

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Невынашивание беременности
(этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение)

Учебно – методическое пособие

Утверждено
На Совете хирургического факультета
Декан хирургического факультета, доцент
В.Л. Силява

«19 » ноября 2004

МИНСК 2005

УДК 618. 39 (075.8)
ББК 57.16 я 7
Я49

Авторы:

Ассистент кафедры акушерства и гинекологии БЕЛМАПО, кандидат медицинских наук С.Л. Якутовская.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии БЕЛМАПО, кандидат медицинских наук В.Л. Силява.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии БЕЛМАПО, кандидат медицинских наук Л.В. Вавилова.

Рецензенты:

Главный акушер-гинеколог МЗ РБ, доктор медицинских наук, профессор О.А.Пересада

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Витебского Государственного Медицинского Университета, доктор медицинских наук, профессор С.Н. Занько.

Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение): Учеб. – метод. пособие./С. Л. Якутовская, В.Л.Силява, Л.В.Вавилова. – Мн.: БЕЛМАПО, 2004 - 44 с.

В учебно – методическом пособии освещены вопросы этиологии патогенеза невынашивания беременности, методы диагностики и лечения.

Представлена тактика подготовки к беременности и ведения беременности у пациенток с данной патологией.

Предназначено для врачей акушер – гинекологов.

УДК 618. 39 (075.8)
ББК 57.16 я 7

Оглавление

Введение	4
1. Этиология невынашивания беременности	4
1.1. Генетические причины невынашивания беременности	5
1.2. Эндокринные причины невынашивания беременности	6
1.3. Инфекционные причины невынашивания беременности	10
1.4. Иммунологические причины невынашивания беременности	11
1.5. Тромбофилические осложнения и их роль в невынашивании	13
1.6. Маточные причины невынашивания беременности	14
1.7. Экстрагенитальные заболевания как причина НБ	16
1.8. Отцовские причины невынашивания беременности	16
1.9. Социально-биологические факторы невынашивания беременности	16
2. Тактика ведения беременности у пациенток с невынашиванием	17
2.1. Диагностические тесты по оценке течения беременности	17
3. Лечебно – профилактические мероприятия при ведении беременности у пациенток с невынашиванием	18
3.1. Угрожающий аборт	18
3.2. Начавшийся аборт	19
3.3. Аборт в ходу	20
4. Лечение угрозы прерывания беременности.	21
4.1 Терапия при беременности, у женщин с НЛФ	22
4.2. Тактика ведения беременности у женщин с различными формами гиперандрогении	22
4.3. Тактика ведения беременности у женщин с инфекционным генезом невынашивания	24
4.4 Тактика ведения женщин с ИЦН при беременности	27
4.5. Тактика ведения беременности у женщин с АФС	29
4.6. Ведение беременности при сенсibilизации к ХГЧ	31
5. Подготовка к беременности пациенток с невынашиванием	32
5.1. Тактика ведения пациенток с недостаточность лютеиновой фазы вне беременности	32
5.2. Тактика подготовки к беременности женщин с гиперандрогений	33
5.3.Тактика подготовки к беременности пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза.	37
5.4. Лечение ИЦН вне беременности	38
5.5. Тактика подготовки к беременности пациенток с АФС.	39
5.6. Подготовка к беременности пациенток с сенсibilизацией к ХГЧ	41
6. Литература	42

Введение

Проблема невынашивания беременности, имеющая не только медицинское, но и социально-экономическое значение, остается одной из наиболее актуальных в современном акушерстве и гинекологии.

В настоящее время частота невынашивания беременности в странах СНГ составляет 10 – 25% от всех беременностей, в том числе 5 – 10% составляют преждевременные роды. На долю недоношенных детей приходится свыше 50% мертворождений, 70 – 80% - ранней неонатальной смертности, 60 – 70% - детской смертности. Все это оказывает весьма существенное влияние на государственную политику и, в частности, на прирост населения.

Невынашивание беременности является одним из наиболее распространенных осложнений беременности.

Практически **невынашивание беременности** – это универсальный, интегрированный ответ женского организма на любое выраженное неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода, окружающей среды и многих других факторов.

Понятие **невынашивание беременности** включает в себя 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 сроке 22 – 37 недель называют преждевременными родами.

Привычный выкидыш - самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд. Частота привычного невынашивания в популяции составляет 2% от числа беременностей.

1. Этиология невынашивания беременности

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.

В настоящее время различают следующие причины невынашивания 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).

1.1. Генетические причины невынашивания беременности

Хромосомный дисбаланс, вызванный нехваткой или удвоением хромосом, как правило, приводит к самопроизвольному выкидышу. В случае доношивания беременности хромосомные нарушения приводят к рождению детей с фенотипическим дефектом: наиболее часто в виде врожденных аномалий и/или олигофрении. Выделяют два основных типа хромосомных нарушений: нарушения числа хромосом (количественные aberrации) и нарушения структуры хромосом (структурные aberrации). Перечисленные нарушения могут быть определены в процессе цитогенетического исследования (кариотипирование) практически любой ткани.

Распределение хромосомных аномалий при СА:

Трисомия (+ 13 +, 16 [наиболее часто] + 18 +, 21)	42,1%
Триплоидия (от 3n до 69)	15,5 %
Тетраплоидия (от 4n до 92)	4,2 %
Моносомия X (45, X)	23,8 %
Другие	14,4 %

Изменение количественного набора хромосом (анеуплоидия) — присутствие дополнительной хромосомы (трисомия) или отсутствие хромосомы (моносомия) — возникает вследствие нарушения расхождения хромосом в процессе деления клетки: генетический материал распределяется неравномерно среди дочерних клеток (нерасхождение хромосом, nondisjunction). Частота возникновения трисомий увеличивается с возрастом матери. Полиплоидия образуется в случае присутствия в клетке дополнительного набора хромосом. Например, триплоидия возникает при оплодотворении одной яйцеклетки двумя сперматозоидами, что приводит к формированию зиготы, содержащей три набора хромосом вместо двух. Aberrации числа хромосом, как правило, носят спорадический характер и не повторяются в последующих беременностях.

Аберрации структуры хромосом представляют собой нарушение в строении одной или более хромосом. Примерами структурных аберраций являются инверсии (поворот участка хромосомы на 180 градусов), кольца (хромосома формирует кольцевую структуру), транслокации (перенос участка хромосомы на негомологическую хромосому). Транслокации могут быть реципрокными или робертсоновскими. При реципрокных транслокациях происходит взаимный обмен участками между негомологичными хромосомами; в случае робертсоновской транслокации происходит соединение вместе двух акроцентрических хромосом (хромосомы с одним длинным плечом). К акроцентрическим хромосомам относятся хромосомы 13, 14, 24, 15, 21, 22. При сбалансированных структурных нарушениях хромосом количество представленного хромосомного материала соответствует норме, но конфигурация хромосом нарушена. Человек, имеющий сбалансированную перестройку хромосом, как правило, не имеет фенотипических проявлений, кроме возможных проблем с воспроизводством здорового потомства.

Структурные аберрации встречаются приблизительно с частотой 1 на 500 человек. Нарушения структуры хромосом могут передаваться от родителей к ребенку, поэтому в случае диагностики структурных нарушений хромосом у плода или индивидуума желательно обследование родителей (кариотипирование) и, возможно, других близких родственников.

Таблица 1. Частота встречаемости хромосомных нарушений при самопроизвольных абортах.

Срок беременности (нед.)	Процент хромосомных нарушений
0-7	16,3
8-11	50,0
12-15	39,0
16-19	16,8
20-23	15,8
24-28	6,9

1.2. Эндокринные причины невынашивания беременности

Наиболее распространенной причиной невынашивания беременности ранних сроков можно считать недостаточность лютеиновой фазы. 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 нарушение

рецепторного аппарата эндометрия. Механизм прерывания беременности связан с теми изменения, 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 противовоспалительных цитокинов, что и ведет к неадекватному развитию плодного яйца и, в результате, происходит выкидыш. У части женщин с невынашиванием беременности НЛФ связана не только с неполноценным стероидогенезом, но и с др. причинами: частые аборты с выскабливанием слизистой матки, хронический эндометрит, пороки развития матки и инфантилизм, внутриматочные синехии. Лечение таких пациенток прогестероном, как правило, эффекта не дает. Полагают также, что нарушения в рецепторном звене могут быть результатом нарушенной экспрессии гена рецепторов прогестерона. 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. Формирование неполноценного плодного яйца может быть обусловлено гиперсекрецией ЛГ и гипосекрецией ФСГ в 1 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, внутриовуляторному 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.

