так как происходит ускоренный синтез **сурфактанта**.

Беременным на курс лечения назначается **8—12 мг** дексаметазона (по 4 мг 2 раза в день внутримышечно **2—3** дня или в таблетках по 2 мг 4 раза в первый день, по 2 мг 3 раза во второй день, по 2 мг 2 раза в третий день). Назначение дексаметазона с целью ускорения созревания легких плода имеет смысл, когда терапия, направленная на сохранение беременности, не дает стабильного эффекта и через **2—3** суток наступают преждевременные роды. Так как не всегда удастся предвидеть успех от проводимой терапии при преждевременных родах, то кортикостероиды следует назначать всем беременным, которым вводятся токолитические средства. Противопоказаниями для глюкокортикоидной терапии являются: язвенная болезнь желудка и **двенадцатиперстной** кишки (можно использовать внутримышечный путь введения), недостаточность кровообращения III ст., эндокардит, нефрит, активная форма туберкулеза, тяжелые формы диабета, остеопороз, тяжелая форма нефропатии.

При сочетанной терапии р-миметиками и глюкокортикоидами при их непереносимости или передозировке описаны случаи развития легочно-сердечной недостаточности с отеком легкого. Для профилактики этих тяжелых осложнений необходим жесткий контроль состояния беременной и всех гемодинамических показателей.

Профилактика РДС имеет смысл при сроках гестации **28—33** недели. В более ранние сроки гестации антенатальное созревание легких требует более длительного использования препарата. Хотя большой эффективности от повторных курсов глюкокортикоидов нет. В тех случаях, когда нет возможности пролонгировать беременность, необходимо использовать **сурфактант** для лечения РДС у новорожденного. Антенатальная профилактика РДС с использованием сурфактанта, вводимого в амнион, как правило, не эффективна. После 34 недель гестации легкие плода уже имеют достаточно сурфактанта и необходимости в профилактике РДС практически нет.

Большинство осложнений в родах как со стороны матери, так и со стороны плода, обусловлены нарушением сократительной деятельности матки. Для выявления особенностей сократительной деятельности матки при преждевременных родах, проводили ведение **партограммы** и запись сократительной деятельности матки. Оценка сократительной деятельности матки производилась по следующим показателям: частота схваток за **10** минут, длительность схваток, длительность пауз между схватками, интенсивность «чистой» схватки, которая измеряется в килопаскалях или мм рт.ст., маточная активность в единицах Монтевидео (ЕМ — произведение интенсивности схватки на частоту сокращений матки

за 10 минут) или в Александрийских единицах (величина единицы Монтевидео, умноженная на длительность схватки).

I период родов условно делили на латентную и активную фазы родов. Латентной фазой родов считали промежуток времени от начала регулярных схваток до открытия маточного зева на 4 см, активной — открытие маточного зева от 5 до 10 см. При нормальной продолжительности преждевременных родов имела тенденция к увеличению скорости раскрытия шейки матки, которая в латентной фазе составляет 0,8 см/час, в активной — 3,5 см/час. В результате ускорения периода раскрытия шейки матки в динамике нормальных преждевременных родов происходит укорочение длительности как латентной ($6,25 \pm 0,312$ час), так и активной фаз родов ($2,16 \pm 0,15$ час) по сравнению со своевременными родами ($6,32 \pm 0,27$ час и $3,29 \pm 0,27$ час, соответственно). Таким образом, I период родов у женщин с нормальным течением преждевременных родов составляет $8,1 \pm 0,4$ час, а своевременных родов — $9,4 \pm 0,4$ час, II период — $0,36 \pm 0,02$ час и $0,57 \pm 0,04$ час, соответственно.

Таким образом, несмотря на то, что показатели сократительной деятельности матки при нормальной продолжительности преждевременных родов близки к параметрам СДМ при неосложненном течении своевременных родов, отличительной чертой их является монотонность ритма схваток, заключающаяся в отсутствии увеличения количества схваток и удлинения их в активной фазе родов. Продолжительность нормальных преждевременных родов короче, чем своевременных ($8,54 \pm 0,38$ час и $10,21 \pm 0,47$ час, соответственно), за счет увеличения скорости раскрытия шейки матки. Возможно это связано с тем, что у этих женщин чаще встречается истмико-цервикальная недостаточность, и при меньшей массе плода, не требуется высокой маточной активности и интенсивности схваток для его рождения.

Если параметры СДМ роженицы с преждевременными родами соответствуют выше приведенным, роды вели **выжидательно**, в родах проводили регулярно профилактику гипоксии плода введением глюкозы, аскорбиновой кислоты, сифетина, кокарбоксилазы каждые 2—3 часа в течение родов; адекватное обезболивание родов, с использованием анальгина, баралгина, закиси азота. Промедол из-за его неблагоприятного влияния на дыхательный центр плода при преждевременных родах применять нецелесообразно. Может быть использована длительная перидуральная анестезия. В этом случае роды ведутся совместно с анестезиологом.

С целью уменьшения родового травматизма в периоде изгнания, пособие оказывается без защиты промежности. Акушерка или врач, принимающий ребенка, вводит пальцы во влагалище и растягивая вульварное кольцо способствуют рождению головки плода. У рожениц с высокой ригидной или рубцовоизмененной промежностью обязательно рассечение промежности для облегчения прорезывания головки плода.

Принимается ребенок на специальную подставку, на уровне промежности матери. Не следует поднимать ребенка или опускать ниже уровня матки, чтобы не создавать гипер- или гиповолемию у новорожденного, что может вызвать затруднения его сердечной деятельности. Принимать ребенка необходимо в теплые пеленки. Отделение его от матери целесообразно проводить в течение первой минуты после рождения и, если необходимо, то приступить к реанимационным

мероприятиям (бережно, осторожно, лучше в кювезе). Недоношенному ребенку противопоказано назначение препаратов — стимуляторов дыхания (**лобелина гидрохлорида**, кофеина), так как они могут вызывать судороги.

Профилактика кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах проводится по обычной методике (внутривенное введение метилэргометрина или окситоцина).

Клиническими проявлениями быстрых преждевременных родов являются частые, болезненные, продолжительные схватки. Сократительная деятельность матки при быстрых преждевременных родах или осложненных чрезмерно сильной родовой деятельностью характеризуется целым рядом особенностей: увеличение скорости раскрытия шейки матки, превышающие 0,8—1 см/час в латентную фазу и 2,5—3 см/час в активную фазу родов, частота схваток 5 и более за 10 минут, интенсивность схваток более 5 кПа, маточная активность в Александрийских единицах — 2100 АЕ в латентную фазу и 2430 АЕ в активную фазу родов.

Для прогнозирования быстрых преждевременных родов при поступлении пациенток проводили запись токограмм 10—20 минут для оценки частоты схваток, их интенсивности, а также производили повторное влагалищное исследование через 1 час для оценки скорости раскрытия шейки матки. Если параметры оценки сократительной деятельности матки и динамика открытия шейки матки укладывались в выше приведенные критерии, то можно ожидать быстрых или стремительных родов.

Коррекцию нарушения сократительной деятельности при быстрых преждевременных родах проводили внутривенным капельным введением партусистена (0,5 мг партусистена в 250—300 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия).

Для предварительной оценки реакции матки на введение препарата в течение первых 10 минут партусистен вводили в дозе 0,8 мкг/мин (10 капель в 1 минуту).

При дискоординированной родовой деятельности эта доза являлась достаточной для ее нормализации. При чрезмерно активной родовой деятельности, быстрых родах дозу партусистена увеличивали до 1,2—3,0 мкг/мин, т.е. до 40 капель в минуту, для подавления чрезмерно высокой активности матки, при этом снижение сократительной деятельности матки наступило в среднем через 10 минут. Затем постепенно скорость введения препарата снижали до появления на мониторе регулярных схваток с частотой 3—4 схватки за 10 минут. Токолиз продолжали не менее 2—3 часов под постоянным контролем гистерографии, так как, нередко после быстрой отмены препарата вновь возникают дискоординированные сокращения или гиперактивность матки. В процессе введения препарата необходимо постоянно следить за пульсом и уровнем артериального давления.

Токолиз прекращали при открытии шейки матки 8—9 см, т.е. за 30—40 минут до предполагаемых родов. В последовом и раннем послеродовом периодах следует проводить профилактику кровотечения путем введения метилэргометрина 1,0 или окситоцина 5 ЕД в 300 мл физиологического раствора.

В процессе родов состояние плода оценивали на основании динамического изучения кардиограммы. При введении токолитиков со скоростью 40 капель в 1 минуту (1,2—3 мкг/мин) у плода определяется повышение базального ритма ЧСС — до 160—170 уд в 1 минуту с единичными акцелерациями, что можно объяснить реакцией плода на введение больших доз токолитиков, снижение

дозы вводимого препарата приводило к нормализации ЧСС плода. Тем не менее при угрожающей гипоксии введение малых доз **партусистена** приводило к нормализации ЧСС. В применяемых дозировках партусистен не оказывал отрицательного влияния на состояние внутриутробного плода и новорожденного.

Ведение быстрых преждевременных родов под прикрытием токолитиков, способствовало снижению темпа раскрытия шейки матки и более плавному течению родов, нормализации сократительной деятельности матки, что выражалось в снижении частоты схваток, увеличении пауз между схватками, уменьшении их интенсивности, наряду с отсутствием достоверного снижения длительности схваток.

Внутривенное применение партусистена или других токолитиков, под контролем наружной токографии является эффективным средством для профилактики и коррекции нарушений родовой деятельности при преждевременных родах, что создает основу для профилактики травматизации недоношенного плода и тем самым к снижению перинатальных потерь.

Слабость родовой деятельности диагностировали по уменьшению частоты, длительности, интенсивности схваток и замедлении скорости раскрытия шейки матки. Введение стимулирующих маточные сокращения средств при преждевременных родах проводили осторожно, при контроле за характером родовой деятельности и состоянием плода после предоставления женщине отдыха. Наиболее эффективным методом родостимуляции является сочетанное применение окситоцина 2,5 ЕД и простагландина F 2 α в дозе 2,5 мг в 500,0 мл раствора натрия хлорида изотонического 0,9%. Введение проводили начиная с 5—8 капель в минуту. В дальнейшем дозу увеличивали каждые 10—20 минут на 4—5 капель до появления регулярных схваток с частотой 3—4 за 10 минут. В отличие от лечения слабости родовой деятельности при своевременных родах, где родостимуляцию проводят, как правило, до завершения родов, при преждевременных родах целесообразно проводить лечение более щадящим способом. Для этого введение **утеротонических** средств продолжается до нормализации сократительной деятельности матки под контролем монитора 1—2 часа, затем система подключается к флакону раствора хлорида натрия без **утеротонических** средств. Если регулярная родовая деятельность в дальнейшем продолжается, то **утеротонические** средства используются для профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах. Если вновь СДМ **ослабевает**, то вновь продолжается их введение в дозе, чтобы параметры СДМ были в пределах характерных для неосложненных преждевременных родов.

При возникновении слабости родовой деятельности во II периоде родов можно использовать эндоназальное введение окситоцина. Для этого из ампулы **окситоцина**, содержащей 5 ЕД окситоцина, берется пипеткой препарат и вводится в дозе 1—2 капли в каждую половинку носа через 20 минут.

Применение метода Крестеллера, вакуум-экстрактора при недоношенном плоде противопоказано. Использование акушерских щипцов возможно при сроках гестации 34—37 недель.

При тазовом **предлежании** плода ручное пособие следует оказывать очень осторожно, используя приемы классического пособия. Метод **Цовьянова** при чисто ягодичном **предлежании** у глубоконедоношенных детей использовать нецелесообразно, ввиду легкой ранимости недоношенного ребенка (опасность кровоизлияния в шейный отдел спинного мозга).

Вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения при недоношенной беременности решается индивидуально. В настоящее время кесарево сечение до 34 недель гестации проводится по жизненным показаниям со стороны матери. В интересах плода в эти сроки гестации может быть поставлен вопрос об операции при осложненном течении родов в тазовом предлежании, при поперечном, косом положении плода у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, невынашивание) при наличии реанимационно-интенсивной неонатальной службы. В случае необходимости оперативного родоразрешения при неразвернутом нижнем сегменте матки лучше использовать продольный разрез на матке, так как извлечение плода при поперечном разрезе может быть затруднено.

Одним из наиболее частых осложнений преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), который наблюдается у 38—51% женщин с преждевременными родами. Возможность инфицирования при ПРПО оказывает решающее влияние на ведение беременности. Риск инфицирования плода при ПРПО выше, чем у матери, что объяснимо с точки зрения незрелых механизмов защиты у плода. В настоящее время при недоношенной беременности и ПРПО придерживаются выжидательной тактики с контролем за возможным развитием инфекции. Выжидательная тактика является более предпочтительной, чем меньше срок гестации, так как при удлинении времени безводного промежутка отмечается более ускоренное созревание сурфактанта легких плода и снижение частоты болезни гиалиновых мембран.

Необходим следующий контроль за состоянием здоровья матери и плода: измерять окружность живота и высоту дна матки, следить за количеством и качеством подтекающих вод, измерять частоту пульса, температуру тела, частоту сердцебиения плода каждые 4 часа. Определять содержание лейкоцитов каждые 12 часов, при нарастании лейкоцитоза смотреть лейкоцитарную формулу крови. Посев из цервикального канала, мазки — каждые пять дней. При наличии иммунологической лаборатории могут быть использованы более чувствительные тесты выявления начинающейся инфекции: оценка Т-клеточного звена иммунитета, появление С-реактивного белка, спонтанный тест с нитро-синим тетразолием (с НСТ).

