



Необходимо отметить, что любые патологические изменения в иммунограмме требуют иммунокоррекции, которая может быть проведена с помощью препарата интерферона — виферон по 50-0000 МЕ 2 раза в день ректально в течение 7-10 дней. Кроме того, беременные с наружным генитальным эндометриозом вне зависимости от наличия или отсутствия отклонений в иммунограмме должны пройти курс иммунокоррекции в сроке 16-20 недель для предупреждения невынашивания во втором триместре.

Все беременные с ТПБ в анамнезе должны быть заблаговременно госпитализированы в родильный дом, где будет решен вопрос о методе родоразрешения. Пациенткам с ТПБ воспалительного генеза без иных отягощающих акушерских факторов целесообразно рекомендовать самостоятельные роды, для подготовки

к которым в течение 7-10 дней проводить создание гормонального фона. Отсутствие созревания шейки матки (особенно у беременных с эндометриозом) может быть свидетельством сниженной чувствительности рецептором матки к гормональной стимуляции и является показанием для кесарева сечения. Следует помнить, что пациентки с наружным генитальным эндометриозом склонны к слабости родовой деятельности, а с аденомиозом — к стремительным родам. Роженицы с ТПБ в анамнезе относятся в группу риска по кровотечению в третьем периоде родов, поэтому необходимо проводить профилактику этого осложнения.

Приведенная выше методика обследования и лечения беременных, страдавших ранее ТПБ, позволяет снизить акушерскую патологию до 15-20 %, а перинатальные потери до 0-5 %.

Новый взгляд на ведение беременных с мертвым плодом

И. А. САЛОВ, Н. Ф. ХВОРОСТУХИНА, Ю. В. МИХАЙЛОВА,
И. Е. РОГОЖИНА, Г. С. СУВорова
ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава.
Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета

Проблема неразвивающейся беременности чрезвычайно актуальна как в клиническом, так и в социальном аспектах, ибо частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высока — 10-20% [2,4,8,9]. По литературным источникам, данная патология известна как неразвивающаяся беременность (НБ), missed abortion (несостоявшийся аборт), missed labour (несостоявшиеся роды), в зависимости от того, наступила ли внутриутробная гибель до 28 недель или в более поздний срок. В Международной классификации болезней десятого пересмотра (1995) это состояние выделено под рубрикой О 02.1 — несостоявшийся выкидыш.

Задержка погибшего плода (эмбриона) в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает не только ее здоровью, но и жизни за счет возможных гемостазиологических осложнений. Установлено, что внутриутробная задержка погибшего плода (эмбриона) оказывает влияние на материнский организм, вызывая патологическое состояние — синдром мертвого плода, основными проявлениями которого являются угнетение сократительной деятельности матки (СДМ) и гемостазиологическая дисфункция [4,5,7].

В настоящее время появились новые подходы к лечению данной патологии беременности. Имеется много специальных исследований по изучению вопросов этиологии, патогенеза, доклинической диагностики и профилактики осложнений неразвивающейся беременности [1,3,4]. Учитывая актуальность проблемы, авторы сделали попытку обобщить научные достижения в области диагностики и лечения НБ, используя при этом накопившийся опыт акушерско-гинекологической клиники Саратовского государственного медицинского университета.

Целью нашей работы явилось изучение гормонального гомеостаза при НБ и роли пролактина (ПР) в формировании патологической инертности матки у женщин с внутриутробной гибелью плода и его взаимосвязи со стероидными гормонами. Кроме того, был проведен анализ состояния системы гемостаза и иммунологического статуса при НБ.

Под нашим наблюдением находилось 104 женщины с несостоявшимся выкидышем (основная группа) при сроках беременности от 16 до 30 недель, в возрасте от 16 до 48 лет. С учетом

длительности пребывания погибшего плода в полости матки в основной группе обследованных женщин выделено 2 подгруппы: 1 подгруппу составили беременные с задержкой погибшего плода в матке до 3 недель — 63 (60,6%), 2 подгруппу — с задержкой погибшего плода более 3 недель — 41 (39,4%). Контрольную группу составили 39 пациенток с физиологическим течением беременности, а группу сравнения — 43 женщины с клиникой самопроизвольного прерывания беременности.