Гиперандрогения

Среди гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, большое место занимает гиперандрогения – патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов.

На основании клинко-лабораторных исследований выделено три формы гиперандрогении: надпочечниковая, яичниковая и смешанная. Одним из тяжелых последствий гиперандрогении является эндокринное бесплодие. Для невынашивания беременности характерны стертые «неклассические» формы гиперандрогении, которые представляют наибольшую сложность в выявлении источника избыточного уровня андрогенов, оценке патогенеза, диагностики и тактики ведения.

Гиперандрогения надпочечникового генеза – ее «стертые» формы являются ведущим фактором невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией. Кора надпочечников состоит из 3 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 ферментативной системы. Передаваясь по наследству как аутосомно-рецессивный признак, такие дефекты затрагивают различные ферменты и вызывают их клинический дефицит, что обуславливает разную тяжесть клинических проявлений.

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.

Неклассические, стертые формы АГС начинают проявляться в зрелом возрасте и напоминают СПКЯ, но эти состояния необходимо дифференцировать, так как тактика ведения различна.

Надпочечниковая форма гиперандрогении – АГС (его различные формы) обусловлены дефицитом 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы или 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Больные, страдающие АГС, имеют признаки вирилизации: высокий рост, широкие плечи, узкие бедра, умеренный гирсутизм, жирные волосы, низкий голос. У большинства больных 2-х фазный менструальный цикл сочетается с недостаточностью лютеиновой фазы. В анамнезе у них недлительные периоды стерильности, антенатальная гибель плода, самопроизвольные выкидыши в конце 1, во 2-3 триместре беременности. Жалобы на боли в животе и повышенный тонус матки у них отсутствуют, так как нет дефицита прогестерона, а вследствие склеротических изменений в сосудах плаценты, связанных с избытком андрогенов, выкидыш начинается с кровянистых выделений. У всех пациенток повышено содержание андрогенов в плазме.

Гиперандрогения яичникового генеза – синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Причины формирования синдрома ПКЯ остаются неясными. Полагают, что это заболевание начинается с адренархе. В период адренархе происходит стимуляция сетчатой зоны коры надпочечников, 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. Для пациенток характерны: гирсутизм, высокий индекс массы тела, позднее менархе, нарушение менструального цикла (олигоменорея, первичная или вторичная аменорея), монофазная ректальная температура, часто отмечается гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. При УЗИ отмечается у 78% 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. Беременность наступает крайне редко, между ними длительные периоды бесплодия.

При *смешанном генезе гиперандрогении* клиническая картина варьируется в зависимости от преобладания нарушений метаболизма гормонов в яичниках или надпочечниках. Для пациенток со смешанной формой гиперандрогении характерен высокий инфекционный индекс, стрессовые ситуации в жизни, травмы черепа. Более выражены нарушения менструальной функции, нередко наблюдается галакторея. На ЭЭГ отмечаются изменения в диэнцефальной зоне, на рентгенограммах черепа имеются признаки повышенного внутричерепного давления.

Гиперпролактинемия

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 галактореи или аменореи, но значительно нарушает менструальный цикл в связи с андрогенным эффектом избытка пролактина.

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.

При гипертиреозе отмечается повышенное содержание глобулинов, связывающих половые гормоны. Вследствие этого замедляется скорость метаболического клиренса андрогенов и эстрогенов, в связи с чем возрастает содержание тестостерона и значительно ускоряется превращение тестостерона в андростендион. В периферических тканях андростендион превращается в эстрон, в результате чего по механизму обратной связи в системе гипоталамус - гипофиз-яичники возникает ановуляция.

При гипотиреозе из-за снижения глобулинов, связывающих половые стероиды, возрастает скорость метаболического клиренса тестостерона, а скорость метаболического клиренса 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 образуется менее активный эстроген – эстриол. По механизму обратной связи эстриол регулирует секрецию гонадотропинов слабее, чем эстрадиол,

происходит неадекватная секреция гонадотропинов, и в результате – ановуляция.

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 новорожденных, задержка внутриутробного развития

Декомпенсированный гипотериоз сопровождается бесплодием. При беременности имеется повышенный риск внутриутробной гибели плода, отслойки плаценты, артериальной гипертензии и др. Тяжелый гипотериоз 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.

1.3. Инфекционные причины невынашивания беременности

Среди причин гибели эмбриона или плода многие исследователи рассматривают инфекцию, как ведущий фактор. Широкое применение гормональных контрацептивов, искусственные аборт, ухудшение экологической обстановки, использование различных антибактериальных препаратов, большая аллергизация населения и ряд других факторов приводят к нарушению взаимоотношений между макро- и микроорганизмом, большой их изменчивости, что является причиной роста заболеваний передаваемых половым путем.

Угроза прерывания беременности, встречаясь у каждой второй-, третьей беременной с кольпитом или цервицитом, достигает максимальных величин при генитальном микоплазмозе – 60- 66%. У каждой пятой-шестой беременной с генитальной инфекцией беременность заканчивается спонтанным абортом. При этом, максимальная частота выкидышей отмечена при цервиците хламидийной этиологии (18,2 %). При кольпите и цервиците микоплазменной этиологии эта цифра составляет 9,4%, а при бактериальном кольпите достигает 10 – 16%. Обращает на себя внимание высокий % неразвивающейся беременности при наличии в гениталиях микоплазм. При цитомегалии частота выкидышей достигает 31,5%.

При урогенитальной инфекции не исключается непосредственная роль некоторых микроорганизмов в возникновении схваток при преждевременных родах и спонтанных абортах. Бактерии могут вмешиваться в интимные биохимические процессы. Они активируют фосфолипазу А -2α, приводят к выделению арахидоновой кислоты из фосфолипазы, которая превращается в ПГЕ2 и ПГФ2α, которые и развязывают родовую деятельность.

В последние десятилетия значительно возросла частота хронических воспалительных процессов внутренних половых органов, в том числе

хронических эндометритов. Нередко они протекают без характерных клинических симптомов и начинают манифестировать лишь при определенных состояниях, таких, например, как беременность, в ряде случаев вызывая ее прерывание. Ведущими возбудителями хронического воспалительного процесса в эндометрии являются анаэробные микроорганизмы (бактероиды, пепто-стрептококки) в ассоциации с микроаэрофилами (микоплазмы, гарднереллы) и факультативно анаэробные микроорганизмы (эшерихии, энтерококки).

При возникновении воспаления в эндометрии, плодных оболочках, высвобождаются вещества, активирующие монокинины, лимфокинины, интерфероны и др. Комплекс этих веществ вызывает родовую деятельность.

1. 4. Иммунологические причины невынашивания беременности

В течении нескольких десятилетий проблеме иммунологических взаимоотношений мать-плод уделяется самое пристальное внимание. Среди иммунологических аспектов различают аутоиммунные и аллоиммунные.

Аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично, либо от реакции материнского организма на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери возникли аутоантитела. Примером такого аутоиммунного состояния является антифосфолипидный синдром, при котором в крови определяются антитела к фосфолипидам (АФС).

Примером аллоиммунных воздействий могут служить гемолитическая болезнь новорожденных в связи Rh- или АВ0-сенсibilизацией.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром – это наиболее частая причина тромбофилических осложнений и связанной с этим привычной потерей беременности. Различают первичный АФС и вторичный – при наличии еще и аутоиммунного заболевания (чаще всего это СКВ). Выделяется еще «катастрофический АФС». Причина возникновения АФС остается пока не ясной, 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.