В настоящее время наиболее информативными тестами возникновения инфекции у плода является определение уровней провоспалительных цитокинов в периферической крови или IL-6 в слизи цервикального канала, которые повышаются за 2—5 недель до преждевременных родов. Прогностическую значимость имеет также определение фибронектина. Если при преждевременном излитии вод в отделяемом цервикального канала уровень фибронектина выше 27%, то это свидетельствует о внутриутробном инфицировании.

При ПРПО необходимо решать вопрос о применении токолитической терапии, профилактики дистресс-синдрома глюкокортикоидами и о применении антибиотиков.

Токолитическая терапия может быть назначена беременной с ПРПО в случае угрожающих и начинающихся преждевременных родов для проведения профилактики РДС на 48—72 часа, затем токолитическая терапия отменяется и продолжается наблюдение. В случае начала родовой деятельности она больше не подавляется.

Использование **глюкокортикоидов** для профилактики РДС является одним из сложных вопросов при **ПРПО** и недоношенной беременности, так как применение их может усилить опасность развития инфекционных осложнений у матери и плода. Опыт **показывает**, что применение глюкокортикоидов для профилактики РДС необходимо использовать до срока беременности 34 недели, что благоприятно сказывается на показателях перинатальной смертности недоношенных новорожденных. Однако увеличивается риск инфекционных осложнений у матери.

Использование антибиотиков у пациенток с ПРПО показано у беременных групп риска инфекционных осложнений: принимающие длительное время **глюкокортикоиды**, с истмико-цервикальной недостаточностью, беременные с анемией, пиелонефритом и др., хроническими инфекциями, а также пациентки, которым в связи с акушерской ситуацией производили несколько раз влагалищные исследования даже при отсутствии признаков инфицирования. У всех остальных при появлении малейших признаков инфекции назначать антибиотики, создавать гормональный фон с последующим **родовозбуждением**.

Характеристика недоношенного ребенка

С 1961 г. по рекомендации ВОЗ всех новорожденных с массой тела менее 2500 г обозначали как новорожденных с «малой массой при рождении». В настоящее время это положение не разделяется многими исследователями, так как оно устранило понятия «недоношенность» и «срок внутриутробного развития» при оценке состояния ребенка. Многие исследователи новорожденных с малой массой тела делят на три **группы**:

- 1) новорожденных, скорость внутриутробного роста которых была нормальной до момента рождения (масса тела соответствует **гестационному сроку**);
- 2) детей, рожденных в срок или переношенных, но имеющих массу тела, недостаточную для данного гестационного срока, вследствие замедления внутриутробного роста;
- 3) недоношенных, у которых, кроме того, отмечалось замедление внутриутробного роста, т. е. их масса тела недостаточна в связи как с недоношенностью, так и нарушением внутриутробного развития.

У ребенка, рожденного преждевременно, обнаруживаются признаки незрелости: масса тела менее 2500 г, длина тела менее 45 см, много сыровидной смазки, недостаточное развитие подкожной жировой клетчатки, пушок **нателе** (в норме он отмечается только на плечевом поясе), небольшая длина волос на голове, мягкие ушные и носовые **хрящи**, ногти не заходят за кончики **пальцев**, пупочное кольцо расположено ближе к лону, у мальчиков яички не опущены в **мошонку**, у девочек клитор и малые половые губы не прикрыты большими, крик ребенка тонкий (пискливый).

Оценка степени зрелости проводится по специальной шкале (ВОЗ, 1976) (табл. 28). При этом срок внутриутробного развития новорожденного можно оценить с точностью до 2 нед. При оценке степени зрелости следует учитывать срок беременности, при котором произошли роды.

Определение степени зрелости недоношенных детей (ВОЗ, 1976)

Параметр	Оценка параметров зрелости у детей									
	до 28 нед	28 нед	30 нед	32 нед	33 нед	34 нед	35 нед	36 нед	37 нед	38 нед
Масса тела, г	До 1000	1000—1200	1200—1500	1500—1800	1800—1900	1900—2100	2100—2400	2400—2700	2700—3000	Более 3000
Рост, см	34	35	37	40	41	42	44	45	49	50
Окружность головы, см	25	26	28	29	30	31	32	32	35	36
Окружность груди, см	21	24	26	26	27	27	28	32	34	35
Массо-ростовой коэффициент	27	34	34	42	42	42	49	50	50	60
Исчерченность стоп										
Сосок грудной железы	Не виден на глаз не пальпируется 0	0	Виден на глаз не пальпируется 1	1	1—2 мм 2	2—3 мм 3	3 мм Пальпируется 3	5 мм 3	7 мм 5	7 мм 5
Положение яичек	Не спущены в мошонку			0	В верхней части 1	2	Спущены в мошонку			2
Исчерченность мошонки	Не выражена 0			0	Слабо в верхней части 1	2	Исчерченность на нижней стороне 2			Хорошо исчерчена 3

Оценка состояния ребенка по шкале Апгар была предложена для доношенного новорожденного, но эта шкала с успехом может быть использована и при **недоношенности**. Повышенная частота угнетения жизненно важных параметров у недоношенного ребенка **коррелирует** с низкими оценками состояния при рождении. По данным многих исследователей, при массе тела до 1500 г состояние оценивается по шкале Апгар от 0 до 3 баллов примерно у 50%, в то время как при массе 3000 г — только у 5—7% новорожденных. Большое прогностическое значение имеет оценка состояния ребенка по шкале Апгар через 5 мин после рождения. Если она остается низкой, то прогноз неблагоприятный.

В последние годы установлено, что внутриутробно плод совершает дыхательные движения, которые могут быть зарегистрированы с помощью ультразвуковой аппаратуры. Если эти движения отсутствуют либо значительно ослаблены, то у новорожденных чаще развивается болезнь гиалиновых мембран. При нефропатии или диабете у матери частота эпизодов дыхательных движений у плода снижается. Внутриутробное дыхание является новым параметром, который, по-видимому, позволит более точно оценивать готовность организма плода к **внеутробному** дыханию. Механизм первого вдоха довольно сложен, и роль стимулов этого процесса недостаточно изучена, особенно у детей, родившихся в разные **гестационные** сроки. Большое значение в возбуждении дыхательного центра в момент рождения имеет асфиксия, которая может наблюдаться как короткий эпизод в момент рождения ребенка. Снижение PO_2 и pH, повышение P_{CO_2} стимулируют дыхательные движения, вызывая импульсы с **каротидных** и аортальных хеморецепторов. Такие короткие эпизоды асфиксии, которые наблюдаются в процессе нормальных родов, характеризуются отсутствием метаболического ацидоза. Затянувшаяся асфиксия сопровождается появлением метаболического и дыхательного ацидоза и ведет к угнетению дыхательного центра.

Другим важным стимулом к началу дыхания является резкое падение **температуры** среды, окружающей ребенка при рождении. Снижение температуры стимулирует нервные окончания в коже ребенка, эти стимулы передаются в дыхательный центр. Они являются интенсивным стимулятором дыхания. Однако чрезмерное охлаждение новорожденного ведет к глубокому угнетению жизнедеятельности ребенка. Тактильная стимуляция, создаваемая при обычном прикосновении к ребенку в момент родов, также стимулирует начало дыхания. Конечным результатом **внеутробной** деятельности дыхательной мускулатуры является создание внутри легких плода более низкого давления, чем в атмосфере. Отрицательное внутригрудное давление способствует поступлению воздуха в легкие. Основную роль в нормальном функционировании легких играет диафрагма.

Адаптация сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни происходит одновременно с адаптацией легких. Расширение легких и адекватная оксигенация, которые наступают у ребенка с началом дыхательных **движений**, вызывают снижение артериального давления в малом круге кровообращения в связи с расширением легочных артериол. В это время значительно повышается артериальное давление в большом круге кровообращения из-за выключения плацентарного кровотока. Вследствие изменения соотношения величин артериального давления создаются условия для ликвидации смешивания венозной и артериальной крови, происходит закрытие овального **окна** и артериального, а затем и венозного протока.

**Оценка функции дыхания (шкала Сильвермана)
у недоношенных новорожденных**

Параметры	При рождении			Сутки после рождения						
				1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Движение грудной клетки	0	1	2							
Втяжение межреберий	0	1	2							
Втяжение грудины	0	1	2							
Участие крыльев носа, положений нижней челюсти	0	1	2							
Характер дыхания	0	1	2							
Сумма баллов	0	1	2							

Примечание.

0 баллов — нет нарушений функции дыхания.

1 балл — отмечаются асинхронное движение грудной клетки с небольшим втяжением передней брюшной стенки на вдохе, втяжение межреберий, грудины. Крылья носа участвуют в акте дыхания. Нижняя челюсть западает. Дыхание учащенное, шумное иногда со стоном.

2 балла — отмечаются асинхронное движение грудной клетки и передней брюшной стенки, значительное втяжение передней брюшной стенки на вдохе, значительное втяжение межреберий и грудины. Крылья носа раздуты, нижняя челюсть западает. Дыхание шумное, со стоном, стридорозное.

Для оценки функции дыхания в момент рождения и последующие дни все шире находит применение шкала Сильвермана, в соответствии с которой дыхательная функция новорожденного характеризуется:

- 1) движением грудной клетки и втяжением передней брюшной стенки на вдохе;
- 2) втяжением межреберий;
- 3) втяжением грудины;
- 4) положением нижней челюсти и участием крыльев носа в акте дыхания;
- 5) характером дыхания (шумное, со стоном).

Каждый из этих симптомов оценивается от 0 до 2 баллов по мере нарастания его тяжести. Сумма баллов дает представление о функции дыхания у новорожденного. Чем меньше балл по шкале Сильвермана, тем менее выражены проявления легочной недостаточности (табл. 29). При выхаживании недоношенных детей необходимо поддержание адекватного дыхания и нормального функционирования легких. Особенно важно не нарушить механизм первого вдоха, поэтому все манипуляции по отсасыванию слизи из верхних дыхательных путей должны проводиться чрезвычайно осторожно.

Поддержание оптимальной температуры окружающей среды является одним из самых важных аспектов эффективного ухода за недоношенным ребенком. Анатомические особенности недоношенных таковы, что предрасполагают к потере тепла, и тепловой баланс у них менее устойчив, чем у детей с большей массой тела.

У новорожденных при малой массе тела относительно велика его поверхность. Большая поверхность тела обуславливает более обширный контакт с внеш-

ней **средой**, увеличивая тепловые потери. Потери тепла на единицу массы у недоношенного ребенка с массой тела **1500 г** в 5 раз больше, чем у взрослого. Другим анатомическим препятствием к сохранению тепла является слишком тонкий слой подкожной жировой клетчатки, вследствие чего тепло быстро передается от внутренних органов к поверхности кожи.

Поза ребенка также отражается на скорости потери тепла. При согнутых конечностях уменьшаются поверхность тела и соответственно теплоотдача. Склонность к сгибанию конечностей возрастает с увеличением срока внутриутробного развития. Чем он меньше, тем больше тепла теряет новорожденный. Эти факторы значительно влияют на способность новорожденного к выживанию, на скорость выздоровления после асфиксии, на эффективность терапии расстройств дыхания, а также на скорость прибавки массы тела.

Под влиянием холода вследствие активации обмена веществ у новорожденного возрастает скорость отдачи. Этот феномен наблюдается как у **доношенных**, так и у недоношенных новорожденных, хотя у последних скорость теплоотдачи несколько меньше. К основным нарушениям обмена веществ у новорожденных, подвергшихся охлаждению, относятся гипоксемия, метаболический ацидоз, быстрое истощение запасов гликогена и снижение уровня сахара крови. Усиление обмена веществ влечет за собой увеличение потребления кислорода. Если при этом содержание кислорода во вдыхаемом воздухе не повышено, то P_{O_2} крови падает. В ответ на переохлаждение выделяется **норадреналин**, что ведет к сужению легочных сосудов. В связи с этим снижается эффективность вентиляции легких, что ведет к уменьшению парциального давления кислорода в артериальной крови. В этом случае расщепление гликогена и превращение его в глюкозу происходят в условиях гипоксии, а при анаэробном гликолизе скорость расщепления гликогена во много раз выше, чем при аэробном, вследствие чего развивается гипогликемия. Кроме того, в процессе анаэробного гликолиза образуется большое количество молочной кислоты, что ведет к нарастанию метаболического ацидоза.

Эти нарушения возникают тем скорее, чем более недоношен ребенок, так как запасы гликогена у него незначительны, и особенно снижены у новорожденных с недостаточной оксигенацией при ателектазах вследствие незрелости легких и других нарушений дыхания. Для таких новорожденных поддержание теплового режима окружающей среды **имеет** жизненно важное значение. Температура тела падает сразу после рождения. В определенной степени это физиологический процесс, так как для стимулирования первого вдоха необходимо раздражение кожных рецепторов. В обычном родильном зале температура у доношенного новорожденного снижается на **0,7°C** в прямой кишке и на **0,3°C** на коже в минуту. У недоношенного эти потери еще существеннее, особенно если одновременно наблюдается расстройство дыхания.