Клиническое обследование беременных проводилось по специально разработанной карте и включало, прежде всего, тщательный сбор анамнестических данных и результатов объективного исследования. Уровень содержания ПР, эстрадиола (Э), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) в сыворотке крови беременных определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «Био-Рад». Для определения содержания в крови прогестерона (П), кортизола (К) использовались коммерческие наборы фирмы «Алкор-Био» (РФ). Учет результатов иммуноферментного определения гормонов проводили на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ). Определение концентрации цитокинов осуществлялось иммуноферментным методом, с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск-117. Изучение системы гемостаза проводили по общепринятым методикам.

Результаты проведенного гормонального исследования в группах обследуемых женщин показали, что во второй половине физиологически протекающей беременности происходит прогрессирующее увеличение сывороточной концентрации ПР ($P < 0,05$), достоверно коррелирующее с гестационным сроком ($r = 0,585$; $P < 0,02$). При электронно-микроскопическом исследовании плаценты в аналогичные гестационные сроки иммуногистохимически идентифицированы АПУД-клетки, ответственные за синтез и секрецию ПР ($4,04 \pm 0,15$). При несостоявшемся выкидыше (основная группа) отмечено снижение уровня ПР в указанные сроки ($74,28 \pm 8,34$ нг/мл), по сравнению с контрольной группой. При этом разница показателей у пациенток 1 подгруппы недостоверна ($P_k > 0,05$), у пациенток 2 подгруппы достоверна ($P_k < 0,05$), но только в период с 21 до 30 недель. Сохранение и даже заметное уси-

ление функции ПР-апудоцитов в децидуальной ткани в первые 3 недели задержки плаценты в матке ($4,77 \pm 0,25$; $R_k < 0,05$) было обусловлено, по-видимому, сохраненной в данный период, достаточной межворсинчатой гематогенной перфузией. Продолжающаяся синтезирующая функция аргирофильных ПР-клеток плаценты, вероятно, поддерживала достаточно высокую концентрацию ПР в сыворотке крови у данной группы больных ($R_k > 0,05$). Тотальное заполнение интервиллезного пространства фибрином при длительной внутриутробной задержке погибшего плода в полости матки вызвало вторичную ПР-апудопатию ($2,36 \pm 0,56$; $P < 0,02$) и, в связи с этим, резкое падение сывороточного уровня ПР ($R_k < 0,05$). Еще более выраженное снижение плазменной концентрации ПР ($48,62 \pm 10,64$ нг/мл) наблюдалось у больных с клиническими проявлениями несостоявшегося выкидыша (накануне спонтанного выкидыша) и у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности ($R_k < 0,01$).

При физиологическом течении беременности нами выявлена положительная корреляционная связь между содержанием пролактина и прогестерона в материнской крови ($r = 0,696$; $P < 0,01$). При спонтанной активации родовой деятельности констатируются отрицательные корреляционные связи между сывороточной концентрацией ПР и К ($r = -0,469$; $P < 0,01$), ПР и Э ($r = -0,495$; $P < 0,01$), ПР и ДЭАС ($r = -0,671$; $P < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют об активации стероидогенеза фето-плацентарным комплексом при самопроизвольном прерывании беременности.

При внутриутробной гибели плода удалось проследить лишь положительную корреляционную связь между содержанием ПР и П ($r = 0,451$; $P < 0,01$). Выявить характер взаимосвязи изменения концентрации ПР с содержанием других стероидных гормонов в основной группе обследуемых женщин не представлялось возможным, так как достоверность показателей не являлась отличной от нуля на любом уровне значимости. Это, в свою очередь, свидетельствует о нарушении единства функционирования системы «мать — плацента — плод» при несостоявшемся выкидыше. Однако, констатированная корреляционная связь ПР и П при данном гестационном осложнении позволяет предположить, что ПР играет регуляторную роль в биосинтезе П и наоборот, продолжающая функционировать после фетальной гибели плацента по принципу обратной связи, по-видимому, поддерживает синтез ПР гипофизом матери.

Таким образом, повышенный уровень ПР в материнской крови при физиологическом течении беременности и несостоявшемся выкидыше играет, по-видимому, определенную роль в формировании миоэпителиальной рефрактерности, а снижение его концентрации при самопроизвольном прерывании беременности является одним из пусковых моментов активации сократительной деятельности матки (СДМ).

Проведенный анализ иммунного статуса показал снижение концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-8 (ИЛ-8) при неблагоприятном течении беременности.