Наиболее современными являются сегодня следующие критерии для постановки диагноза АФС:

Критерии	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	1. Сосудистые тромбозы Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. При гистологическом исследовании тромбоз должен быть представлен значительными изменениями сосудистой стенки воспалительного характера 2. Заболевания беременных а) Один или более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й или позже неделе нормальной беременности, причем нормальная морфология плода должна быть документирована данными ультразвукового сканирования или непосредственным исследованием плода, или б) Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода к 34-й или ранее неделе беременности вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности, или с) Три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 недельного срока беременности с патологическими или анатомическими аномалиями у матери, или гормональными нарушениями, причем хромосомные причины должны быть исключены у отца и матери
Лабораторные	1. Умеренный или высокий уровень антитела к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, измеренных путем стандартного метода ИФА для β-2-гликопротеин 1-зависимых антител к кардиолипину 2. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза по следующим этапам: а) установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, тест Рассела с

	разведением, протромбиновое время с разведением б) невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной безтромбоцитарной плазмой с) укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов, и исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина
Условия постановки диагноза	Пациенты с АФС должны иметь не менее одного клинического и одного лабораторного критерия

У пациенток с АФС также отмечается ускорение СОЭ, выраженный лейкоцитоз, гипергаммоглобулинемия, тромбоцитопения, которая может проявляться клинически или быть бессимптомной, может иметь место ложноположительная реакция Вассермана.

АФС является причиной привычного невынашивания беременности в 27 – 42% , причем без проведения лечения гибель эмбриона или плода наблюдается у 90 – 95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам.

К другим иммунологическим причинам невынашивания беременности относятся: совместимость супругов по системе HLA и связь ныне известных антигенов системы HLA с нарушением репродуктивной функции; наличие антинуклеарных и антигистоновых антител, наличие антиспермальных антител, наличие антител к ХГЧ. Иммунные нарушения могут также являться причиной бесплодия и неудач ЭКО при некоторых формах бесплодия.

1.5. Тромбофилические осложнения и их роль в невынашивании

Состояние системы гемостаза определяет течение и исход беременности для матери и плода. В последние годы появилось значительное количество исследований, указывающее на большую роль тромбофилических осложнений в привычном невынашивании.

Состояния, вызывающие повышение свёртываемости крови:

- Недостаточная активность антитромбина III
- Недостаточная активность протеина C
- Недостаточная активность протеина S
- Мутация Лейдена фактора V
- Мутация гена протромбина

- Гомоцистеинемия
- Антифосфолипидный синдром

Основная причина тромбозов при беременности – наследственная предрасположенность к свёртыванию крови, особенно мутация Лейдена фактора V. Недостаточность антитромбина III, протеина C, протеина S наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с 10-15% случаев наследственных тромбозов. *Самая частая причина венозной тромбоэмболии – мутации гена протромбина и мутация Лейдена.* Последняя является причиной почти всех случаев врождённой устойчивости к действию активированного протеина C, которая является основой венозного тромбоза примерно у половины больных. Мутация Лейдена обнаружена примерно у 30% лиц с венозной тромбоэмболией.

Активированный протеин C угнетает свёртывание крови, разрушая факторы V и VIII. Одно из трёх мест расщепления фактора V изменяется мутацией, заключающейся в замене в этом месте аргинина на глутамин (аденина на гуанин в 1691 нуклеотиде в соответствующем гене). Мутация делает фактор V устойчивым к расщеплению (и активации фибринолиза). Таким образом, весь каскад реакций свёртывания крови становится устойчивым к действию системы протеина C.

Гетерозиготы по мутации Лейдена имеют восьмикратный риск венозного тромбоза, а у гомозигот риск венозного тромбоза повышается в 80 раз, при этом риск ещё более возрастает при приёме оральных контрацептивов. Наибольшая частота (3-4% всей популяции) мутации Лейдена отмечена у жителей Европы, а у других народов встречается очень редко. Это, возможно, объясняет низкую частоту тромбоэмболии в Африке, Азии и у индейцев Америки. Следующее по частоте расстройство коагуляции связано с заменой гуанина на аденин в гене, определяющем синтез протромбина. Заболевание встречается у 0,7-4% европейцев.

Помимо этих нарушений в последние годы относят к наследственным тромбофилическим состояниям гипегомоцистеинемия – состояние при котором 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. При этой патологии наблюдаются также ранние потери беременности уже в I триместре беременности. При гипергомоцистеинемии весьма эффективной профилактикой тромбозов является применение фолиевой кислоты.

1.6. Маточные причины невынашивания беременности

Маточные факторы невынашивания беременности включают в себя: ИЦН, нарушение механизма трансформации эндометрия функционального и

органического генеза, патологию рецепторного аппарата, пороки развития, опухоли матки, внутриматочные синехии, генитальный инфантилизм.

Истмико-цервикальная недостаточность

В структуре невынашивания во 2 триместре беременности на долю ИЦН приходится 40%. Различают органическую и функциональную ИЦН. Выделяют также врожденную ИЦН.

Виды ИЦН	Органическая	Функциональная	Врожденная
Этиология	Посттравматическая	Эндокринная дисфункция	Нарушения онтогенеза
Морфо-функциональн. особенности	Рубцовые изменения шейки матки	Отсутствуют механические повреждения шеечно-перешеечного отдела матки	Нарушенные соотношения между мышечной и соединительн. тканью, измененная реакция на нейрогумор. раздражители
Особенности анамнеза	Предшествующ. травм.ы шейки матки в родах, при абортах, гистероскопии, анатомические дефекты мышц шейки матки	Нарушения овариально-менструального цикла	Позднее начало менархе, явления генитального инфантилизма, аномалии развития матки
Сопутствующее инфицирование	Очень часто	Встречается реже	Встречается реже

Органическая, или посттравматическая, или вторичная, ИЦН возникает в результате предшествующих выскабливаний полости матки, сопровождавшихся предварительным механическим расширением цервикального канала, а также патологических родов.

Патогенез функциональной ИЦН изучен недостаточно. Определенную роль в ее развитии играет раздражение α - и торможение β -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 β -рецепторов. Таким образом, функциональная ИЦН возникает при эндокринных нарушениях.

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 менструального цикла. При этом у женщин с ИЦН средняя ширина истмуса является 6,09 мм при норме 2,63 мм.

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 цервикальный канал, инфицируются и вскрываются.

1.7. Экстрагенитальные заболевания и токсикозы беременности могут нередко приводить к невынашиванию беременности, При этом, как правило, развивается плацентарная недостаточность в ранние или более поздние сроки и задержка развития плода ассиметричной или симметричной формы.

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

1.9. Социально-биологические факторы невынашивания беременности многообразны: ухудшение экологической среды, неблагоприятные условия труда и быта, дефицит питания, возраст матери и др.

2. Тактика ведения беременности у пациенток с невынашиванием

2.1. 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 – 37, 4 С. Температура ниже 37 С или с перепадами указывает на неблагоприятное течение беременности.

2. **Цитологическое исследование влагалищного отделяемого**

До 12 недель беременности КПИ не превышает 10%, в 13 – 16 недель – 3 – 9 %. До 39 недель уровень КПИ остается в пределах 5%.

3. **Динамическое определение уровня ХГ.**

Он определяется в моче либо в крови на 3-ей неделе беременности. Содержание его повышается в моче 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. Для оценки течения беременности важна не только величина ХГ, но и отношение величины 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. Раннее появление ХГ и его высокий уровень могут быть при многоплодной беременности.

4. **Определение плацентарного лактогена** в плазме крови. ПЛ определяется с 5 недель 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. **Определение уровней эстрадиола и эстриола.** Снижение уровня эстрадиола в 1 триместре, эстриола во 2 – 3 триместрах свидетельствует о развитии плацентарной недостаточности.

6. **Определение содержания 17КС в суточной моче.** В каждой лаборатории имеются свои нормативы уровня 17КС, с которыми следует сравнивать полученные результаты. 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 17 КС целесообразно определять содержание дегидроэпиандростерона. В норме уровень ДЭА составляет 10% экскреции 17КС. Повышение содержания 17КС ДЭА в моче или 17ОП ДЭА-S в крови свидетельствует о гиперандрогении и необходимости лечения глюкокортикоидами.