Значительное количество тепла теряется при испарении околоплодной жидкости с тела ребенка. С целью уменьшения этих потерь недоношенного ребенка следует принимать в теплые пеленки, обтирать и помещать на столик, обогреваемый сверху источником тепла, либо в **кувез**, нагретый до **32—35°C**. Поддержание теплового режима в первые дни жизни является первоочередной задачей при выживании недоношенных.

Недоношенные новорожденные плохо переносят стрессовые ситуации, которые возникают в связи с началом **внеутробной** жизни. Их легкие недоста-

точно зрелы для осуществления **газообмена**, пищеварительный тракт не может усвоить **20—40%** жира, содержащегося в молоке. Их устойчивость к инфекции невелика, а увеличение скорости потери тепла нарушает терморегуляцию. Повышенная хрупкость капилляров предрасполагает к кровоизлияниям, особенно в желудочки мозга и шейный отдел спинного мозга. Самыми распространенными заболеваниями, к которым предрасположены недоношенные **новорожденные**, являются болезнь гиалиновых мембран, внутричерепные кровоизлияния, инфекция, асфиксия.

Наиболее тяжелым осложнением **постнатального** периода жизни у недоношенного ребенка является болезнь гиалиновых мембран, или синдром расстройства дыхания. Чаще всего это заболевание наблюдается у детей с массой тела при рождении **1000—1500 г** и меньше. В большинстве случаев у новорожденных в легких имеется **сурфактант**, обеспечивающий эффективное дыхание. Небольшое количество его продуцируется с участием **метилтрансферазы** с **22—24 нед** внутриутробной жизни. После рождения продуцирование **сурфактанта** этим путем прекращается под влиянием гипоксии. Синтез сурфактанта более устойчивой системой с участием **фосфохолин-трансферазы** начинается в **34-35 нед** внутриутробной жизни; эта система более устойчива к ацидозу и гипоксии. При рождении и вскоре после него недоношенный ребенок может дышать без затруднений, но в связи с тем, что сурфактант расходуется, а новая система синтезирует его еще в незначительном количестве, не устанавливается нормальная функциональная остаточная емкость легких. Альвеолы, которые раздуваются при вдохе, спадаются во время выдоха. Каждый последующий вдох требует от ребенка невероятных усилий.

По мере ослабления ребенка усиливается ателектаз, что влечет за собой развитие гипоксии и гиперкапнии. Поскольку превалирует анаэробный путь гликолиза, возникает метаболический ацидоз. Гипоксия и ацидоз усиливают спазм сосудов, вследствие чего уменьшается приток крови к легким. Гипоксия и ацидоз приводят к повреждению капилляров и некрозу альвеол. В альвеолах и терминальных респираторных бронхиолах образуются гиалиновые мембраны из продуктов омертвения клеток, которые сами по себе, не вызывая ателектаза, значительно снижают упругость легких. Эти процессы в еще большей степени нарушают продуцирование сурфактанта. Недостаточное расправление легких и сохранение высокой резистентности сосудов легких ведут к увеличению артериального давления в малом круге кровообращения, вследствие чего сохраняется внутриутробный тип кровообращения (овальное окно, артериальный проток). Действие этих **внелегочных шунтов** выражается в отводе крови от легких, и состояние ребенка прогрессивно ухудшается. При угрозе преждевременных родов и в момент родов необходима профилактика болезни гиалиновых мембран у ребенка (поддержание температурного режима, достаточная оксигенация, борьба с ацидозом). Современные методы интенсивной терапии позволяют значительно снизить смертность при этом заболевании. В неонатальном периоде у недоношенных детей наблюдаются признаки задержки внутриутробного развития. Такие состояния наиболее характерны для детей, рожденных от матерей с экстрагенитальной патологией и токсикозами второй половины беременности. Вместе с тем, как показали наши исследования (**Ж. З. Баллыева, 1986**), дети с явлениями гипотрофии нередко рождаются даже у **первобеременных** женщин

без каких-либо других осложнений течения беременности. Гипотрофия выявляется чаще при преждевременных родах в 28—32 нед беременности (67%). При родах в 33—36 нед частота рождения детей с признаками задержки внутриутробного развития составляет только 30%.

В большинстве наблюдений явления задержки внутриутробного развития у первобеременных женщин были обусловлены морфофункциональными особенностями плаценты и развитием плацентарной недостаточности (Баллыева Ж.З., 1989). Сравнительный анализ качественных показателей и количественных характеристик показал, что при родах в 28—32 нед половина, а при родах в 33—36 нед — только одна треть последов имела аномалии формы и прикрепления пуповины. В тех случаях, когда беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре, были резче выражены изменения плаценты. Так, показатель резорбционной поверхности плаценты снижался до 3,1 м² при сроке беременности 28—32 нед и до 5,7 м² при сроке 33—36 нед.

При использовании общих обзорных методов морфологического исследования в плаценте у родивших преждевременно женщин выявлен ряд изменений, к которым следует отнести массивные отложения фибриноида в децидуальной пластинке и межворсинчатом пространстве с наличием единичных X-клеток, участки обызвествления, увеличение количества измененных терминальных ворсин (склерозированные, отечные, фибриноидно-измененные), сужение межворсинчатого пространства. Все эти изменения характеризовали дистрофические процессы и чаще обнаруживались в плацентах женщин, родивших в срок до 32 нед. Одновременно определялось большое количество неизмененных терминальных ворсин с синцитиальными «узелками» пролиферативного типа, с расширенными, полнокровными и субэпителиально расположенными капиллярами. Эти ворсины обуславливали компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте. Эти особенности чаще выявлялись в плацентах женщин, родивших в срок позже 33 нед беременности. Стереометрический анализ плацент подтвердил преобладание дистрофических процессов в плацентах при родах до 32 нед и компенсаторно-приспособительных изменений при родах в более поздние сроки. У женщин, перенесших во время беременности острые респираторно-вирусные заболевания, при гистологическом исследовании плацент, помимо указанных изменений, наблюдались выраженные расстройства маточно-плацентарного кровообращения в виде обширных кровоизлияний в децидуальную пластинку, межворсинчатое пространство и строуму ворсин.

При анализе морфометрических данных плацент и сравнении их с данными о состоянии недоношенных детей при рождении и в раннем неонатальном периоде установлено, что масса тела новорожденных, масса и морфометрические параметры плаценты в зависимости от гестационного возраста снижены в тех случаях, когда дети родились с признаками задержки внутриутробного развития. Состояние детей, рожденных с признаками гипотрофии, оценивалось по шкале Апгар, как правило, ниже 5 баллов. При морфологическом анализе плаценты более выраженные по интенсивности и распространенности дистрофические процессы отмечались у тех женщин, дети которых родились с признаками гипотрофии и в срок до 32 нед беременности. Эти данные подтверждались при стереометрическом анализе структурных элементов терминальных ворсин, где наблюдалось уменьшение относительных площадей межворсинчатого про-

странства. Если при гистологическом исследовании компенсаторные изменения в плацентах преобладали над дистрофическими, то физические данные детей были нормальными, и соответствовали гестационному сроку.

При электронно-микроскопическом исследовании плацент обнаружены изменения во всех клеточных структурах ворсинчатого хориона: синцитиотрофобласте, строме ворсин и капиллярах. Микроворсинки, покрывающие синцитиотрофобласт, местами отсутствовали или неравномерно располагались на измененных терминальных ворсинах. Ультраструктура **склерозированных** ворсин характеризовалась увеличением в строме количества коллагеновых волокон, идущих в разных направлениях, а отечных — уменьшением числа клеточных компонентов с крупными **электронно-оптически** прозрачными образованиями различной формы и многочисленными **перегородками**. Количество коллагеновых волокон вокруг капилляра подтверждало наличие склероза сосудов. При этом были изменены **эндотелиальные** клетки, выстилающие внутреннюю поверхность капилляра. Ядра их вытягивались, ядерный хроматин располагался по периферии компактно, иногда с деструкцией цитоплазмы. Все эти изменения в клеточных элементах терминальной ворсины подтверждали наличие дистрофического процесса в плацентах. При электронно-микроскопическом исследовании плацент отмечены также увеличение субэпителиально расположенных сосудов и **гиперплазированных** капилляров, изменения плотности микроворсин и появление в синцитии сгруппированных ядер синцитиотрофобласта с набухшими **митохондриальными** кристами.

В результате исследования ферментативной активности **АТФ-азы** и 5'-нуклеотидазы в плацентах при преждевременных родах установлена зависимость продукта реакции от изменений в различных структурах терминальной ворсины. Так, высокая ферментативная активность наблюдалась на микроворсинах, секретирующих пиноцитозные пузырьки, ядрах синцития, **цитотрофобласта** и эндотелиальных клетках, т. е. **неизмененных терминальных** ворсинах, где чаще процессы носили компенсаторный характер. Так, где при ультраструктурном исследовании плаценты выявлялась **деструкция**, ферментативная активность **АТФ-азы** и 5'-нуклеотидазы была снижена. Особенно это касалось отечных, **склерозированных** и **фибриноидно-измененных** ворсин. Электронно-микроскопическое исследование позволило еще раз **определить у женщин**, родивших преждевременно, преобладание в плацентах дистрофических или компенсаторных процессов. Результаты ультраструктурного и ультрацитохимического исследований подтвердили, что происходящие в плаценте изменения свидетельствуют о развитии плацентарной недостаточности.

Таким образом, **морфофункциональные** исследования плацент при преждевременных родах, проводимые с применением морфометрических и электронно-микроскопических методов, позволили обнаружить явления плацентарной недостаточности. В случаях преобладания компенсаторно-приспособительных процессов в плацентах над дистрофическими беременность протекала благоприятно и недоношенные дети рождались с физическими параметрами, соответствующими гестационному сроку. При выраженных дистрофических изменениях в плацентах развитие плацентарной недостаточности приводило к внутриутробной задержке роста плода, осложненному течению неонатального периода у **недоношенных** детей и явилось одним из показаний к досрочному прерыванию беременности.

Профилактику преждевременных родов следует проводить с учетом современных представлений об этиологии и патогенезе данной патологии. Большое внимание следует уделять правильному физическому и нервно-психическому развитию девочки в периоде полового созревания.

В женских консультациях необходимо организовать наблюдение за беременными групп риска по преждевременным родам (с нарушением менструальной функции, инфантилизмом, эндокринопатиями, привычным невынашиванием, хроническими инфекционными заболеваниями, аномалиями развития половых органов, рубцом на матке и др.). Следует проводить борьбу с острыми инфекционными заболеваниями, профессиональными вредностями, курением.

Необходимо тщательно обследовать вне беременности женщин с недонашиванием, устранять причины преждевременного прерывания предшествующей беременности и проводить реабилитационные мероприятия до наступления беременности, госпитализацию в критические сроки и патогенетическую терапию в специализированных стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Абубакирова А.М., Баранов И.И.** — Возможности применения экстракорпоральных методов лечения в акушерстве и гинекологии — Вестник акуш. и гинек., 1993, 1-2, 27-34.
2. **Агаджанова А.А.** — Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза) — Докт. дисс..., М., 1999.
3. **Адамян Л.В., Макиян З.Н.** — Роль эндоскопических методов в восстановлении репродуктивной функции у женщин с аномалиями матки — Сб. Международного конгресса «Эндоскопия в гинекологии», 6—10 июня, 1994, 494.
4. **Айламазян Э.К.** — Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике — Нижний Новгород, НГМА, 1995.
5. **Алипов В.И., Головачев Г.Д.** — Репродуктивные потери и хромосомные аномалии — Акуш. и гинек., 1983, 1, 38—41.
6. **Баллыева Ж.З.** — Клинико-морфологические параллели при исследовании плаценты у первобеременных женщин при преждевременных родах — Канд. дисс..., М., 1989.
7. **Бакшеев Н.С.** — Маточные кровотечения в акушерстве — Киев «Здоровье», 1970.
8. **Баркаган З.С.** — Геморрагические заболевания и синдромы — М., «Медицина», 1988.
9. **Баскаков В.Н.** — Клиника и лечение эндометриоза — Л., «Медицина», 1979.
10. **Березин В.Ф., Мирошников М.П.** — Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене — М., «Медицина», 1976, 168.
11. **Бернат В.** — Состояние репродуктивной системы женщин с истмико-цервикальной недостаточностью — Канд. дисс..., М., 1987.
12. **Бикбулатов Р.М., Фарбер Н.А., Босгажан Л.Г.** — Вирусоносительство у беременных женщин — Вопросы охраны матери и детства, 1982, 9, 51—53.
13. **Бицадзе В.О., Макацария А.Д.** — Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике — Акуш. и гинек., 1999, 2, 37—41.
14. **Боголюбова И.М.** — Профилактика невынашивания беременности при миоме матки — Автореф. канд. дисс..., Казань, 1985.
15. **Бодяжина В.И., Любимова А.И., Розовский И.С.** — Привычный выкидыш — М., «Медицина», 1973.
16. **Бойко Е.Л., Посисеева Л.В.** — Роль «мужского» фактора в генезе невынашивания беременности на основании исследования специфических и неспецифических белков репродуктивной системы человека — Тез. докл. Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивная функция в супружеской паре», Россия, Екатеринбург, 19—20 октября, 1994.
17. **Бойко Е.Л., Сидоров А.Н., Посисеева Л.В.** — Реабилитация нарушений репродуктивного здоровья мужчин в парах с невынашиванием беременности ранних сроков — Международный информационный журнал по акушерству и гинекологии, 1998, 1, 52.