Так, при физиологическом течении беременности концентрация ИЛ-4 составила $14,6 \pm 0,5$ пг/мл, при задержке погибшего плода до 3 недель — $5,1 \pm 0,3$ пг/мл, при внутриутробной задержке свыше 3 недель — $3,1 \pm 0,2$ пг/мл, а при самопроизвольном прерывании беременности — $8,6 \pm 0,4$ пг/мл. Однако снижение ИЛ-4 нельзя считать специфическим маркером несостоявшегося выкидыша, поскольку различия с группой сравнения статистически незначимы ($P > 0,05$). Сопоставление концентрации ИЛ-8 в контрольной группе ($16,7 \pm 1,9$ пг/мл) и группе сравнения ($15,1 \pm 0,9$ пг/мл) не показало существенных различий ($P > 0,05$). В то же время в основной группе отмечено снижение ИЛ-8 до $5,1 \pm 0,3$ пг/мл у пациенток 1 подгруппы ($R_k < 0,05$) и до $3,1 \pm 0,2$ пг/мл во 2 подгруппе ($R_k < 0,05$). Учитывая, что ИЛ-8 включается в процесс родов, оказывая влияние на созревание шейки матки и разрыв плодных оболочек, то его снижение может быть значимым фактором в развитии неразвивающейся беременности.

Хорошо известно, что ИФН- γ относится к классу Th1 цитокинов, активирующих клеточный иммунитет и способствующих невынашиванию беременности. При анализе полученных результатов отмечено повышение данного показателя при осложнениях гестации ($R_k < 0,05$): в 1 подгруппе концентра-

ция ИФН- γ составила $16,1 \pm 1,8$ пг/мл, во 2 подгруппе — $10,3 \pm 1,2$ пг/мл, в группе сравнения — $14,7 \pm 1,6$ пг/мл и в контрольной группе — $8,1 \pm 1,9$ пг/мл.

Аналогичные результаты при НБ обнаружены со стороны изменения концентрации фактора некроза опухоли (ФНО), который относится к классу Th1 цитокинов. Необходимо отметить участие ФНО наряду с ИЛ-1, ИФН- γ в активации свертывания крови, которой снабжается развивающийся эмбрион, что может привести к его гибели. Кроме того, в основной группе на фоне повышения ФНО, ИФН- γ наблюдалось снижение ИФН- α , относящегося к Th2 классу цитокинов: при физиологическом течении беременности концентрация ИФН- α составила $36,1 \pm 2,4$ пг/мл, при задержке погибшего плода до 3 недель — $21,7 \pm 1,4$ пг/мл, при внутриутробной задержке более 3 недель — $19,6 \pm 2,0$ пг/мл и при самопроизвольном выкидыше — $24,4 \pm 1,6$ пг/мл.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что во всех случаях невынашивания беременности наблюдается диссоциация между уровнем Th1 и Th2 цитокинов.

В процессе выполнения работы также было установлено, что задержка неразвивающегося плодного яйца или погибшего плода в матке влияет на материнский организм посредством резорбции продуктов аутолиза тканей плодного яйца, которые, поступая в кровоток матери за счет повышенной проницаемости плодных оболочек, нарушают внутрисосудистые условия гемостаза [4,5]. По мере увеличения пребывания мертвого плодного яйца в матке значительно снижается гемокоагуляционная активность тканевых и сосудистых факторов плаценты, что вызвано дегенеративными изменениями в плацентарной ткани. Нарушение тромбоцитарно-сосудистых и плазменно-коагуляционных условий гемостаза у больных с НБ, как правило, протекает по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При этом в среднем у 89% пациенток развивается хроническая форма, а у 11% — подострая форма синдрома ДВС [4,5]. Длительное воздействие продуктов аутолиза на матку снижает сократительную способность миометрия [4,5,8], что создает определенные сложности при элиминации беременности.

Общепринятой тактикой при несостоявшемся выкидыше является как можно более раннее прерывание погибшей беременности [1,3,4].

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о целесообразности включения в комплекс лечения выраженной хронической формы синдрома ДВС при НБ сеансов лечебного плазмафереза (ЛПА), который проводится дискретным методом. Курс лечения состоит из двух сеансов ЛПА с интервалом 2-3 дня.

Стандартное плазмозамещение, при аферезе 600 мл плазмы за сеанс, складывалось из 200 мл физиологического раствора, 500 мл 6%-ного раствора гидроксэтилкрахмала и 300 мл донорской свежемороженой плазмы.