7. Пренатальная диагностика. В первом триместре в 9 недель можно провести биопсию хориона для определения кариотипа плода для исключения хромосомной патологии. Во втором триместре для исключения болезни Дауна (если не проводилось исследование в первом триместре) рекомендуется проводить исследование уровней α -фетопротеина в крови матери.

8. Ультразвуковое исследование. Позволяет оценить состояние эмбриона, плода, плаценты.

9. Оценка доплерометрическим методом маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока и его соответствия сроку гестации. Исследование проводится с 20 – 24 недель Беременности с интервалом 2- 4 недели в зависимости от состояния плода.

10. Кардиотокография – мониторинг за состоянием плода, которое проводится начиная с 34 недель беременности с интервалом 1 – 2 недели.

11. Анализ сократительной деятельности матки может быть осуществлен на кардиомониторе. Так как запись КТГ может одновременно проводиться с записью сократительной деятельностью матки, а может осуществляться методом гистерографии и тонусметрии.

12. Другие методы исследования необходимые для оценки течения беременности: оценка гемостазиограммы, вирусологическое, бактериологическое исследование, оценка иммунного статуса.

3. Лечебно – профилактические мероприятия при ведении беременности у пациенток с невынашиванием

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, индуцированный и привычный аборт.

3.1. Угрожающий аборт

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.

Дифференциальная диагностика:

1. Патология шейки (эктопии, полипы цервикального канала).
2. Ановуляторные маточные кровотечения на фоне аменореи.
3. Пузырный занос.
4. Эктопическая беременность.

Тактика.

УЗИ для контроля ранней беременности является первым мероприятием, определяющим дальнейшую тактику:

- определить наличие эмбриона;
- жизнеспособность эмбриона (сердцебиение, шевеления);
- наличие и размер желточного мешка (при его отсутствии прогноз неблагоприятный);
- соответствие теменно-копчикового размера плода (ТКР) сроку беременности
локализацию хориона (плаценты);
- исключить наличие маркеров хромосомных нарушений (толщина воротникового пространства, количество сосудов пуповины и т.д.).

Лечение.

Лечение должно быть комплексным: постельный режим, седативная терапия, спазмолитики. При позднем угрожающем выкидыше для лечения используют бета – миметики, индометацин.

3.2. 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. Возможно подтекание околоплодных вод.

Тактика определяется общим состоянием беременной, наличием живого эмбриона и величиной отслойки и кровотечения.

При появлении кровянистых выделений в сроке 6 – 10 недель лечение целесообразно начинать с проведения эстрогенного гемостаза: 1-е сутки по 1

мл 0,1% раствора эстрадиола дипропионата внутримышечно 3 раза (через 8 часов); 2-е сутки – 2 раза (через 12 часов); 3-и сутки – 1 раз. С 4-х суток, при положительном эффекте лечения переходят на микрофоллин по 1/3 – 1/2 таблетки через 2 – 3 часа, а при продолжении кровянистых выделений проводят опорожнение матки. С 5-х суток дозу микрофоллина постепенно снижают путем уменьшения кратностью приемов таким образом, что начальная доза остается исходной (1/3 – 1/2 таблетки).

Возможно проведение гормонального гемостаза микрофоллином: 1/3 – 1/2 таблетки через 2 – 3 часа. Длительность гемостаза 1 – 3 суток, как только выделения прекратились или значительно уменьшились, доза микрофоллина постепенно снижается.

Наряду с эстрогенным гемостазом беременным с начавшимся выкидышем необходимо регулярно вводить спазмолитические средства, этамзилат (дицинон) в дозе 0, 25 г в раза в день или по 2,0 мл 2 – 3 раза в день, аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день. Для остановки кровотечения хорошие результаты дает препарат трансамин (трансамча), который способствует как бы «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. 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.

3.3. Аборт в ходу

Характеризуется схваткообразными болями внизу 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.

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 мягковатой 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 – выскабливание стенок матки, с последующим назначением антибактериальной терапии постгемморагической анемии. Пациенткам с резус – отрицательной кровью необходимо ввести иммуноглобулин антирезус.

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, меньше срока гестации, цервикальный канал может быть закрыт. При полном аборте в сроке гестации до 14- 16 недель целесообразно провести выскабливание стенок матки, так как большая вероятность, что части плодного яйца могут быть в матке. 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. Лечение угрозы прерывания беременности

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 проводится 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 беременности самопроизвольные выкидыши более чем в 50% обусловлены хромосомными аномалиями, не рекомендуется применять гормональные препараты в тех случаях, когда причина не ясна и не было обследования до беременности и подготовки к беременности.

При угрозе прерывания беременности в 1 триместре необходимо сделать УЗИ для определения жизнеспособности эмбриона, так как признаки угрозы прерывания беременности часто 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 пустынника, валерианы.

Проведенное психодиагностическое тестирование позволило выявить у пациенток с невынашиванием наличие тревожно-депрессивного синдрома еще до беременности. С наступлением беременности тревожно-депрессивный невротический синдром характеризовался состоянием внутренней напряженности, неуверенности, тревоги, снижением настроения, пессимистической оценкой перспективы. 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 устранения долевого синдрома.

С этой же целью можно использовать препарат магне-В6. Препарат можно применять как базисную терапию практически у всех пациенток, вне зависимости от патогенетических механизмов невынашивания. Препарат магне-В6 назначается в дозе 4 таблетки в день: по 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.

3. Спазмолитическая терапия : но-шпа по 0,04 г 3 раза в сутки, свечи с папаверином гидрохлоридом – 3 – 4 раза в сутки.

4. Патогенетически обоснованная гормональная терапия в зависимости от причин угрозы прерывания, гормональных показателей, срока беременности. Дозы лекарственных средств подбирают индивидуально под контролем клинических и лабораторных данных.

4.1. Терапия при беременности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы

Несмотря на подготовку к беременности у большинства женщин с НЛФ в предшествующих циклах беременность протекает с проблемами. Поэтому с первых недель необходим контроль развития плаценты и всех образований плодного яйца. У этой категории больных матка нередко отстает в размерах от срока гестации, по данным гормонального исследования отмечается низкий и медленный подъем ХГ, базальной терапии. 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 ХГ. При необходимости поддержания беременности в случае недостаточного эффекта ХГ или, если проводилась стимуляция овуляции, с 6 - 7 недель назначается 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.

4.2. Тактика ведения беременности при различных формах гиперандрогении.

Патогенетическое лечение невынашивания беременности, вызванного надпочечниковой формой гиперандрогении, направлено на повышение уровня кортикостероидов в сыворотке крови, что по принципу обратной связи приведет к уменьшению синтеза АКТГ гипофизом, и, соответственно, андрогенов надпочечников.

Дексаметазон или преднизолон назначается индивидуально с учетом тяжести гиперандрогении и ее формы.

Дексаметазон – с 0,5 мг или 0,375 мг (3/4 таблетки) до нормализации 17 КС (в среднем 7 – 10 дней), затем постепенно дозу снижают до 0,125 мг (1/4 таблетки).

Исходная доза дексаметазона в зависимости от уровня 17-КС

Исходный уровень 17-КС, мг/сут	Исходная доза дексаметазона. мг
До 15	0,125 1/4 таблетки)
15-20	0,25 (1/2 таблетки)
20-25	0,375 3/4 таблетки)
Свыше 25	0,5 (1 таблетка)

При адреногенитальном синдроме с повышенным уровнем 17КС до беременности глюкокортикоиды назначаются до конца беременности и в родах, на 3 – 4 день после родов постепенно снижают дозу и прекращают терапию на 7 – 8 день после родов. При смешанном генезе гиперандрогении прием дексаметазона может быть до 35 – 36 недель. В этом же сроке прекращают терапию дексаметазоном при стертых формах АГС, выявленных только при беременности или при нагрузочных пробах.

При яичниковой форме гиперандрогении лечение дексаметазоном может быть прекращено после 16 недель. Терапия дексаметазоном в данном случае назначается для уменьшения сочетанного действия андрогенов на развитие эмбриона. Гиперандрогения гораздо в большей степени нарушает развитие эмбриона, чем та доза глюкокортикоидов, которую рекомендуется применять – не более 0,5 мг дексаметазона. Учитывая наличие у женщин в анамнезе НЛФ, а также для тех, кому проводили стимуляцию овуляции, целесообразно назначать Дюфастон или Утрожестан до 16 недель беременности. При надпочечниковой гиперандрогении назначение гестагенов не оправдано.