18. Бондарь О.Е. — Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с антифосфолипидным синдромом — Автор. канд. дисс..., М., 2000.
19. Борисова А.В. — Оптимизация тактики ведения женщин с привычным невынашиванием и хронической вирусной инфекцией с учетом интерферонового статуса — Канд. дисс..., М., 1998.
20. Бурчук В.К. — Клиника, диагностика, лечение синдрома внутриматочных синехий — Автореф. канд. дисс..., Омск, 1983.
21. Васильченко Н.П., Доронин Г.Л. — Значение ультразвукового исследования во время беременности у больных с миомой матки — В кн.: Ультразвуковая диагностика в перинатологии и педиатрии, Таллин, 1988, 44—45.
22. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. — Миома матки — М., «Медицина», 1981.
23. Вихляева Е.М., Асымбекова Г.У. и соавт. — Рациональная тактика ведения беременности и родов в профилактике перинатальной заболеваемости и смертности — Вестник АМН СССР, 1990, 7, 18—23.
24. Водолазская Т.И. — Хроническая гипоксия плода у женщин с привычным невынашиванием и высоким риском развития воспалительных осложнений — Канд. дисс..., М., 1994.
25. Воронцова Г.М. — Акупунктура в лечении и профилактике нарушений сократительной деятельности матки — Док. дисс..., М., 1982.
26. Гаспаров А.С. — Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками — Автореф. док. дисс..., М., 1996.
27. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. — Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом — Акуш. и гинек., 2002, 1, 24—27.
28. Гуща А.Л., Швальб П.Г. и соавт. — Воздействие излучения гелий-неонового лазера на фибринолитическую активность крови — Хирургия, 1978, 12, 106—107.
29. Говалло В.И. — Трансплантация тканей в клинике — М., «Медицина», 1979.
30. Говалло В.И. — Активность Т-лимфоцитов и их взаимодействие с сывороткой крови женщин при физиологической беременности — Акуш. и гинек., 1978, 4, 8—11.
31. Дадаляян Л.Г. — Акушерская тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и цитомегаловирусной инфекцией — Канд. дисс..., М., 1994.
32. Дадаляян Л.Г., Ванько Л.В. и соавт. — Особенности состояния иммунной системы новорожденных от матерей с ЦМВ и ВПГ-инфекцией — Мат. Международного симпозиума «Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья», 1992, 70.
33. Демидов В.Н., Гус А.И., Кателина С.Я. — Эхография внутриматочных синехий — Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии, 1999, 7, 3, 189—190.
34. Демидов В.Н., Красикова С.П. — Значение массового эхографического скрининга в выявлении патологии эндометрия — Современная медицина, 1990, 8, 89—92.
35. Демидова Е.М. — Патогенез привычного выкидыша — Док. дисс..., М., 1993.
36. Земляная А.А. — Профилактика преждевременного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием и высоким риском развития воспалительных осложнений — Канд. дисс..., М., 1993.
37. Елисеев О.М. — Сердечно-сосудистые заболевания у беременных — М., «Медицина», 1994.
38. Ельцов-Стрелков В.И., Смирнова Т.В. — Метод хирургического лечения анатомической истмико-цервикальной недостаточности вне беременности — Акуш. и гинек., 1979, 2, 29—31.
39. Ершов Ф.И. — Система интерферона в норме и патологии — М., «Медицина», 1996.
40. Ершов Ф.И., Антонова Л.В., Сухих Г.Т. — Нарушения системы интерферона у пациенток с вирусассоциированными и хламидийными инфекциями — Вопросы вирусологии, 1996, 41, 4, 172.

41. Иловайская С.Ф., Сидельникова В.М., Коладько В.Г., Фанченко Н.Д. — Особенности состояния репродуктивной системы у женщин при некоторых формах гипоплазии матки — Акуш. и гинек., 1982, 12, 48.
42. Каструбин Э.М., Кулаков В.И. и соавт. — Инструкция по применению аппарата ЛЭНАР-М., 1979.
43. Каплан А.И., Абрамова М.М., Гудкова М.В. — Гистеросальпингография в разные фазы менструального цикла — Акуш. и гинек., 1963, 4, 3—5.
44. Каретникова Н.А. — Генетические факторы в этиологии привычного выкидыша и врожденных пороков развития неясного генеза — Канд. дисс..., М., 1980.
45. Кидралиева А.С. — Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности с антифосфолипидным синдромом — Канд. дисс..., М., 1994.
46. Кирющенко П.А. — Диагностика и дифференцированная коррекция синдрома ДВС крови у беременных с плацентарной недостаточностью — Автореф. канд. дисс..., М., 1989.
47. Кирющенко П.А. — Состояние репродуктивной функции и тактика ведения женщин с аутоенсибилизацией к хорионическому гонадотропину человека — Док. дисс..., М., 2001.
48. Ковальчук Л.В. — Новый класс биологически активных пептидов — иммуноцитокінов в клинической практике — Российский медицинский журнал, 1997, 1, 59—61.
49. Коршунова О.В. — Вагинальные дисбактериозы и их коррекция с помощью новых биотерапевтических препаратов — Канд. дисс..., М., 2000.
50. Красовский Е.Б., Козлова В.И. — Патоморфологические и ультраструктурные изменения при вирусных воспалениях в плаценте — Вопр. охраны матер. и детства, 1978, 11, 79—80.
51. Крюк А.С., Костюк В.П., Долголиков В.П. — Применение лазера в хирургии — Здравоохранение Белоруссии, 1982, 4, 52—54.
52. Кулаженко В.П., Левченко Н.Н. и соавт. — Генетически детерминированная патология фертильности в популяции супругов, имеющих спонтанные (привычные) выкидыши — Генетика, 1977, 5, 138—145.
53. Кулиев А.М. — Фенотипические аспекты эмбриолеталий человека (цитология и биохимические исследования) — Автореф. док. дисс..., М., 1975.
54. Ледина А.В. — Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне персистенции энтеровирусной инфекции — Канд. дисс..., М., 1996.
55. Липман А.Д. — Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности — Акуш. и гинек., 1996, 4, 5—7.
56. Лозовская Л.С., Щищенко В.М., Хененов Э.А. и соавт. — Прогнозирование и дифференциальная этиологическая диагностика врожденных вирусных инфекций — Методические рекомендации, М., 1992.
57. Лысенко В.К., Левченко Н.А. и соавт. — К вопросу лечения истмико-цервикальной недостаточности при невынашивании беременности — В кн.: «Профилактика и лечение невынашивания беременности», Минск, 1973, 244—246.
58. Любимова А.И. — Хирургические методы лечения недонашивания беременности — Док. дисс..., М., 1969.
59. Любимова А.И., Мамедалиева Н.М. — Результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности наложением двойного П-образного лавсанового шва на шейку матки — Акуш. и гинек., 1981, 9, 40.
60. Любимова А.И. и соавт. — Электрофорез магния синусоидальным модулированным током в терапии самопроизвольного выкидыша — Акуш. и гинек., 1974, 9, 45—48.
61. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. — Тромбофилические состояния в акушерской практике — М., «Russo», 2001.

62. Макацария А.Д. и соавт. — Антифосфолипидный синдром в акушерской практике — М., «Russo», 2001.
63. Макиян З.Н. — Современные методы хирургической коррекции и восстановления репродуктивной функции у женщин с аномалиями матки и влагалища — Автореф. канд. дисс..., М., 2000.
64. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. — Клинические лекции по гинекологической эндокринологии — М., «Медицина», Информационное Агенство, 2001.
65. Мамедалиева Н.М. — Ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика плацентарной недостаточности у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе — Док. дисс..., М., 1993.
66. Мамедалиева Н.М. — Сравнительный анализ некоторых хирургических методов лечения истмико-цервикальной недостаточности — Кан. Дисс..., М., 1981.
67. Марченко Л.А. — Генитальная герпетическая инфекция (клиника, диагностика, лечение) — Док. дисс..., М., 1997.
68. Мещерякова А.В. — Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра — Автореф. канд. дисс..., М., 2000.
69. Милованов А.П. — Патология системы мать-плацента-плод — М., «Медицина», 1999.
70. Михнюк Д.М. — Взаимоотношение половых гормонов в плазме при невынашивании — в кн.: «Актуальные проблемы гинекологии», Минск, 1981, 163—168.
71. Мошин В.Н. — Иммуноterapia аллогенными лимфоцитами мужа в системе комплексного лечения привычного невынашивания беременности — Канд. дисс..., М., 1990.
72. Назаренко Т.А. — Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение) — Автореф. док. дисс..., М., 1998.
73. Нарсуллаева М.С., Никитин А.И. и соавт. — Влияние алкоголя на репродуктивную функцию и плод — Здравоохранение Таджикистана, 1987, 6, 14—18.
74. Нарциссов Р.П. — Применение п-нигротетразола фиолетового для количественного цитохимического определения дигидрогеназ человека — Архив анат. гистол. збрион., 1969, 5, 85—91.
75. Новиков Е.А., Алексеева М.Л. и соавт. — Организация радиоиммунологической службы и внедрение системы контроля качества радиоиммунологического анализа — В кн.: «Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы», сборник научных трудов, М., 1986.
76. Орехов Л.Г., Караханова Г.В. — Унифицированный метод хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности вне и во время беременности — Методические рекомендации, Ташкент, 1985.
77. Пальцев М.А. — Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях — Архив патологии, 1996, 58, 6, 3—7.
78. Петухова О.К. — Психовегетативные нарушения у беременных с привычным невынашиванием и их коррекция методом ИРТ — Канд. дисс..., М., 1993.
79. Пешев Л.П. — Синдром дизадаптации при угрожающем аборте (диагностика, лечение, профилактика) — Док. дисс..., Саранск, 1997.
80. Пономарева И., Кирющенко П.А. — Аутоантитела к хорионическому гонадотропину у женщин с привычным невынашиванием беременности — Immunol. Aspects of reproductive health., М., 1995, 119—127.
81. Посисеева Л.В., Татаринев Ю.С., Петрунин Д.Д. — Специфический альфа-2-микроглобулин репродуктивной системы человека. 20 лет от функциональных исследований до внедрения в клиническую практику — Монография, Иваново МИК, 1998.
82. Попова Т.В. — Клинико-иммунологические аспекты хронического эндометрита — Автореф. канд. дисс..., М., 1990.

83. Пшеничникова Т.Я. — Эндокринное бесплодие у женщин, обусловленное функциональными нарушениями в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Современные принципы диагностики и терапии — Док. дисс..., М., 1979.
84. Радзинский В.Е. — Особенности развития плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии — Автореф. док. дисс..., Л., 1985.
85. Раисова А.Т., Орлова В.Г. — Значение некоторых функциональных проб для дифференциальной диагностики различных форм гиперандрогении — В кн.: «Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы», сборник научных трудов, М., 1986.
86. Раисова А.Г. — Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией — Докт. дисс..., М., 1990.
87. Ритова В.В., Оганесян О., Егорова Е.С. — О внутриутробной патологии при вирусных инфекциях — Акуш. и гинек., 1967, 2, 32—37.
88. Рогачевский О.В. — Плазмаферез в комплексной терапии плацентарной недостаточности — Автореф. канд. дисс..., М., 2000.
89. Ройт А. — Основы иммунологии — Перевод с английского, М., 1991.
90. Савельева Г.М., Федорова Т.В. — Профилактика и лечение плацентарной недостаточности — Акуш. и гинек., 1985, 12, 66—69.
91. Савельева Г.М., Федорова Т.В., Клименко П.А. и соавт. — Плацентарная недостаточность — М., «Медицина», 1991, 276.
92. Садаускас В.М., Максимайтене Д.А., Бутылкина М.Р. — Значение определения локализации плаценты в акушерской практике — Акуш. и гинек., 1981, 11, 24.
93. Семенов Б.Ф., Гаврилов В.И. — Факты и гипотезы о роли иммунопатологических реакций в патогенезе некоторых хронических и медленных вирусных инфекций (обзор литературы) — Журнал микробиологии, эндокринологии и иммунологии, 1974, 1.
94. Семенов Б.Ф., Хозинский В.В. — Аутоиммунитет при вирусных инфекциях — Научный обзор, М., 1993.
95. Серова Л.Д., Манишкина Т.В. и соавт. — Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии (обследование супружеских пар) — Методические рекомендации №98/195, М., 1998.
96. Серова Л.Д., Манишкина Т.В. и соавт. — Система HLA в медико-генетическом консультировании женщин с привычным невынашиванием и бесплодием неясного генеза — Пособие для врачей, М., 1997.
97. Сидорова И.С. — Миома матки и беременность — М., «Медицина», 1985.
98. Сидоров А.Н., Посисеева Л.В., Бойко Е.Л. — Реабилитация нарушений репродуктивного здоровья мужчин в парах с невынашиванием беременности ранних сроков — Акуш. и гинек. — информ., 1/98, 52.
99. Слепцова С.И. — Риск, прогноз и профилактика невынашивания беременности — Автореф. докт. дисс..., М., 1991.
100. Сокур Т.Н. — Репродуктивное здоровье женщин и качество здоровья потомства в условиях постоянного действия малых доз радиации — Автореф. докт. дисс..., М., 2001.
101. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. — Исследование кровотока в сосудах плода и маточной артерии — В кн.: «Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике», М., «Медицина», 1990.
102. Струков А.В., Левитас С.Г. — Использование трансвагинальной эхографии для наблюдения за динамикой изменений эндометрия у здоровых женщин на протяжении менструального цикла — В кн.: «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии», М., 1992.