Проведенный анализ исследуемых гемостазиологических параметров установил, что после второй процедуры ЛПА наблюдалась выраженная тенденция к купированию нарушений гемокоагуляционного потенциала у обследованной группы больных. Коагулокорригирующее действие ЛПА при исходной гиперкоагуляции у больных с НБ выразилось в неспецифической активации противосвертывающей системы, которая детектировалась повышением активности антитромбина-III (АТ-III) с $82,31 \pm 3,34$ до $98,54 \pm 3,92$ ($P < 0,01$) и увеличением АПТВ с $22,89 \pm 1,84$ до $30,25 \pm 2,52$ ($P < 0,05$). Изменения коагуляционных показателей, характеризующие внешний путь свертывания крови, были менее выражены. Протромбиновый индекс (ПИ) сразу после первого ЛПА снизился в среднем с $107,41 \pm 1,66$ до $98,32 \pm 3,34\%$ ($P < 0,05$), оставался достоверно сниженным по отношению к исходному до окончания второго ЛПА, поднявшись на следующий день после него до $101,12 \pm 3,21\%$ ($P > 0,05$). Структурная гиперкоагуляция, зависящая от количества и качества фибриногена, сохранилась ($P > 0,2$). Плазменная концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ) после первого ЛПА изменилась незначительно, а сразу после второго

достоверно уменьшилась, соответственно — с $11,92 \pm 1,19 \times 10^{-2}$ до $4,19 \pm 0,52 \times 10^{-2}$ г/л, $P < 0,001$) и с $24,35 \pm 3,45 \times 10^{-3}$ до $9,26 \pm 2,31 \times 10^{-3}$ г/л ($P < 0,01$).

Снижение активности фибринстабилизирующего фактора и фибринолитической активности эуглобулиновой фракции было незначительным, соответственно — $P > 0,05$ и $P > 0,2$.

Средняя величина агрегационной способности тромбоцитов у обследованной группы больных после ЛПА достоверно снижалась с $52,38 \pm 3,27$ до $42,12 \pm 3,19$ ($P < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об уменьшении проявлений, а в отдельных случаях — исчезновении признаков ДВС-синдрома после ЛПА у больных с НБ.

В иммунном статусе у данной группы больных произошли следующие изменения: снижение относительного содержания Т-супрессоров с $24,17 \pm 1,48\%$ до $20,18 \pm 1,72\%$ ($P < 0,05$) и повышение Т-хелперов с $27,11 \pm 1,96\%$ до $34,43 \pm 2,82\%$ ($P < 0,02$). Также имело место увеличение соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры с $1,06 \pm 0,15$ до $1,63 \pm 0,23$ ($P < 0,05$).

Искусственное прерывание неразвивающейся беременности при размерах матки до 16 недель, согласно нашей позиции, необходимо осуществлять под контролем гемостаза, предварительно произведя в течение 12 часов шеечную дилатацию гидрофильными ламинариями. Плодное яйцо удаляется при наличии тщательного обезболивания с помощью одномоментного инструментального опорожнения полости матки с последующим внутривенным капельным введением окситоцина в течение 1-1,5 часов.

Прерывание неразвивающейся беременности при увеличении размеров матки соответственно 17-недельному сроку гестации целесообразно проводить в два этапа:

1) искусственное формирование готовности организма беременной к отторжению и изгнанию погибшего плода (прединдукционная подготовка);

2) возбуждение сократительной деятельности матки.

На I этапе для купирования одной из причин патологической инертности матки — эстрогенной недостаточности, характерной для данного гестационного осложнения по причине прекращения фетальной выработки стероидного деривата эстрогенов — дегидроэпиандростерона — сульфата, можно использовать стандартный способ прединдукционной подготовки: создание эстрогено-глюкозо-витамино-кальциевого фона (ЭГВКФ). Коррекцию плазменного уровня эстрадиола рекомендуется осуществлять с помощью пятидневного внутримышечного введения масляного раствора фолликулина. Параллельно с этим восстанавливается энергетический потенциал матки путем назначения глюкозы, витаминов, кальция хлорида в сочетании со спазмолитическими препаратами [4].

Полученные данные в результате собственных исследований о взаимосвязи пролактина и стероидных гормонов при физиологическом течении и невынашивании беременности послужили теоретической предпосылкой к применению его антагонистов с целью подготовки к родовозбуждению у женщин с внутриутробной гибелью плода [7]. Последние 5 лет на базе нашей клиники в качестве прединдукционной подготовки используется антагонист пролактина — норпролак (SANDOZ Pharma Services Ltd, Швейцария) по 25 мкг внутрь, в течение 3 дней (рационализаторское предложение №2535 от 4.12.2002). Важными характеристиками предложенного способа являются техническая простота исполнения, его неинвазивность, щадящее воздействие на организм женщины. Использование норпролака исключает необходимость дополнительного назначения большого количества лекарственных препаратов и является весьма экономичным способом подготовки к индуцированному прерыванию беременности.