Помимо глюкокортикостероидов при угрозе прерывания беременности в 1 триместре беременности при низких уровнях ХГ можно вводить поддерживающие дозы ХГ. Гемостаз при прерывании беременности на фоне АГС осуществляется эстрогенами.

При выявлении у пациенток ИЦН проводится хирургическая коррекция после бактериологического обследования. Оптимальные сроки коррекции ИЦН 14 – 18 недель беременности. В связи с тем, что пациентки длительное время получают дексаметазон и возможно обострение инфекции, целесообразно после хирургической коррекции проведение курса антибактериальной терапии 5 – 7 дней, с последующим назначением эубиотиков на 10 – 12 дней.

Контроль за течением беременности у женщин с гиперандрогенией должен проводиться с учетом критических периодов беременности, характерных для этой патологии: 13 недель – выброс тестостерона яичками плода мужского пола; 20 – 24 недели – начало гормональной продукции корой надпочечников плода; 28 недель – выброс АКТГ гипофизом плода.

4.3. 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. 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.

Лечебные мероприятия в 1 триместре ограничены в связи с опасностью использования некоторых медикаментозных средств в период эмбриогенеза. Рекомендуются 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. В связи с тем, что у многих беременных в анамнезе воспалительные процессы придатков матки, боли в 1 триместре нередко обусловлены наличием спаечного процесса, прием спазмолитиков может быть полезен. Кроме того, все спазмолитики являются антиагрегантами, что также следует учитывать.

Антибактериальная терапия

В 1 триместре проводить лечение антибиотиками не целесообразно, поэтому при выявлении в шейке матки хламидий, микоплазмы, уреаплазмы рекомендуется применять влагалищно эубиотики до 13 –14 недель, когда можно будет применить этиотропную терапию (антибиотики).

Эритромицин характеризуется как перинатально безопасный препарат и является препаратом выбора для лечения УГХ у беременных. Эритромицин относится к группе природных макролидов и обладает широким спектром действия, действуя на грамположительные и грамотрицательные кокки и бактерии. Назначается по 500 мг 4 раза в день за 2 часа после или за 1 час до

еды. Внутривенное струйное и капельное введение эритромицина (600 мг/сут) ограничено, так как указанный способ введения препарата плохо переносится беременными.

Джозамицин (вильпрофен) – природный антибиотик из группы макролидов. По спектру антимикробного действия близок к эритромицину, побочные реакции незначительны, эмбриотоксическое и тератотоксическое действие не наблюдается. Назначают 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 – 14 дней.

Спрамицин (ровамицин) – антибиотик из группы макролидов, назначается по 3 млн. ЕД 3 раза в день в течение 10 дней.

Амоксициллин – бактерицидный антимикробный препарат из группы полусинтетических пенициллинов. Препарат назначают перорально или в виде внутримышечных инъекций по 0,5 – 1,0 г 3 - раза в день. Учитывая способность хламидий образовывать L-формы при использовании полусинтетических пенициллинов, широкое применение амоксициллина нецелесообразно. Разумно назначать препарат при неосложненном течении УГХ до беременности или при сочетании с инфекционно-воспалительными заболеваниями, вызванными чувствительными к амоксициллину микроорганизмами (пиелонефрит, бронхит, бессимптомная бактериурия).

Для профилактики или лечения влагалищного кандидоза назначают антимикотические препараты в виде влагалищных свечей или таблеток: гино-дактарин, гино-певарил, клотримазол, пимафуцин.

Местная терапия

Далацин С в виде вагинального крема по 5 мг назначается в течении 7 дней при наличии выраженного цервицита и неэффективности неспецифической терапии.

Для неспецифической санации влагалища используются следующие препараты: перекись водорода 3%, 1% спиртовой раствор хлорфиллипта (20 мл/1000 мл воды). Хороший эффект дает применение обработки шейки матки 2% масляным раствором этого же препарата. Санация проводится в течении 2 – 5 дней с одновременным назначением эубиотической терапии (местно и внутрь).

Одним из эффективных эубиотиков является ацилакт, содержащий живые микробные клетки ацидофильных лактобактерий. Препарат назначается в виде вагинальных свечей по 1 – 2 раза в сутки в течении 10 дней.

Иммунокорректоры и интерферонкорректоры

С целью профилактики иммунных нарушений, сопутствующих хроническим инфекциям, при беременности используются препараты

лактофлоры (бифидум-бактерин, лакто-бактерин), которые не только корректируют микробиоценоз желудочно-кишечного тракта, но и посредством стимуляции тимус-зависимых зон мезентериальных лимфатических узлов активизируют клеточный иммунный ответ. Бифидум- и лакто-бактерин назначают по 5 доз за 20 – 40 минут до еды 3 раза в день в течение 10 – 14 дней.

Своеобразными иммуномоделирующими свойствами обладают растительные адаптогены (элеутерококк, жень-шень, лимонник, заманиха), которые повышают общую неспецифическую резистентность организма к инфекции. Препараты в виде водных экстрактов или спиртовых настоек назначают по 15-20 капель 2-3 раза в день перед едой.

В последние годы с высокой эффективностью применяется генноинженерный рекомбинантный препарат **виферон**. **Виферон** представляет собой α -2 интерферон, ассоциированный с антиоксидантами. Отрицательного влияния на плод не оказывает. Назначается в виде ректальных свечей (250 – 500 тыс. МЕ) 2 раза в сутки через 12 часов в течении 5 дней.

Профилактика нарушений функции фето-плацентарного комплекса

У беременных с хроническими инфекциями профилактика нарушений функции ФПК проводится поэтапно в течение 2 недель в критические сроки беременности 10 – 12, 20 – 22, 28 – 30 недель и в комплексе подготовки к родам. В случае невынашивания, преждевременных родов, антенатальной гибели плода в анамнезе устанавливаются индивидуальные сроки профилактики.

Для улучшения маточно-плацентарного кровотока используется вазоактивные препараты и антиагреганты. Трентал назначают по 100 – 200 мг 3 раза в сутки, ксантинола никотинат по 0,15 г 3 раза в день – во время или после еды, минитоколиз β -миметиками (партусистен, бриканил и др.) по ½ таб. 2 раза в день.

В качестве метаболической терапии назначается диета с повышенным содержанием белка, кисломолочных продуктов (до 0,5 литра жидких кисломолочных продуктов, творог) с одновременным применением ферментных препаратов типа мезим-форте по 1 – 3 таблетке 3 раза в день во время еды.

В качестве препаратов, активизирующих метаболизм применяется пероральный прием эссенциале в виде капсул (по 2 капсулы 3 раза в день до еды).

Продолжительность приема эссенциале не должна быть менее 3 недель, так как терапевтическое действие препарата развивается через неделю после начала применения.

4.4. 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 и в прогностических целях следует учитывать следующие моменты:

- Длина шейки матки, равная 3 см, является критической для угрозы прерывания беременности у первобеременных и у повторобеременных при сроке менее 20 недель и требует интенсивного наблюдения за женщиной с отнесением ее в группу риска.

- Длина шейки матки, равная 2 см, является абсолютным признаком невынашивания беременности и требует соответствующей хирургической коррекции.

- 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 $1,53 \pm 0,03$.

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 патогенетическим обоснованным. Однако он не нашел применения ввиду сложности.

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.

Показания к хирургической коррекции ИЦН:

- 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, укорочения, постепенное увеличение «зияния» наружного зева и всего канала шейки матки и раскрытие внутреннего зева.

Противопоказаниями к хирургической коррекции ИЦН служат:

- Заболевания и патологические состояния, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности;
- Повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств;
- Беременность, осложненная кровотечением;
- Пороки развития плода, наличие неразвивающейся беременности;
- III – IV степень чистоты влагалищной флоры и наличие патогенной флоры в отделяемом канала шейки матки. Эрозия шейки матки не является противопоказанием к хирургическому лечению ИЦН, если не выделяется патогенная микрофлора.