103. Тетруашвили Н.К. — Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности — Канд. дисс..., М., 2000.
104. Ханин Ю.Я. — Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера — Л., 1976.
105. Хамедьянов У.Р. — Современные принципы диагностики и лечения генитального инфантилизма — Акуш. и гинек., 1981, 2, 55.
106. Хачапуридзе Н.В. — Терапия угрожающих преждевременных родов ингибиторами простагландинов — Канд. дисс..., М., 1989.
107. Чен Р.И. — Факторы гуморального и клеточного иммунитета у женщин с привычным невынашиванием и изосенсибилизацией — Канд. дисс..., М., 1982.
108. Фанченко Н.Д., Алексеева М.Л., Новиков Е.А. — Характеристика эстроген-рецепторного аппарата эндометрия женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне гипоплазии матки — Акуш. и гинек., 1985, 10, 56.
109. Федорова Т.А. — Принципы лечения и реабилитации больных с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом с использованием плазмафереза — Автореф. докт. дисс..., 1996.
110. Фарбер Н.А. и соавт. — Диагностика цитомегаловирусной инфекции у беременных — Акуш. и гинек., 1990, 7, 73—75.
111. Фролова О.Г. — Социально-гигиенические аспекты недонашивания беременности — Тезисы пленума правления ВНОГ «Невынашивание беременности», Махачкала, 1980.
112. Цахилова С.Г. — Плазмаферез и фотомодификация крови при лечении беременных женщин с вирусной инфекции — Докт. дисс..., М., 1999.
113. Шехтман М.М. — Экстрагенитальная патология и беременность — М., 1987.
114. Щелкалина Л.А. — Исследование интерферона у женщин при физиологической беременности и угрозе прерывания беременности. — Автореф. Канд. дисс..., Челябинск, 1997.
115. Щищенко В.М. — Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных и детей раннего возраста — Автореф. докт. дисс..., М., 1988.
116. Ярилин А.А. — Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии — Иммунология, 1997, 5, 7—14.
117. Aboague-Mathissen, Toth F. et al. — Production of **interferons** in human placental **trofoblast subpopulations** and possible roles in pregnancy — Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1994, 1, 6, 650.
118. Adashi E., Hsueh A. — Ectrogens augment the stimulation of ovarian aromatase activity by FSH in cultured rat granulosa cells — J. Biol. Chem., 257:6077, 1982.
119. Alexander H., Zimmermann G. et al. — Secretion of HCG by peripheral mononuclear cells during pregnancy — Am. J. of Rep. Immunol., 1998, 40, 4, 280.
120. Amstey M.S. — Viral infection in pregnancy: some general principles — Clin. Obstet. Gynecol., 1976, Mar. 19(1), 55—60.
121. Aoki R., Fukuda M. — Recent molecular approaches to elucidate the mechanism of embryo implantation: trophinin, bystin, tastin, as molecules involved in initial attachment of blasto cysts to the uterus in human — Semin. Reprod. Med., 18(3), 2000, 265-271.
122. Atamas S.P. — Alternative splice variants of **cytokines**: making a list — Life Sciences, 1997, 61, 12, 1105—1112.
123. Asherman R.A. — The catastrophic antiphospholipid syndrom — J. Rematology, 1992, 19, 508—512.

124. Asma G.E., Van-den Bergh R., Vossen J.M. — Use of monoclonal antibodies in a study of the development of T lymphocytes in the human fetus — *Clin. Exp. Immunol.*, 1983, 53, 429-436.
125. Auletta F.J. et al. — Estrogen -induced luteolysis in the rhesus monkey: reversal with indomethacin — *Prostaglandins*, 1976, 11:745.
126. Auletta F.J., Flint A.P.F. — Mechanisms controlling corpus luteum function in **sheeps**, cows, primates and women especially in relation to the time of luteolysis — *Eudocrin. Rev.*, 1988, 9, 88.
127. Ault K.A., Taulik O.W. et al. — Tumor necrosis factor-alpha response to infection with chlamydia trachomatis in human fallopian tube organ culture — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1996, 175, 1242-1245.
128. Azziz R., Boots L. et al. — 11-hydrolase deficiency in hyperandrogenism — *Fert. Steril.*, 1991, 55, 733—741.
129. Azuma K., Calderon I. et al. — Is the luteo-placental shift a myth? Analysis of low progesterone levels in successful ART pregnaonciees — *J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 195—198.
130. Asherson R.A. — Antiphospholipid syndrome variants — *Proceeding of the XIX, ILAR Congress of Rheumatology*, Edit. Feng P.H., Singapore, 1997, 445—451.
131. Baden W., Baden F. — Cervical incompetence: current therapy — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 79, 4, 545-549.
132. Bakketing L.S., Hoffman H.J. — Pregnancy order and reproductive loss — *British Med. J.*, 1980, 3, 716.
133. Balkwill F.P. — **Interferons**: from molecular biology to man — Part I genetics and molecular biology of the **interferon** system *Microbiol. Sci.*, 1986, Jul. 3(7), 212.
134. Barnea E.R., Simon J. et al. — Progress in characterization of preimplantation factor in embryo cultures and in vivo — *Am. J. Reprod. Immunol.*, 42 (2), 1999, 9—95.
135. Baran S., Dianzani F. — The interferons: a biological system with therapeutic potential in viral infections — *Antiviral Res.*, 1994, Jul. 24(2—3), 97.
136. Baran S., Tyring S. et al. — The interferons mechanism of action and clinical applications — *JAMA*, 1991, 266, 1375.
137. Battram V.C. — Milleran anomalies and their management — *Fertil. Steril.*, 1983, 40, 2, 159.
138. Baserga R., Porcu P., Sell C. — Oncogenes, growth factors and control of the cell cycle — *Cancer Surv.*, 1993, 16, 201—213.
139. Beer A.E., Billingham R.E., Yon S. — Lymphocyte immune therapy in experimental animals — *J. Exp. Med.*, 1972, 135, 808—816.
140. Beer A.E., Kwak J. — Reproductive medicine program Finch University of Health Science — Chicago Medical School, 1999, 132.
141. Beer A. E., Kwak J. — Reproductive medicine program Finch University of Health Science — Chicago Medical School, 2000, 96.
142. Beer A.E., Kwak J. — Peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses — *Clin. Immunol.*, 1996, 15, 30—39.
143. Bicsak T.A., Tucker E.M. et al. — Hormonal regulation of granulosa cell inhibin biosynthesis — *Endocrinology*, 1986, 119, 2711.
144. Biezenski J. **Antifibrinolytic activity in normal pregnancy** — *J. Clin. Pathol.*, 1960, 13, 220—223.
145. Bigazzi M., Nardi E. — Prolactin and relaxin: antagonism on the spontaneous **motility** of the uterus — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1981, 53, 665.
146. Benirschke K. — Цитогенетика в репродуктивной эндокринологии — В кн.: «Репродуктивная эндокринология», М., «Медицина», 1998, 354—421.

147. Bonati A., Zanelli P. et al. — **T-cell** receptor B-chain gene rearrangement and expression during human thymic ontogenesis — *Blood*, 1992, **79**, 1479—1483.
148. Bonnar J. — Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous **thromboembolism** ? — *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 1999, **180**, 4, 784—791.
149. Bonnar J., Norris L., Greene R. — Inherited **thrombophilia**: the obstetric perspective — *Semin. Hematol.*, 1998, **Suppl 1**, 24, 49—53.
150. Botella-Zlusia J. — *Edocrinology of women* — Philadelphia: Saunders, 1973.
151. Boue J., Boue A., Lasar P. — The epidemiology of human spontaneous abortions with chromosomal anomalies — In: *Aging gametes* Basel, 1975, **330—348**.
152. Boue J., Boue A., Lasar P. — Retrospective and prospective epidemiologic studies of **1500** Karyotyped spontaneous abortions — *Teratology*, 1975, **11**, 11—26.
153. Boue A., Boue J., Grapp A. — **Cytogenetics** of pregnancy was tage advances in human genetics — New York, Plenum Press, 1985, **30—31**.
154. Bradshaw K., Carr B. — Placental sulfatase deficiency: maternal and fetal expression of steroid. Sulfatase deficiency and **X-linked** ichthyosis — *Obstet. Gynecol. Survey.*, 1986, **41**, 401.
155. Branch D.W., Scott J. et al. — Obstetrics complications associated with the lupus anticoagulant — *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 1322.
156. Branch D.W. Scott J. — Clinical implications of antiphospholipid antibodies: the Utah experience in Phospholipid -Binding Antibodies — CRC Press Boca Raton, FL, 1991, 335.
157. Brannian J., Stouffer R.L. — Progesterone production by monkey luteal cell subpopulation at different stages of menstrual cycle: changes in agonist responsiveness — *Biol. Reprod.*, 1991, **44**, 141.
158. Braunstein G.P., Bloch S.K. et al. — Characterization of anti-human chorionic gonadotropin serum antibody appearing after ovulation induction — *J. of Clin. Endocr. and Metab.*, 1983, **57**, 6, 1164—1172.
159. Brook J., Feingold M. et al. — Ultrasonography in the diagnosis of cervical incompetence in pregnancy — a new diagnostic approach — *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, **88**, 6, 640—643.
160. Bulun S. — Aromatase deficiebg and estrogen resis-tance: from molecular genetics to clinic — *Sem. Reprod. Med.*, 2000, **18** (1).
161. Casele H., Laifer S. et al. — Pharmacokinetics of the low-molecular weigh heparin enoxaparin sodium during pregnancy — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, **121**, 5.
162. Casan E.M., Raga F., Bonilla-Musoles F., Polan M. — Human oviductal GhRH: Possible implications in fertilization, early embryonic development and implantation — *J. Clin. Endocrin. and Metab.*, 2000, **85**, 4, 1377—1382.
- T63. Casey L., MacDonald P. — Endocrine changes of pregnancy — *Williams textbook of Endocrinology 9th ed*, W.B. Sauders Company, 1998.
164. Cauci M.N., Coulman C.B. et al. — Predictive factors in recurrent spontaneous **aborters** — a multicenter study — *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1995, **33**, 167—170.
165. Cauci S. et al. — Specific immune response against gardnerella vaginalis hemolysin in patieuts with **bacterial vaginosis** — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, **175**, 1601—1605.
166. CDC (Centers Disease Contr.) — Preventing lead reasoning in young children — Statement dy the centers for disease control/ Atlanta, GA, October, 1991.
167. Chabab A., Hedon B., Arnal F. et al. — Follicular steroids in regulation to **oocyte** development and human ovarian stimulation protocols — *Hum. Reprod.*, 1986, **1**, 449.
168. Chom G. — The **prepubertal** and pubertal growth of the adrenal (adrenarehe) — *Beitr. Pathol.*, 1973, **150**, 352.

169. Christiansen **O.B.**, Mathiesen O. et al. — Idiopathic recurrent spontaneous abortion: evidence of a familial predisposition — *Acta Obst. Gynec.*, 1990, 69, 597.
170. Christiansen O. B. — A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects — *Hum. Reprod. Update*, 1996, 2, 4, 271.
171. Clark D. — **Critically** examining the immunologic causes of recurrent miscarriage — *Medscape women's Health*, 1999, 4 (3).
172. Clark D.A., Daya S. — Is there hope for **Ivig**? — *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 1998, 39, 65-68.
173. Clark **A.L.**, Branch D.W. et al. — Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy — *Obstet. Gynecol.*, 1999, 93, 437-41.
174. Clarkson T.W. — The pharmacology of mercury compounds — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, 12, 348.
175. Class F. et al — NE 1: a new neutrophil specific antigen — *Tissue Antigens*, 1979, 13, 129-134.
176. Coceani F., Olley P., Lock J. — Prostaglandins, **ductus arteriosus**, pulmonary circulation: current concepts and clinical potential — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980; 18, 75.
177. Constant S.L., Bottomly K. — Induction of Th-1 and Th-2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches — *Ann. Rev. Immunol.*, 1997, 15, 297-322.
178. Cooke I.D., Lim K. — An overview of uterine receptivity — XV1 FIGO World Congress of Obstet. Gynec., 2000.
179. Cooper R., Goldenberg R., et al — The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1996, 175, 1286-1296.
180. Coulam C.B., Stephenson M., et al. — Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials, *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 1996, 35, 352-359.
181. Creasy M.R., Crolla J., Alberman E. — A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques — *Hum. Genet.*, 1976, 31, 177.
182. Creasy R.K., Resnick R. — *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994/
183. Daheman T.C. — Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 168, 1265-1270.
184. Davis O.K., Berkley A.S. et al. — The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial **biopsy** — *Fertil. Steril.*, 1989, 51, 582.
185. Deshmukh U.S., Talwar G.P., Gupta S.K. — Antibody response against three epitopic domains of human chorionic gonadotropin in women and rodents immunized with b-hgc-based immunoconceptive vaccine — *J. Clin. Immunol.*, 1994, 14, 3, 162-168.
186. De Souza M.M. et al. — **MUC 1/episialin**: a critical barrier in the female reproductive tract — *J. Reprod. Immunol.*, 1999, 45 (2), 127-158.
187. Dizinhofer S., Wick G., Berger P. — The suitability of human chorionic gonadotropin (hgc) — based birth -contral — *Immunol. Today*, 1994, 15, 10, 469-474.
188. Doss B.J., Green M.F., Hill J.A. et al. — Massive chronic **intervillositis** associated with recurrent abortions — *Hum. Pathol.*, 1995, 14, 431-434.
189. Douketis J., Ginsberg J. et al. — The effects on long-term heparin therapy during pregnancy on bone density — *Throm. Haemost.*, 1996, 75, 254-257.
190. Dudley D., Collmer D. et al. — **Inflammatory cytokine mRNA** in human gestational tissues: implication for term and preterm labor — *J. Soc. Gynecol. Invest.*, 1996, 3, 328-335.
191. English B.K., Burchett S.K. et al. — Production of lymphotoxin and tumor necrosis factor by human neonatal mononuclear cells — *Pediatr. Res.*, 1988, 24, 717.