С целью купирования иммунологической толерантности организма беременной к неразвивающемуся плодному яйцу, препятствующей отторжению и экспульсии последнего, рекомендуем назначать иммуностимулятор декарис (по 150 мг натощак в течение 3 дней) [4,6].

Локальную стимуляцию «созревания» шейки матки рекомендуем проводить с помощью эндоцервикальной дилатации гидрофильными ламинариями среднего размера (3-7 штук)

или интрацервикальной аппликации одной дозы препидилгеля [4].

Непосредственная индукция сократительной деятельности матки (2 этап) заключается, во-первых, в ингибировании бета-адренэргического действия пролонгировано синтезирующих трофобластом биологически активных веществ, а именно — прогестерона, плацентарного лактогена, пролактина и др.; во-вторых, в медикаментозном замещении недостающего для инициации родовой деятельности плодового окситоцина.

Последние 10 лет на базе нашей клиники для прерывания неразвивающейся беременности в поздние сроки используется методика интраамниальной фракционно-программированной индукции аборта (ИФПИА), разработанная профессором И.А.Саловым [4]. С этой целью производится трансцервикальный или трансвагинальный (через передний свод влагалища) амниоцентез иглой-катетером (G-14) и эксфузия околоплодных вод в объеме 5 мл на каждую неделю беременности. После удаления иглы по катетеру инстиллируются: бета-адреноблокатор обзидан в дозе 15 мг, растворенный в 80-150 мл (в зависимости от срока беременности) стерильного физиологического раствора и синтетический окситоцин (дробно по 1 МЕ через каждый час). Катетер оставляется интраамниально до самостоятельного рождения. С целью профилактики инфекционных осложнений по катетеру вводятся антибактериальные препараты. При отсутствии в течение 8 часов после начала индукции активной сократительной деятельности матки целесообразно провести дополнительную стимуляцию миоэпителиальных сокращений внутриамниальным капельным введением энзапроста Ф со скоростью 25-40 мкг/мин. После рождения плода необходимо произвести инструментальную ревизию полости матки.

В заключении следует отметить, что предложенная система дифференцированного подхода к ведению больных с неразвивающейся беременностью позволила сократить сроки пребывания больных в нашем стационаре в среднем на 8 дней, снизить частоту кровотечений после эвакуации плодного яйца в 2,5 раза, полостные оперативные вмешательства и летальность сведены к нулю.

ЛИТЕРАТУРА

- Багичева Н. В., Союнов М. А., Димитрова В. И., Трайкова М. О., Финковский А. В. Тактика ведения женщин с неразвивающейся беременностью // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. — 2004. — Москва. — С. 22-23.
- Краснопольский В. И., Серова О. Ф., Липовенко Л. Н., Мельник Т. Н., Зароченцева Н. Ю., Позднякова Т. И., Лазарев А. М. Патогенетическое обоснование тактики ведения женщин с неразвивающейся беременностью // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. — 2004. — Москва. — С. 101-102.
- Новикова А.В., Чикин В.Г. Новый подход к прерыванию беременности у женщин с антенатальной гибелью плода во II и III триместре // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. — 2005. — Москва. — С. 174-175.
- Салов И. А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. докт. мед. наук, М.1998. — 42с.
- Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Гемостазиологические нарушения при неразвивающейся беременности // Проблемы беременности. — 2000. — №1. — С.21-26
- Салов И. А., Михайлова Ю. В., Геляхова З. А. Клиническая оценка иммунологического статуса при невынашивании беременности // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. — 2004. — Москва. — С. 191-192.
- Хворостухина Н. Ф. Взаимосвязи пролактина и стероидных гормонов у женщин с внутриутробной гибелью плода, принципы их медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Волгоград, 2003. — 25с.
- Castro M. A., Goodwin T. M., Shaw K. J. et al. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol.176. — №1. — P.211 — 216.
- Yuan H, Platt RW, Morin L, Joseph KS, Kramer MS. Fetal deaths in the United States, 1997 vs 1991. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol.1-93. — №2. — P.489-495.