Хирургическая коррекция ИЦН обычно осуществляется в период от 13 – 27 недель беременности. Срок производства хирургической коррекции следует определять индивидуально в зависимости от времени возникновения клинических проявлений ИЦН. С целью профилактики внутриматочной инфекции целесообразно производить операцию в 13 – 17 недель, 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.

Ведение операционного периода при ИЦН.

Разрешается вставать и ходить сразу после операции. В течение первых 2 – 3 суток с профилактической целью назначают спазмолитики: свечи с папаверином, но-шпа по 0,04 г 3 раза в день, магне-В6. В случае повышенной возбудимости матки целесообразно применить β -миметики (гинепрал, сальгин, партусисен) по 2,5 мг (1/2 таблетки) или 1,25 мг (1/4 таблетки) 4 раза в сутки в течении 10 – 12 дней; индометацин по 25 мг 4 раза в день или в свечах по 100 мг 1 раз в день 5 – 6 дней.

В первые 2 – 3 дня после операции проводят осмотр шейки матки с помощью зеркал, и обработку шейки матки 3% р – ром перекиси водорода или другими антисептиками.

Антибактериальную терапию назначают при обширной эрозии и появлении в крови палочкоядерного сдвига. Одновременно назначают антимикотические препараты. Через 5 – 7 дней после операции больная может быть выписана под амбулаторное наблюдение. Снимается шов в 37 – 38 недель беременности.

Наиболее частым осложнением после хирургической коррекции ИЦН является прорезывание шейки матки нитью. Это может наступить в том случае, если возникает сократительная активность матки, а швы не сняты; если технически неправильно выполнена операция и шейка матки перетянута

швами; если ткань шейки матки поражена воспалительным процессом. В этих случаях при наложении круговых швов возможны образования пролежней, а в дальнейшем свищей, поперечные или круговые отрывы шейки матки. В случае прорезывания швы должны быть сняты. Лечение раны на шейке матки проводят путем промывания раны диоксидином с применением тампонов с антисептическими мазями. При необходимости назначают антибактериальную терапию.

В настоящее время широко применяются нехирургические методы коррекции – использование различных пессариев.

Нехирургические методы имеют ряд преимуществ: они бескровны, просты, применимы в амбулаторных условиях. Обработку влагалища и пессария необходимо производить растворами антисептиков каждые 2 – 3 недели для профилактики инфекции. Эти методы чаще используются при функциональной ИЦН, когда наблюдается только размягчение и укорочение шейки матки, но канал закрыт или при подозрении на ИЦН для профилактики раскрытия шейки матки. При выраженной ИЦН эти методы мало эффективны. Пессарии так же могут быть использованы после хирургической коррекции для уменьшения давления на шейку матки и профилактики последствий ИЦН (свищи, разрывы шейки матки).

4.5. Тактика ведения беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом

В процессе 1 триместра, который считается наиболее важным для аутоиммунной патологии, проводится контроль гемостаза каждые 2 недели. Для подавления аутоиммунного процесса, особенно при наличии в анамнезе потерь плода, тромбозов и других клинических проявлений АФС считается целесообразным назначение глюкокортикоидной терапии уже в качестве подготовки к беременности во 2 фазе предполагаемого фертильного цикла. Со 2-го дня после овуляции в цикле зачатия пациентка получает 1 т (5 мг) преднизолона или метипреда (4 мг). Если доза 5 мг преднизолона в сутки не подавляет аутоиммунные реакции, то ее увеличивают на 2,5 мг до исчезновения ВА, но не более 10 – 15 мг в сутки. Стероидную терапию необходимо продолжать на протяжении всей беременности и 10 – 15 дней послеродового периода. В ряде случаев, особенно у вирусоносителей, прием кортикостероидных препаратов может вызвать обострение хронического эндометрита, что неблагоприятно сказывается на течении беременности и инфицировании плода.

Для профилактики реактивации вирусной инфекции на фоне приема глюкокортикоидов и для лечения плацентита у больных с АФС проводят внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 25 мл через день (3 дозы). Введение подобных малых доз иммуноглобулина целесообразно в 1 триместре, в сроке 24 недели и перед родами.

При гиперфункции тромбоцитов назначаются антиагреганты: курантил (75 – 100 мг ежедневно), трентал (300 – 600 мг) или теоникол (0,045 мг в сутки).

При появлении признаков гиперкоагуляции или РКМФ к лечению добавляют 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. Возможно применение гепарина в дозе 10 000 ЕД внутривенно капельно в 400 мл реополиглюкина через день.

Неотъемлемой частью ведения беременности у пациенток с АФС является профилактика плацентарной недостаточности. Профилактика и лечение ПН у пациенток с АФС проводятся с 1 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 используется внутривенное введение актовегина в дозе 5 мл в 250,0 мл физиологического раствора (курс 5 капельниц через день), чередуя с инстеноном в дозе 2,0 мл в 200,0 мл физ. раствора, так же 5 капельниц; эссенциале внутривенно капельно или струйно медленно, или в капсулах. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии возможно проведение плазмафереза. Плазмаферез может быть использован как в качестве подготовки к беременности, так и во время беременности. Применение данного метода позволяет нормализовать реологические свойства крови, снизить гиперкоагуляцию, уменьшить дозу кортикостероидных препаратов и гепарина, что особенно важно при плохой их переносимости. Под действием плазмафереза происходит деблокирование естественных систем детоксикации, изменение направленности иммунного ответа и повышается чувствительность к медикаментозным веществам. Плазмаферез можно проводить в дискретном или непрерывном режиме с использованием в качестве плазмозамещающих растворов кристаллоидных, коллоидных и белковых препаратов. Процедуру целесообразно повторить 3 раза с интервалами в 2 дня. Объем удаляемой плазмы за 1 сеанс составляет 30% объема циркулирующей плазмы (600—900 мл). Для профилактики тромбообразования в/в вводится гепарин в дозе 5—10 тысяч ед. Соотношение объема удаляемой плазмы к объему плазмозамещающих растворов должно быть вне беременности 1:1,2, во время беременности 1:2. Необходимость повторения курса процедур определяется индивидуально в зависимости от клинических и лабораторных данных. После сеансов плазмафереза происходит улучшение гемостазиологических показателей — нормализация параметров в плазменном и тромбоцитарном звене, снижение уровня АФА в циркулирующей крови, нормализация биохимических показателей, в том числе кислотно-основного состояния, транспорта кислорода, восстановление активности иммунокомпетентных-клеток.

Плазмаферез может быть использован как в качестве базовой терапии, так и в комплексе с другими медикаментозными средствами.

Противопоказания к проведению плазмафереза

1. Выраженные органические изменения со стороны сердечно – сосудистой системы;
2. Анемия (Hb ниже 100 г/л);
3. Гипопротейнемия (уровень белка ниже 55 г/л)
4. Гипокоагуляция;
5. Иммунодефицитные состояния;
6. Аллергические реакции на антикоагулянты, коллоидные и белковые препараты.

В родах необходим тщательный кардиомониторный контроль в связи с наличием хронической внутриутробной гипоксии плода, повышенного риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития острой внутриутробной гипоксии плода на фоне хронической. Желателен контроль гемостазиограммы непосредственно перед родами или в родах для предотвращения кровотечений в III и раннем послеродовом периодах. Именно в послеродовом периоде возрастает риск развития тромбоэмболических осложнений. Стероидная терапия продолжается в течение 2 недель с постепенной отменой на 3-и и 5-е сутки после родов. При выраженной гиперкоагуляции необходим короткий курс терапии (10 дней) по 10 000 – 15 000 ЕД в сутки подкожно, назначение аспирина до 100 мг в течении месяца.

4.6. Ведение беременности при сенсibilизации к ХГЧ

Проводится глюкокортикоидная терапия преднизолоном 5 – 10 мг в день. Как правило, в сроки повышения уровней антител в 20 – 24 , 33 – 34 недель беременности увеличивают на 2,5 – 5 мг дозу преднизолона. Проводится противотромботическая терапия гепарином или фраксипарином, фрагмином. Остальные вопросы тактики ведения: профилактика активации вирусной инфекции, плацентарной недостаточности проводится аналогично тому, как это рекомендуется для пациенток с антифосфолипидным синдромом.