192. Erickson G.F. — An analysis of follicle development and ovum maturation — *Seminars Reprod. Endocrinol.*, 1986, 4, 233.
193. Eroglu G.E., Scopelitis E. — Antinuclear and **antiphospholipid** antibodies in healthy women with recurrent spontaneous abortion — *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 1994, 31, 1-6.
194. Fanchin R., **Frydman R.**, et al. — Human Chorionic gonadotropin: Does it affect human Endometrial morphology in vivo? — *Sem Reproductive med.*, 2001, 19 (1), 31—35.
195. Faught W., Garner P., et al. — Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1995, 72, 147—50.
196. **Feher T.**, Szalay K.S., et al. — Effect of ACTH and prolactin on dehydroepiandrosterone, its sulfate ester and cortisol production by normal and tumorous human **adrenocortical** cells — *J. Steroid. Biochem.*, 1985, 23, 153—157.
197. Ferrier K. — Cytogenetics of aborters and abortuses — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1978, 131, 1, 33—38
198. Fielding J.K. — MR imaging of mullerian anomalies: Impact on therapy — *Amer. J. Roentghenol.*, 1996, 167, 1491-1495.
199. Fillicori M., Butler J.P., Crowley W.F. — Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsative progesterone secretion — *J. Clin. Invest.*, 1984, 73, 1638.
200. **Fitzsimmons J.**, **Stahl R.**, et al — Spontaneous abortion and endometriosis — *Fertil. Steril.*, 1987, 47, 696—698.
201. **Flynn L.**, Byrne B., Carton J., Kelehon P., et al. — Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-**lymphocyte** subsets from nonpregnant human endometrium — *Am. J. Reprod Immunol.*, 2000, 43 (4), 209—217.
202. Fradsen V.A., Stakeman G. — The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy: hormon excretion in pregnancy **with anencephalic** fetus — *Acta Endocrinol.*, 1961, 38, 389—391.
203. Frankenne F., Closset J., et al. — The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant — *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 1988, 66, 1171.
204. Fraser E.J., Grimes D.A., et al. — Immunization as therapy for recurrent spontaneous abortion: A review and metaanalysis — *Obst. Gynec.*, 1993, 82, 854—859.
205. French F., Bierman J. — Probability of fetal mortality — *Public Health Rep.*, 1972, 77, 835.
206. Fujiede K., Faiman C., et al. — The control of steroidogenesis by human fetal adrenal cells in tissue culture: IV. The effects of various hormonal peptides. — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1982, 54, 89.
207. Gabbe — *Obstetrics. Normal and Problem pregnancies.* 3rd ed. — Churchill Livingstone, 1996.
208. **Galli M.**, **Comfurius P.**, et al. — Anticardiolipin antibodies directed **not** to cardiolipin, but to a plasma protein cofactor — *Lancet*, 1990, 2, 335, 1544—1547.
209. Gardner R., Sutherland G. — Chromosome abnormalities and genetic counseling, 2nd Edition — New York Oxford University Press, 1996.
210. **Geva E.**, **Amit A.** et al — Autoimmunity and reproduction — *Fertil. Steril.*, 1997, 67, 599—611.
211. **Gharavi A.E.** — Origin of aPL: induction of **aPL** by viral peptides — *Lupus*, 1998, 7 suppl. 2, 552-554.
212. Ginsberg J.S., Kawalchuk G., et al. — Heparin therapy during pregnancy: risk to fetus and mother — *Arch. Intern. Med.* — 1989, 149, 2233—2236.
213. Givens J., Wilroy R., et al — Features of Turner's syndrome in women with polycystic ovarii — *Obstet. Gynec.*, 1975, 110, 959.

214. Glickman S., Rosenfield R., et al — Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hypoprolactinemic women — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1982, 55, 251.
215. Golard R., Jozak S., et al — Elevated levels of umbilical cord anticotropin releasing hormone in growth retarded fetuses — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1993, 77, 1174—1179.
216. Golbus M.J. — Chromosome aberrations and mammalian reproduction — In Mastroianni L., Biggers J., Sadler W. editors *Fertilization and embryonic development in vitro*, New-York, 1981, Plenum Press
217. Gordon G.G., Southren A., et al. — Effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on the metabolism of testosterone and androstendion in man — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1969, 29, 164.
218. Gore B.C. et al. — Estrogen-induced human luteolysis — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1973, 36, 615.
219. Gougeon A. — Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results — *Hum. Reprod.*, 1986, 1, 81.
220. Grammatopoulos D., Milton N., Hillhouse E. — The human myometrial CRH receptor: G protein and second messengers — *Mol. Cell. Endocrin.*, 1994, 99, 245—250.
221. Grammatopoulos D., Thompson S., et al — The human myometrium expresses multiple isoforms of the corticotropin-releasing hormone receptor — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1995, 80, 2388—2393.
222. Green L.K., Harris R. — Uterine anomalies: Frequency of diagnosis and obstetric complications — *Obstet. Gynec.*, 1976, 47, 1500.
223. Gryglewski R.Y., Korbut R., et al. — Lungs as a generator of prostacyclin — hypothesis on physiological significance — *Arch. Pharmacol.*, 1979, 45, 304.
224. Gurpide E., Marks C., de Ziegler P., Berk P.D., et al. — Asymmetric release of estrone and estradiol derived from labeled precursors in perfused human placentas — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 144 (5), 551—555.
225. Gustafson A.B., Banasiak R., et al. — Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51, 242.
226. Hager H., Aboagye-Mathieseng, Peterson P.M. — Human trophoblast interferon enhance major histocompatibility complex class 1 antigen expression on human term trophoblast cells in culture — *Placenta*, 1994, 15, 7, 709
227. Halmesmaki E., Valimark M., et al. — Maternal and paternal alcohol consumption and miscarriage — *Br. J. Obst. Gynaecol.*, 1989, 96, 188—191.
228. Halpin D.M.G., Jones A., Fink G., Charlton H.M. — Postnatal ovarian follicle development in hypogonadal and normal mice and associated changes in the hypothalamic-pituitary axis — *J. Reprod. Fertil.*, 1986, 77, 287.
229. Hansen J.P. — Older maternal age and pregnancy outcome: A review of the literature — *Obst. Gynec. Surv.*, 1986, 41, 726-742.
230. Hara N., Fujii et al — Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblast in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti HLA-G specific antibody «CAM5.2» and anticytokeratin — *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 1996, 36, 6, 349—358.
231. Harlop S., Shiono P.H. — Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester — *Lancet*, 1980, 2, 173—178.
232. Haynes B.F., Heinly C.S. — Early human T-cell development: Analysis of the human thymus at the time of initial entry of haematopoietic stem cells into the fetal thymic microenvironment — *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 1445.
233. Hedner V., Astedt B. — Fibrinolytic split products in serum and urine in pregnancy — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1970, 49, 363—366.

234. Hershlag A., Peterson C. — Endocrine disorders — **Novak's Gynecology**, 12th Ed., Williams and Wilkins, 1996.
235. Higgins J.R., Walshe J.J., et al — Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? — *Br. J. Obst. Gynaec.*, 1997, 104, 356.
236. Hild-Petito S., West N., Brenner R., Stouffer R. — Localization of androgen receptor in the follicle and corpus luteum of the primate ovary during the menstrual cycle. — *Biol. Reprod.*, 1991, 44, 561.
237. Hill J.A. — Recurrent pregnancy loss — in. Kistner's Gynecology womens Health. 7th ed. Mosby, 1999.
238. Hill J.A., Polgar K. — **T-helper 1** -type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion — *JAMA*, 1995, 28, 24, 1933.
239. Hill J., Andersen D. — Blood transfusions for recurrent abortion. Is the treatment worse than the disease? — *Fertil. Steril.*, 1986, 46, 152—153.
240. Horst E., Meijer C.J., et al — The ontogeny of human lymphocyte recirculation high endothelial cell antigen (HECA-452) and CD 44 homing receptor expression in the development of the immune system — *Eur. J. Immunol.*, 1990, 20, 1483—1489.
241. Howlette S., Holmes N., et al — Evaluation of trophoblast **HLA-G** antigen with a specific monoclonal antibody — *Tissue Antigens*, 1997, 50, 135.
242. Hsueh A., Jones E., Adashi C., Wang L., et al — Intraovarian mechanisms in the hormonal control of granulosa cell differentiation in rats — *J. Reprod. Fertil.*, 1998, 69, 325
243. Hunt J.E. Krilis S. — Antiphospholipid antibodies beta2-glycoprotein 1 and thrombosis — *Lupus*, 1993, 2, 5, 285—287.
244. Hunter M., Sterrett J. — Polycystic ovary Syndrome: It's not just infertility — *Am. Family Physician*, 2000, 52, 5.
245. Imanishi J. — **Interferon-alfa, beta, gamma** — *Gan. To. Kagaku Ryone*, 1994, 21, 16, 2853.
246. Incerpi M.N., Bank E., et al. — Significance of **antinuclear antibody** testing in unexplained second and third trimester fetal deaths — *J. Matern. Fetal. Med.*, 1998, 7, 2, 61.
247. Ingram S.B., Goodnight S., Bennet R. — An unusual syndrome of devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: report of two cases — *Arth. Rheum.*, 1987, 30, 1167-1171.
248. Jacobs P.A. — Chromosome mutations: frequency at birth in human — *Humangenetik*, 1972, 16, 37.
249. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R. — Effects of alcohol use, smoking and illicit drug use on fetal growth in black infants — *J. Pediat.*, 1994, 8, 105—118.
250. Jacobson S.L., Imhof R., et al — The value of Doppler assessment of the **utero-placental** circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1990, 162, 110—114
251. Jaffe R., Jauniaux E., Hustin J. — Maternal circulation in the first trimester human placenta — myth or reality? — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1997, 176, 695—705
252. Jameson J.L., Hollenberg A.N. — Regulation of chorionic gonadotropin gene expression — *Endocrin. Rev.*, 1993, 14, 203
253. Jones C.A., Finlay-Jones J., et al — Type 1 and type 2 cytokines in human late-gestation decidual tissue — *Biol. Reprod.*, 1997; v. 57, N 2, p. 303
254. Jordan J., Craig K., et al — Luteal phase defect: the sensitivity and **specificity** of diagnostic methods in common clinical use — *Fertil. Steril.*, 1994, 62, 54.
255. Kaplan S.L., Grumbach M. — The ontogenesis of human foetal hormone — II Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), *Acta Endocrinol* — 1976, 81, 808.
256. Kaplan S.L. — The Endocrine milieu of pregnancy, puerperium and childhood. Report of the third Ross Conference on Obstet. Research In Jaffe R.B. (ed) — Columbus, 1974, 77.

257. Karamardian L.M., Grimes D.A. — Luteal phase deficiency effect of treatment on pregnancy rate — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167, 1391.
258. Katz I., Fisch B. et al. — Cutaneous graft-versus-host live reactions after paternal lymphocyte immunization for prevention of recurrent abortion — *Fert. Steril.* 1992, 57, 927-929.
259. Kelts M.D., Olive D.L. et al. — Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. — *Fertil. Steril.*, 1997, 67, 670-674.
260. Khan G., Heggen D. — Recurrent miscarriage-an updated Appraisal — *The Female patient* Aug., 1998.
261. Kibrich S., Benirschke K. — Severe generalized disease occurring in the newborn period and due to infection with coxsackie virus group B. Evidens of intrauterine infection with this agent — *Pediatrics*, 1958, 22, 57—875.
262. Kierszenbaum A.L. — Decidualization and implantation: embryo-uterine bioinformatics at work - *Med. Reprod. Devel.*, 2001, 59 (2), 159-167.
263. Kim C.H., Chae H.D. et al. — Influence of anti-thyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryotransfer outcome. — *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998, 40, 1, 2-8.
264. Kimber S. — Molecular in interaction at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation — *Semin. Reprod. Med.*, 2000, 18(3), 237—253.
265. Kira E.F. et al. — Bacterial vaginosis and genital chlamydiosis. Diagnosis and treatment — *J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 4, Supl2, 557.
266. Klebanoff M.A., Shiono P.H. et al. — Spontaneous and induced abortion among resident physicians — *JAMA*, 1991, 265, 2821.
267. Klock S.C., Chang G. et al. — Psychological distress among women with recurrent spontaneous abortion — *Psychosomat.*, 1997, 38, 503—507.
268. Kolodie L. — Disseminated intravascular coagulation. Etiology, physiopathology, diagnosis, principles for treatment — *Rev. Prat.*, 1989, 11—39 (26), 2375.
269. Kong T.Y., Liddell., Robertson W.B. — Defective haemochorial placentation as a cause of miscarriage: A preliminary, study — *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 94, 649—655.
270. Krussel J., Behr B. et al. — Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in human preimplantation embryos derived from triprounuclear zygotes — *Fertil. Steril.*, 2000, 74(6), 1220—1226.
271. Krzysiek J., Turowski G. — Immunology of early pregnancy. Immunologically competent cells in the endometrium and decidua — *Ginek. Pol.*, 1996, 67, 9, 467.
272. Kusuda M. — Infertility and metroplasty — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1982, 61, 5, 407.
273. Kuttew W. et al. — A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin — *Medical. Com. Fames pregnancy*, journal automation, 962302009001.html.
274. Lachapelle M.H., Miron P. et al. — Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortions. Altered profile and pregnancy outcome — *J. Immunol.*, 1996, 156, 10, 4027—4034.
275. Lalezari P. et al. — NB1, a new neutrophil specific antigen involved in the pathogenesis of neonatal neutropenia — *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 1108.
276. Lalezari P., Nussbaum M. et al. — Neonatal neutropenia due to maternal isoimmunization — *Blood*, 1960, 15, 236—243.
277. Lampe L., Gaal J., Lampe L. et al. — Our experience with programed deliveries — *Orv. Hetil.*, 1975, 116(3), 128-132.
278. Lamont R.E. — Is it possible to predict and prevent preterm labour by eradicating abnormal genital tract colonization in early pregnancy — *J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 14, 2, 50-52.

279. Lash A.F., Lash S.R. — Habitual abortion the incompetent internal os of the cervix — *Amer. J.Obstet. Gynecol.* — 1950, 59, 1, 68—76.
280. Lefkowitz J.B., Clarke S., Barbour L. — Comparison of protein **S functional** and antigenic assays in normal pregnancy — *Am. J. Jbset. Gynecol.*, 1996, 175, 657—660.
281. Lee R., Branch D., Silver R. — Immunoglobulin A anti-beta₂-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and fetal death — *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001, 185, 3.
282. Lemire R.J. — Embriology of the central nervous system — In Davis J.A., Dobbiny (eds), Philadelphia, 1974, 547.
283. Levine D., Madyastha P. et al. — Neonatal isoimmune neutropenia — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 296A.
284. Levine D., Madyastha P. — Isoimmune neonatal neutropenia — *Am. J. Perinatal*, 1986, 3, 231—233.
285. Levran D., Mashiach S. J.A. et al. — Zygote intrafallopian transfer may improve pregnancy rate in patients with repeated failure of implantation — *Fertil. Steril.*, 1998, 69, 26—30.
286. Li Y., Matsuzaki N. et al. — Trophoblast — derived tumor necrosis factor induces release of human chorionic gonadotropin using interleikin-6(il-6) and il-6 receptor — dependent system in normal human trophoblasts — *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1992, 74, 184.
287. Li T.C., Dockery P. et al. — Haw precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria — *Fertil.Steril.*, 1989, 51, 759.
288. Liggins G.C. — Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids — *J.Endocrinol.*, 1969, 45, 515—523.
289. Liggins G.C. — Adrenocorticol-related maturational events in the fetus — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 931.
290. LokeY.W., KingA. — Immunological aspects of human implantation — *J. Reprod. Fertil. Supplement*, 2000, 55, 83—90.
291. LubbeW.F., ButlerW.S. et al. — Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant — *Lancet.*, 1983, 1, 1361—1363.
292. Lubbe W.F., Butler W.S. et al. — Lupus anticoagulate in pregnancy — *Br.J.Obstet. Gynecol.* — 1984, 91, 357—363.
293. Ludmire J., Samuels P. et al. — Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting — *Obstet. Gynecol.*, 1990, 75, 906.
294. Madden J.D., Gant N.F. et al. — Study of the kinetics of conversion of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate to 16a-hydroxydehydroisoandrosterone sulfate, estradiol and estriol — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 132, 392.
295. MacDonald P.C., Porter J.C. et al. — Initiation of parturition in human female — *Semin. Perinatal.*, 1978, 2, 273-286.
296. Mac Naughton J., Banah M., Mc Cloud P. et al. — Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age — *Clin. Endocrin.*, 1992, 36, 339.
297. Magoffin D.A., Erickson G.F. — Prolactin inhibition of luteinizing hormone-stimulated androgen synthesis in ovarian interstitial cells cultured in defined medium: Mechanism of action — *Endocrinol.*, 1982, 111, 2001.
298. Magoffin D.A. — Regulation of differentiated functionis in ovarian theca cells — *Seminar Reprod. Endocrin.*, 1991, 9, 321.
299. Malinowski A., Szpakowski M. et al. — Occurrence of antinuclear antibodies in women with endometriosis and unexplained infertility — *Gynecol.Pol.*, 1995, 66, 7, 420—424.
300. Maruhashi T., Takakuwa K. et al. — Characterization and detection of blocking antibodies in early pregnant sera — *Am. J. Reprod.Immunol.Microbiol.*, 1984, 5, 99.

301. Marz C.M., Vigano A. et al. — Characterization of type 1 and type-2 **cytokine** production profile in physiologic and pathologic human pregnancy — **Clin. Exp.Immunol.**, 1996, **106**, 1, 127.
302. **Masotti G.**, Poggesi L., Galanti G. et al. — Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin — **Lancet.**, 1979, 2, 1213.
303. Matsuura E., Igarachi Y. et al. — Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease — **Lancet**, 1990, 336,8708, 177—178.
304. McDonald I.A. — Suture of the cervix for inevitable miscarriage — **J. Obstet. Gynecol. Br. Empire.**, 1957, 64, 346-350.
305. **McIntosh J.D.** — Smoking and pregnancy: attributable risks and public health implications — **Can. J. Public. Health**, 1984, 75, 141—148.
306. McNeil H.P., Simpson R.J. et al. — **Anti-phospholipid** antibodies are directed against a complex antigen that includes a **lipid** — binding inhibitor of coagulation, **b-2-glycoprotein I** — **P.N.A.S.**, 1990, 87, 4120.
307. Merskey C., Kleiner G. et al. — Fibrin degradation products — **Br.Med. J.**, 1969, 4, 234—235.
308. Mesino S., Mellon S., Jaffe R. — Mitogenic action, regulation and localization of insulin — like growth factors in human fetal adrenal gland — **J. Clin.Endocrin. Metab.**, 1993, 76,968.
309. **Metzger D.A.**, Olive D.L. et al. — Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection — **Fertil. Steril.**, 1986, 45, 18—22.
310. Miller R.W. — Effects of ionizing radiation from the atomic bomb on Japanese children — **Pediatrics**, 1968, 41, 257.
311. Miles R.A., Paulson R.J. - Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study — **Fertil.Steril.**, 1994, 62, 485-490.
312. Mitchell B., Challis J. et al. — Progesteron synthesis by human amnion, **chorion** and **decidua** at term — **Am.J.Obstet.Gynecol.**, 1987, 157,349.
313. Molloy A.M., Daly S. et al. — Thermolabile variant of 5,10-**methylenetetra-hydrofolate** reductase associated with low red cell folates: implications for folate intake recommendation — **Lancet**, 1997,72, 147—150.
314. Moncade S., Vane J.R. — Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessels walls— **New.Engl.J.Med.**, 1979, 300, 1142.
315. Monreal M., Lafoz E. et al. — Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin — **Thromb. Haemost**, 1994,71,7—11.
316. Mowbray J., Liddel H. et al. — Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal cells — **Lancet.**, 1985, 1,941—943.
317. Mowbray J.F. — A controlled trial of immunotherapy with paternal cells in recurrent spontaneous abortion. **Immunoregulation** and fetal survival, Gill T and Wegman T.G. — Eds Oxford Univ. Press. New-York, 1987, 300.
318. Murphy B.E., Patrick J. et al. — Cortisol in amniotic fluid during human gestation — **J. Clin. Endocrin. Metab.**, 1975, 41, 626.
319. Nankervis G.A., Kumar M.L., Cold E. et al. — Prospective study of maternal **cytomegalovirus** infection and its effect on the fetus — **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 1984, 15, 149(4), 435-440.
320. Naples J.D., Sadigh H. — Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis — **Obstet.Gynecol.**, 1981, 57, 509—512.
321. Naz R.K. — Immunology of reproduction — CRS Press Boce Raton, 1992.
322. **Nelen W.L.**, Steegers E. et al. — Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss — **Lancet**, 1997, 350, 861.

323. Neville A.M. — The adrenal medulla. In Symington, T (ed) Functional pathology of the human adrenal gland — E. and S. Livingstone L.T.D. London, 1969, 219.
324. New M., Lorenzen A. et al. — **Genotyping** steroid 21 -**hydroxylase** deficiency: hormonal reference data — J. Clin. Endocrin. **Metab.**, 1983, 57, 320.
325. Nikas G. — Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology — **Sem.Reproductive Med.**, 2000, 18(3), 229—235.
326. Norwitz E., Wilson T. — Secretory component. A potential regulator of endometrial-decidual proctaglandin production in early human pregnancy — **Am.J. Obstet. Gynecol.**, 2000, **183**, 1.
327. Noyes R.W., Hertig A.T.R., Rock J. — Dating the endometrial biopsy — **Fertil. Steril.**, 1950. — 1, 3.
328. Ober C.L., Martin A.O. et al. — Shared **HLA** antigens and reproductive performance among **Hutterites** — **Am.J.Hum.Genet.**, 1983,**35**,994.
329. Ogasawara M., Aoki K. et al. — Prevalence of autoantibodies in patients with recurrent miscarriage — **Am.J.Reprod.Immunol.**, 1999, **41**, 1, 86—90.
330. Osathanondh R., Chopra J. et al. — **Thyroid** function at birth in infants maternal thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine and thyrothropin levels — J. Clin. Endocrin. **Metab.**, 1978, **47**, 1236.
331. Olson D.M., Zakart T. — Intrauterine tissue prostaglandin synthesis : regulatory mechanisms — **Seminars Reprod. Endocrin.**, 1993, **11**, 234.
332. Osborn B.H., Fowekes J. et al. — Nutritional regulation of insulin-like growth factor-binding protein gene expression in the ovine fetus and pregnant ewe — **Endocrinology**, 1992, **131**, 1743.
333. Owerbach D., **Rutter** W. et al. — **The** prolactin gene is located on chromosome 6 in humans — **Science**, 1981, **212**, 815.
334. **Pala**A., **Goghi** Z., Spampinato G. — Immunochemical and biological characteristics of a human antoantibody to human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone — **J. Clin.Endocrin and Metab.**, 1988, 67, 6, 1317—1321.
335. **Parker**L.N., Odell W.D. — Contral adrenal androgen secretion — **Endocr.Rew.**, 1980, **1**, 392-410.
336. Parron T., Hernandez A. et al. — Clinical and biochemical changes in green house sprayers chronically exposed to pesticides — **Hum. Exp. Toxicol.**, 1996, **15**, 957—963.
337. **Pattison** N.S., Lubbe W.F. — Treatment of antiphospholipid antibody mediated fetal loss: the case for **corticosteroid** therapy in phospholipid — binding antibodies — Harrie et al. ads. CRC Press, Boca Faton, **FL**, 1991.
338. Paton G.R. et al. — Comparison of cell cycle time in normal and trisomic cells — **Human genetic**, 1974, **23**, 173.
339. PeKonen F., Farrell E. et al. — **Insulin-like** growth factor binding proteins in maternal serum throughout gestation and in the puerperium: effects of a pregnancy — associated serum protease activity — J. Clin. Endocrinol. **Metab.**, 1990,**71**, 806.
340. Peters H., Byskov A.G., **Himelstein-Graw**R. et al. — Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovari — **J. Repro. Fertil.**, 1975, **45**, 559.
341. Petraglia F., Vaugham J. et al. — Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin and progesterone from cultured **placental** cells — **Proc. Nate. Acad. Sci. USA.**, 1989, **86**, 5114.
342. Piceini **M.P.**, Romagnani S. — Regulation of fetal **allograft** survival by a hormone-controlled Th1 and Th2 — **type cytokines** — **Immunol. Res.**, 1996, **15**, 2, 141.
343. **Pittway**D.E. et al. — Spontaneous abortions in women with endometriosis — **Fertil. Steril.**, 1988, **50**, 56, 711.
344. Плейфер Дж. — Наглядная иммунология — Перевод с **английского.**, М., ГЭОТАР, «Медицина», 1999.