В послеродовом периоде тромбофилические осложнения при сенсibilизации к ХГЧ практически не наблюдаются. Постепенно снижается доза глюкокортикоидов: за 3 – 4 дня, если доза была выше 10 мг и за 2 – 3 дня при меньшей дозировке.

5. Подготовка к беременности пациенток с невынашиванием

5.1. Тактика ведения пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы вне беременности

По тестам функциональной диагностики выявлена НЛФ.

Для подготовки к беременности может быть использована циклическая гормонотерапия. 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 гормонотерапии целесообразно использовать препарат Фемостон (содержит микронизированный эстрадиол и в качестве гестагенного компонента – дидрогестерон (дюфастон). Фемостон назначается по 1 таблетке непрерывно 28 дней цикла. Можно также использовать сочетанную гормональную терапию микрофоллином и прогестероном.

Микрофоллин назначается с 5 дня цикла в дозе 50 мкг (1т) в сутки. С 15 по 17 день цикла к 1 таблетке микрофоллина добавляют прогестерон по 10 мг внутримышечно, а с 18 по 26 день цикла только прогестерон по 10 мг в сутки. Вместо инъекционного прогестерона можно использовать дюфастон по 10 мг 2 раза в день в те же дни или утрожестан по 100 мг 2 раза в сутки. Утрожестан можно использовать в вагинальной форме по 1 капсуле 2 – 3 раза в день. Циклическая терапия назначается на 2 – 3 цикла под контролем графиков ректальной температуры и цервикального числа. Одновременно с гормональными препаратами назначаются витамины для беременных и фолиевая кислота, чтобы общая доза ее была 400 мкг.

При незначительных проявлениях НФЛ и при чередовании циклов с НЛФ с нормальными циклами можно подготовку к беременности провести эстроген-гестагенными препаратами по обычной для контрацептивов схеме. Лечение проводится 2 цикла. В период лечения тормозится овуляция и на отмену препарата наблюдается риблум-эффект, полноценная овуляция и происходит полноценное развитие желтого тела, что обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия.

Если не удастся нормализовать II фазу цикла вышеуказанными методами, можно применять стимуляцию овуляции клостилбегитом или кломифен-цитратом.

Назначается клостилбегит в дозе 50 мг с 5 дня цикла 1 раз в сутки в течение 5 дней. Лечение не следует проводить более 3-х циклов подряд и увеличивать дозу клостилбегита нецелесообразно. При отсутствии овуляторного пика (по графику ректальной температуры) на 13 – 15 день цикла вводится ХГ в дозе 5 – 10 тыс. ЕД. (наличие доминантного фолликула по УЗИ). При отсутствии овуляции ХГ повторяют в той же дозе через 1 – 2 дня. В этих случаях хориогонин дополняет или замещает выброс ЛГ.

При НФЛ, 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. Рекомендуется назначение электрофореза меди, начиная с 5-го дня цикла – 15 процедур – 2 цикла подряд.

5.2. Тактика подготовки к беременности пациенток с гиперандрогенией

Надпочечниковая гиперандрогения

- По тестам функциональной диагностики:
- НФЛ в чередовании с ановуляцией;
- Инфекция, как причина невынашивания и НФЛ, 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 андроморфный тип строения тела: широкие плечи, узкие бедра, есть гирсутизм;
- Гормональные параметры выявляют повышение уровня 17 КС, ДЭА-сульфата, 17 ОП;
- В анамнезе – неразвивающиеся беременности.

При такой ситуации необходимо уточнить источник гиперандрогении. Провести пробу с дексаметазоном (дексаметазон назначают на 5 – 7 день цикла в дозе 0,5 мг каждые 6 часов на протяжении 3-х суток. За 3-е суток до пробы и на 2 – 3 сутки после введения дексаметазона определяют суточную экскрецию 17 КС) — 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 женщин 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 на фоне приема дексаметазона.

Альтернативным методом подготовки к беременности может быть назначение контрацептива с антиандрогенным эффектом — Диане -35 на два-три цикла. В цикле, когда планируется беременность, — дексаметазон с 1 -го дня цикла. При беременности 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-цервикальная 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.

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 17 КС. 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 не применяется 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. При отсутствии овуляции лечение можно дополнить введением гонадотропина (профази, хорагона, прегнила) в дозе 7500—10000 МЕ при достижении фолликула размером не менее 18 мм. Овуляция наблюдается через 36 – 48 часов.

При отсутствии эффекта от стимуляции овуляции в течение 3-х циклов следует воздержаться от дальнейших попыток и вновь назначить гестагены во вторую фазу цикла 2 – цикла, а затем повторяем стимуляцию овуляции клостилбегидом. При отсутствии эффекта от терапии клостилбегидом необходимо направить пациентку на оперативное лечение. В послеоперационном периоде в первые 3 месяца проводятся только общеукрепляющие мероприятия, в последующем, если не наступит нормализация менструального цикла или беременность, возможна еще раз циклическая гормонотерапия и стимуляция овуляции клостилбегидом или его аналогами.

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 контрацепцию с антиандрогенным действием — Диана-35, Жанин, Ярина или

другие прогестины без андрогенной активности (дезогестрел, гестодин, норгестимат); рекомендовать использование верошпирона (спиронолактона) в дозе 100 мг в день 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 17 ОП;
- 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 (ИМТ-26,5±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 изменения биоэлектрической активности мозга. Для этих больных характерна гиперинсулинемия, нарушения липидного обмена, повышение артериального давления.

Подготовка к беременности у женщин со смешанным генезом гиперандрогении начинается со снижения массы тела, нормализации липидного, углеводного обмена, применения диеты, разгрузочных дней, ЛФК, применения седативных средств (перитол, дифенин, рудотель). 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 включают 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.

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.

Курс метаболической терапии:

I 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 моноклеатид 1,0 в/м 1 раз в день;
- пантотанат кальция 0,1—3 раза;
- Липоева кислота 0,25 — 3 раза;
- Витамин Е 1 капсула (0,1) — 3 раза.

II 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;
- оратат 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 заменять 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. Рекомендуется прием витаминов между комплексами метаболической терапии.

5.3. Тактика подготовки к беременности пациенток с невынашиванием инфекционного генеза

Наиболее благоприятный исход беременности при невынашивании беременности инфекционного генеза может быть обеспечен лишь применением комплексной прегравидарной подготовки супружеской пары, которая включает в себя определенный перечень мероприятий:

1. Комплексное обследование супругов с изучением иммунного, гормонального, бактериологического и вирусологического статуса, диагностикой сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, консультации смежных специалистов.
2. Иммуностимулирующая, иммунокорректирующая и интерферонкорректирующая терапия:

- медикаментозная (циклоферон, виферон и др.), специфическая иммуноглобулинотерапия.

- немедикаментозная (лазеротерапия, плазмозферез)

- фитотерапия (жень-шень, элеутерококк, аралия, лимонник и др.)

3. Этиотропная антибактериальная и противовирусная терапия:

- тетрациклины: доксициклин, метациклин:

- макролиды: джозамицин (вильпрофен), медамицин (макропен), рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (кларид).

- фторхинолоны: ципрофлоксацин (ципробай), перфлоксацин (абактал), офлоксацин (таривид), норфлоксацин (нолицин).

- ацикловир и др.

4. Эубиотическая терапия:

- для перорального применения: бифидум- и лактобактерин, бактисубтил, линнекс;

- для вагинального применения: бифидум- и лактобактерин, ацилакт.

5. Метаболическая терапия.

6. Коррекция нарушений менструального цикла и сопутствующих эндокринопатий.

7. Энзимотерапия: оказывает воздействие на отдельные компоненты иммунитета, обладают иммуномодулирующим действием, оказывают стимулирующее действие на процессы фагоцитоза, секреторную активность макрофагов.

Состав препаратов системной энзимотерапии

Состав	Вобэнзим	Флогензим
Панкреатин	100 мг	—
Папаин	60мг	—
Бромелайн	45мг	90
Липаза	10 мг	—
Амилаза	10 мг	—
Трипсин	24мг	48 мг
Химотрипсин	1 мг	—
Рутозид	50мг	100 мг

7. Обязательное лечение полового партнера с применением индивидуальных схем при хронических воспалительных заболеваний гениталий.