345. Power D.A., Catto G. et al. — The fetus as an allograft: evidence for protective antibodies to HLA-linked paternal antigens — *Lancet*, 1983, 2, 701.
346. Press M.F., Greene G.L. — Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterone receptor — *Endocrinology*, 1988, 122, 1165.
347. Quellet-Hellstrome R., Stewart W. — Miscarriages among female physiol therapists who report using radio- and microwave-frequency electromagnetic radiation — *Am.J. Epidemiol.*, 1993, 138, 775-786.
348. Rae et al. — цитировано по Kistners *GynecologyWomen's Health* — 1999, 7 th, Mosby.
349. Raga F., Cason E., Kruessel J. et al. — The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development — *Endocrinology*, 1999, 140, 37—05—3712.
350. Raj R., Clifford K., Regan L. — The modern preventive treatment of recurrent miscarriage — *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 103, 2, 106—110.
351. Rand J. et al. — Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-1) on placental villi, of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 1566—1572.
352. Reindollar R. — Contemporary issues for spontaneous abortion — *Obst. Gynecol. Clinic*, 2000, 27, 3.
353. Ren S.G., Braunstein G.D. — Human chorionic gonadotropin — *Seminar Reprod. Endocrinol.*, 1992, 10, 95.
354. Resnik R., Killam F. et al. — The stimulation of uterine blood flow by various estrogens — *Endocrinology*, 1974, 94, 1192.
355. Restrepo M., Munoz N. et al. — Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia — *Scand J. Work Environ. Health.*, 1990, 16, 232—238.
356. Rhodes D., Trowsdale J. — Genetics and molecular genetics of the MHC — *Combridge CB2*, 1 Q.P.U.K., 1998.
357. Ridker P.M., Miletich J.P. et al. — Ethnic distribution of factor V leiden in 4047men and women: implications for venous thromboembolism screening — *JAMA*, 1997, 277. 1305—1307.
358. Rigg L.,Yen S.- The pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129,454.
359. Rios E., Heresi G., Arevalo M. — Familial alloimmune neutropenia of NA2 specificity — *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1991, 13, 296—299.
360. Roberts J., Jenkins C. et al. — Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an icreased incidence of thyroid antibodies — *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 134 (1), 84—86.
361. Rocklin R.E., Kitzmiller J. et al. — Maternal — fetal relation. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortion — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1209.
362. Rodger L., Bick M.H. et al. — Recurrent miscarriage: causes, evaluation and treatment — *Medscape Women's Health*, 1998, 3(3).
363. Rodwell R., Gray P. et al. — Granulocyte colony stimulating factor treatment for alloimmun neonatal neutropenia — *Arch. Dis. Chied*, 1996, 75, 57—58.
364. Rodwell R., Shin R. et al. — Intavenous gamma-globulin in treatment of isoimmune neonatal neutropeina — *J. Pediatr.*, 1995, 127, 508—509.
365. Rosenfeld R.L., Barnes R. et al. — Dysregulation of cytochrome P450-17a as a cause of polycystic ovarian syndrom — *Fertil. Steril.*, 1990, 53, 785—791.
366. Rothchild J. — Role of progesterone in initiating and maintaining pregnancy. In *Progesterone and Progestins* — Raven Press, New-York, 1983, 219—229.

367. **Sammaritano L.R.** — Antiphospholipid antibodies and fetal loss — **Clin. Lab. Med.**, 1992, 12, 1, 41-59.
368. Sanson B.J., Lensing A.M. et al. — Safety of low-molecular —weight heparin in pregnancy: a systemic review — **Thromb. Haemost.**, 1999, 81, 668—672.
369. Scott J.R., Rote N., Branch D. — Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death — **Obstet. Gynec.**, 1987, 70, 645.
370. **Scott R.T., Synder R.R. et al.** — The effect of interobserver variation in dating endometrial history on the diagnosis of luteal phase defects — **Fertil. Steril.**, 1988, 50, 888.
371. **Seibel M.M.** — Toward understanding the pathophysiology and treatment of polycystic ovary disease — **Semin.-Reprod. Endocrin.**, 1984, 2, 297.
372. Shehata H., Nelson-Piercy C., Khamashta M. — Management of pregnancy in antiphospholipid syndrom — **Rheumatic Disease Clinics of North America**, 2001, 27, 3.
373. **Shelton A.J., Harher J.M. et al.** — Association between familial autoimmune disease and recurrent spontaneous abortions — **Am. J. Reprod. Immunol.**, 1994, 32, 82—87.
374. Shi Q.J. et al. — Novel role of human chorionic gonadotropine in differentiation of human cytotrophoblasts — **Endocrinology**, 1993, 132, 1387.
375. **Shingu M.** — Laboratory diagnosis of viral myocarditis — **lph Cirl. J.**, 1989, 53, 1, 87—93.
376. Shiokawa S., Sakai K. et al. — Function of the small guanosine triphosphate —binding protein RhoA in the process of implantation — **Jorn. Clinical Endocrin and Metabolism**, 2000, 85, 12, 4742.
377. **Shirodkar V.N.** — Habitual abortion in the second trimester — In. Contributions to Obstetrics and Gynecology Shirodkar V. N. (ed), **Edinburgh, Livingstone**.
378. Siiter P.K., Febres F. et al. — Progesterone and maintenance of pregnancy: Is progesterone nature's immunosuppressant — **Am. NY Acad. Sci.**, 1977, 286, 384.
379. **Silman R.E., Chard T. et al.** — Human pituitary peptides and parturition — **Nature**, 1976, 260, 716.
380. Simon C., Marinex L. et al. — Mullerian defects in women with normal reproductive outcome — **Fertil. Steril.**, 1991, 56, 1192.
381. Spatling L., Spatling C. — Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study — **Br. J. Obstet. Gynecol.**, 1988, 95, 120—125.
382. **Spector W.C.** — Hand book of biological data. **Philadephia— W.B. Saunders**, 1956, 353.
383. **Speiser P.W., Dupont B. et al.** — High frequency of non classical steroid 21-hydroxylase deficiency — **Am. J. Hum. Genet.**, 1985, 37, 650.
384. **Speiser P.W., New M., White P.C.** — Molecular genetic analysis of non classic steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B 14, DRI — **N. Engl. J. Med.**, 1988, 319, 19-23.
385. **Spellacy W.N.** — Human placental lactogen in high-risk pregnancy — **Clin. Obstet. Gynecol.**, 1973, 16, 298—312.
386. **Speroff L., Glass R.H. et al.** — Clinical gynecologic endocrinology and infertility — 5 ed **Baltimore Williams a. Wilkins**, 1994.
387. **Spinnato J.A., Clark A.L. et al.** — Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy — **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 1995, 172, 690—694.
388. **Sokol R.Z., Mellure R.D. et al.** — Gonadotropin therapy failure secondary to human gonadotropin induced antibodies — **J. of Clin. Endocr. And Metab.**, 1980, 52, 5, 929—933.
389. **Stagno S. et al.** — Herpes — virus infections of pregnancy Part I, **Cytomegalovirus** and **Epstein-Barr virus** infections — **N. Engl. Med.**, 1985, 14, 313(20), 1270—1274.
390. **Stampe-Sorensen S.** — Estimated prevalence of mullerian anomalies — **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 1988, 67, 441.

391. Strassmann E.O. — Operations for double uterus and endometrial atresia — *Clin.Obstet.Gynecol.*, 1961, 4, 240—242.
392. Suciu-Foca N., Reed E. et al. — Antiidiotypic antibodies to **anti-HLA** receptors induced by pregnancy — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, 80, 830.
393. Stagnara-Green A. et al. — Detection of at risk pregnancy by **means** of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies — *JAMA*, 1990, 264, 1422—1425.
394. Szendi B. — Operative treatment of **unsufficiency** of the cervical os in pregnancy — *Wien.Klin.Wsch.*, 1961, Bd 73, 618-620.
395. Taemadge K., Vamvakopoulos N., Fiddes J. — Evolution of the genes for the beta-subunits of human gonadotropin and luteinizing hormone — *Nature*, 1984, 307, 37.
396. Takakuwa K., Kanazawa K. et al. — Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent aborters; the role in **successful pregnancy** — *Am.J.Reprod. Immunol. Microbiol.*, 1986, 10, 1.
397. Talwar G.P., Singh O., Pal R. et al. — A vaccine that prevents pregnancy in women — *J.Biochem (Tokyo)*, 1994, 115(3), 596-601.
398. Tayler C., Faulk M.P. — Preventing recurrent abortion with leukocyte transfusions — *Lancet*, 1981, 40, 372—375.
399. Tayler J., Tom P. et al. — Regulation of herpes simplex virus thymidine kinase in cells treated with a synergistic antiviral combination of **alfa** interferone and acyclovir — *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38, 853.
400. Trochet-Royer C., Sele B. et al. — **Avortements spontanés et anomalies chromosomiques parentales** étude **cytogenétique** de 248 couples — *Rew.Franc Gynecol.*, 1981, 76, 3, 195-199.
401. Thornton C.A., Bellow M. — **Safety** of intravenous immunoglobulin — *Arch. Neurol.*, 1993, 50, 135-136.
402. Thorsby E. — **HLA** antigens on human **granulocytes** studies with **cytotoxic** iso-antisera obtained by skin grafting — *Br.J.Haematol*, 1969, 6, 119—127.
403. Tilly J., LaPolt P., Hsueh A. — Hormonal regulation of FSH receptor messenger ribonucleic acid levels in cultured rat granulosa cells — *Endocrinology*, 1992, 130, 1296.
404. Tulchinsky D., Hobel C.J. — Plasma human and chorionic gonadotropin, estrogen, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -hydroxyprogesterone in human pregnancy — *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1973, 117, 884.
405. Tulppala M. et al. — Absence of autoantibodies to human chorionic gonadotropin in women with history of habitual abortion — *Fert. and Steril.*, 1992, 58, 8, 946—949.
406. Tuomala R., Chen K. — Gynecologic infection part I and II — *Kistners Gynecology. Women's Health 7** ed., 1999, Mosby, Inc.
407. Vaux D.L. — Toward an understanding of the molecular mechanisms of physiological cell death — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1993, 90, 786—789.
408. Vercammen E., Hooghe T. — Endometriosis and recurrent pregnancy loss — *Sem. Reproduc. Med.*, 2000, 18(4), 363—368.
409. Verheugt F. et al. — **ND1**, a new neutrophil **granulocyte** antigen — *Vox.Sang.*, 1978, 35, 13-17.
410. Vianna L., Khamashta M., Ordi-Ros J. et al. — Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European **Multicenter** Study of 114 patients — *Am.J.Med.*, 1994, 96, 3-9.
411. Wagner J.M. et al. — Placenta, 1994, 15, 625—681.
412. Walker W.H. et al. — The human placental lactogen genes: structure, function, evolution and transcriptional regulation — *Endocrin.Rew.*, 1991, 12, 316.
413. Walker M.C., Garner P.R. et al. — Changes in activator protein C resistance during normal pregnancy — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 177, 162—169.

414. Warkentin T.E., Levine M.N. et al. — Heparin-induced **thrombocytopenia** in patients treated with **low-molecular-weight** heparin or unfractionated heparin — N. Engl. J. Med., 1995, 332, 1330—1335.
415. Weathersbee P.S. — Early reproductive loss and the factors that may influence its occurrence — J. Reprod. Med., 1980, 25, 6, 315—318.
416. Wilcox A.J., Weinberg C.R. et al. — Incidence of **early pregnancy loss** — N. Engl. J. Med., 1988, 319, 189.
417. Wilson W.A. — Antiphospholipid syndrome — Rheumatic Disease Clinics of North America, 2001, 27, 3.
418. Winterer J., Gwirtsman H.E. et al. — **Adrenocorticotropin** — stimulated adrenal androgen secretion at low weight with normalization after long-term weight recovery — J. Clin. Endocr. Metab., 1985, 61, 693-697.
419. Witkin S.S., Ledger W. — Antibodies to chlamidia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions — Am.J. Obstet. Gynecol., 1992, 167, 135.
420. Wladimiroff J.W., Van Bel F. — Fetal and neonatal cerebral blood flow — Semin. Perinatal., 1987, Oct., 11(4), 335—346.
421. Yamada H., Polgar K., Hill J. — Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion — Am.J.Obstet.Gynecol., 1994, May —170 (1), 1339.
422. Yamazaki J.N., Schull W.H. — Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb: Nagasaki and Hiroshima revisited 1949—1989 — JAMA, 1990, 264, 605.
423. Yen S., Jaffe R. — Reproductive Endocrinology — Second edition, 1998.
424. Yen S. — Neuroendocrine regulation of gonadotropin and prolactin secretion in women: disorders in reproduction — Current Endocrinology, New-York, 1982, 137—176.
425. Zangwill K.M., Schuchat A. et al. — Report from a multistate active surveillance system — US Department of Health, Centers for Disease Control, MMWR 41/NoSS-6, Atlanta Georgia, 25—33.
426. Zangwill K.M., Schuchat A., Wenger J.D. — Group B streptococcal disease in the United State 1990: report from a multistate active surveillance system — Mor Mortal WKly Rep. CDC Surveill Summ., 1992, 20, 41(6), 25—32.
427. Zdravkovic M., Knudsen H.J., Liu X. — High **interferon alfa** levels in placenta, maternal and cord blood suggest a protective effect against intrauterine herpes virus infection — J. Med. Viral., 1997, 51, 3, 210.

Подписано к печати 3.09.2002 г. Формат 70x100/16. Объем 19 пл.
Печать офсетная. Тираж 5000 экз. Заказ № 6747

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов
в ППП «Типография «Наука» 121099, Москва, Шубинский пер, 6

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ МОЕГО МУЖА
СИДЕЛЬНИКОВА ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВИЧА
ПОСВЯЩАЕТСЯ ЭТА КНИГА