5.4. 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 запирающей функции истмического отдела 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.

5.5. 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, 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.

- Бактериологическое исследование слизи шейки матки;
- ПЦР-диагностика из цервикального канала — ВПГ, ЦМВ, хламидии, микопlasма, уреаплазма;
- Вирусурia;
- Оценка иммунного статуса;
- Оценка интерферонового статуса.

Помимо этих исследований при возможности проводится определение спектра антител к фосфолипидам: антикардиолипиновые антитела, антифосфатидилсериновые и др. так как это может оказать помощь в тактике ведения 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. Назначаются комплексы метаболической терапии, системной энзимотерапии не меньше месяца (вобэнзим по 5 драже 3 раза в день), проводится нормализация параметров иммунограммы (применение имунофана); нормализация интерферонового статуса путем применения индивидуально подобранных индукторов интерферона. Целесообразно использование энтеросорбентов (энтеросгель, рекицен РД и др.).

Если после проведенной терапии остаются изменения гемостазиограммы, необходимо применить антиагреганты и/или антикоагулянты, либо провести курс лечения плазмаферезом. Из антиагрегантных препаратов наиболее часто используется аспирин.

Второй класс антиагрегантов — активаторы аденилатциклазы: курантил, трентал, препараты никотиновой кислоты, спазмолитики.

К третьей группе антиагрегантных препаратов относятся мембраностабилизирующие: реополиглюкин и другие низкомолекулярные декстраны.

Антикоагулянты, которые можно использовать в акушерской практике, — в основном нефракционированный и низкомолекулярный гепарин (фраксипарин и фрагмин).

Нефракционированный гепарин (НГ) — антикоагулянт прямого действия, блокирует биосинтез тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов, угнетает активность гиалуранидазы, в некоторой степени активирует фибринолитические свойства крови. Гепарин не проникает через плаценту и не оказывает никакого действия эмбрион/плод. Дозы препарата следует подбирать строго индивидуально. Контроль эффективности гепарина можно осуществлять по увеличению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормой.

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.

НМГ вводятся 2 раза в сутки, через 12 часов. НМГ обладает рядом преимуществ перед гепарином: не обладает антитромбиновым свойством, не вызывает гипокоагуляции и др. Контроль за эффективностью НМГ осуществляется также, как и при применении гепарина по АЧТВ, АВР, ТЭГ, анти-Ха, количеству тромбоцитов.

Вне беременности у больных с АФС используют непрямые 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.

При необходимости используются малые дозы глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 5—10 мг).

При отсутствии эффекта от использования глюкокортикоидов, антикоагулянтов и антиагрегантов показано применение плазмафереза.

Применение плазмафереза позволяет нормализовать реологические свойства крови, снизить гиперкоагуляцию, уменьшить дозу глюкокортикоидов и гепарина.

5.6. 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. Рекомендуются проведение курсов системной энзимотерапии. . Глюкокортикоиды (преднизолон, метипред) назначаются во II фазу цикла после овуляции определяемой по графику ректальной температуры. Подбор дозы проводится индивидуально с учетом уровня антител, отягощенности анамнеза, индивидуальной переносимости. Как правило, 5 или 10 мг преднизолона (редко 15 мг) утром после завтрака.

6. Литература

1. Абубакирова А.М., Баранов И.И. – Возможности применения экстакорпоральных методов лечения в акушерстве и гинекологии – Вестник акуш. гинек.. 1993, 1 – 2, 27 – 34.
2. Айламазян Э.К. – Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике – Нижний Новгород, НГМА, 1995.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д. – Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике – Акуш. и гинек. .1999. 2 – 37 – 41.
4. Демидова Е.М., Анкирская А.С., Ежова Л.С. Лечение бессимптомно протекающих хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием - Вестн. акуш. гинек.. 1993, 2 с. 14 – 19.
5. Занько С.Н., Арестова И. М., Русакевич П.С., Гнедько Т.В. Генитальные инфекции при беременности / методические рекомендации в 2 частях/ - Минск, 2001.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. – Тромбофилические состояния в акушерской практике – М., «Russo», 2001.
7. Макацария А.Д. и соавт. – Антифосфолипидный синдром в акушерской практике – М., «Russo», 2001.
8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М. А. – Клинические лекции по акушерству гинекологии - М., «Медицина», Информационное Агентство, 2001.
9. 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.
10. Сидельникова В.М. Ведение беременности у женщин с разными формами гиперандрогении - Вестн. акуш. гинек.. 1993, 2 с. 5 – 13.
11. Сидельникова В.М. - Привычная потеря беременности - М.: Триада – X, 2000.
12. Сидорова И.С. – Миома матки беременность - М., «Медицина», 1985.
13. Струков А.В., Левитас С.Г. – Ультразвуковая диагностика в акушерстве гинекологии и перинатологии. – М., 1992.
14. Радзинский В.Е., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. и др. Беременность при урогенитальном хламидиозе - Вестн. Российской ассоциации акуш. гинек, 1996, 4 с. 105 – 112..
15. Acien P. Reproductive performance of women with uterine malformations. Hum Reprod 1993;8:122-6.
16. Azuma K, Calderon I, Besanko M, et al. Is the luteo-placental shift a myth? Analysis of low progesterone levels in successful ART pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:195-8.
17. Balasch J, Crews M, Fabreques F, et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. Hum Reprod 1996;11:2310-5.

18. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996;11:2217-22.
19. Beer AE, Semprini AE, Zho XY, et al. Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigen profiles, HLA antigen sharing, female MLR blocking factors, and paternal leukocyte immunization. *Exp Clin Immunogenet* 1985;2:137-53.
20. Bonney RC, Franks S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1990;4:207-01.
21. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-20.
22. Carp HJ, Toder V, Bzait E, et al. Immunization by paternal leukocytes for prevention of primary habitual abortion: Results of a matched control trial. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:16-21.
23. Cauci MN, Coulam CB, Cowchuck S, et al. Predictive factors in recurrent spontaneous aborters - a multicenter study. *Am J Reprod Immunol* 1995;33:165-24.
24. Christiansen OB. A fresh look at the causes of treatments of recurrent miscarriage, especially its immunologic aspects. *Hum Reprod* 1996;2:271-93.
25. Dudley DJ, Collmer D, Mitchell MD, et al. Inflammatory cytokine mRNA in human gestational tissues: Implications for term and preterm labor. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:328-35.
26. Ecker JL, Laufer MR, Hill JA. Measurement of embryotoxic factors is predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1993;81:84-7.
27. Fanchin R, DeZiegler D, Bergeron C, et al. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997;90:396-01.
28. Fraser EJ, Grimes DA, Schultz KF. Immunization as therapy for recurrent spontaneous abortion: A review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1993;82:854-85.
29. Hasegawa I, Takauwa R, Goto S, et al. Effectiveness of prednisolone/aspirin therapy for recurrent aborters with antiphospholipid antibody. *Hum Reprod* 1992;7:203-7.
30. Jauniaux E. Fetal testing in the first trimester of pregnancy. *The Female Patient* 1997;22:15-24.
31. Klein HG. Immunologic aspects of blood transfusion. *Semin Oncol* 1994;21:16-20.
32. Lea RG, Al-Sharekh N, Tulppala M, et al. The immunolocalization of bcl-2 at the maternal-fetal interface in healthy and failing pregnancies. *Hum Reprod* 1997;12:153-8.
33. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1062-8.
34. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:151-77.

35. Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301-04.
36. Regan L. Recurrent miscarriage. *BMJ* 1991;302:543-4.
37. Sargent IL, Wilkins T, Redman CWG. Maternal immune responses to the fetus in early pregnancy and recurrent miscarriage. *Lancet* 1994;2:1099-104.
38. Silver RK, MacGregor SW, Sholl JS, et al. A comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-7.
39. Tabidzadeh S. Human endometrium: An active site of cytokine production and action. *Endocrinol Rev* 1991;12:272-90.
40. Yamada H, Polgar K, Hill JA. Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1339-44.
41. Ywetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996;66:540-6.