

Министерство здравоохранения Украины
Украинский центр научной медицинской информации
и патентно-лицензионной работы

**ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
С РАЗЛИЧНЫМИ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ
ВАРИАНТАМИ НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ**

методические рекомендации

Донецк – 2007

**Министерство здравоохранения Украины
Украинский центр научной медицинской информации
и патентно-лицензионной работы**

“Узгоджено”

Начальник Головного
управління організації
медичної допомоги
населенню МОЗ України



М.П.Жданова

22.11. 2002 р.

**ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
С РАЗЛИЧНЫМИ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

методические рекомендации

Организации – разработчики:

Донецкий государственный медицинский
университет им. М. Горького

НИИ медицинских проблем семьи

Донецкий региональный центр охраны
материнства и детства

Авторы:

профессор, д.мед.наук Чайка В.К.	тел. 8-062-3056071
профессор, д.мед.наук Демина Т.Н.	тел. 8-0622-560633
профессор, д.мед.наук Коломийцева А.Г.	
доцент, к.мед.наук Говоруха И.Т.	тел. 8-0622-560610
ассистент, к.мед.наук Чермных С.В.	тел. 8-0622-560619
врач акушер-гинеколог Шемякина Н.Н.	тел. 8-0622-584208

Рецензенты:

д.мед.наук, профессор А.Г. Карнацкая

д.мед.наук, профессор Д.Ю.Мирович

Председатель экспертной комиссии
НИИ медицинских проблем семьи
ДонГМУ им. М. Горького
д.мед.наук, профессор

Яковлева Э.Б.

ВВЕДЕНИЕ

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности (НБ). Частота этой патологии колеблется от 10 до 25% к числу беременностей и не имеет тенденции к снижению. НБ является универсальным показателем реакции организма на любое выраженное неблагополучие матери, плода, факторов окружающей среды, профессионально-производственных факторов и других неблагоприятных воздействий.

Причины НБ многочисленны и разнообразны. Нарушение беременности, как правило, обусловлено сочетанием ряда причин, которые могут действовать либо одновременно, либо присоединяться по мере прогрессирования беременности.

Ранее нами были изданы методические рекомендации «Диагностика и тактика ведения беременности и родов при иммуноконфликтной беременности» (Киев, 1998) и «Антифосфолипидный синдром в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Донецк, 2000). В настоящих методических рекомендациях мы остановились на наиболее распространенных причинах невынашивания беременности, таких как гормональное нарушение функции яичников, надпочечников, щитовидной железы. В основу данных методических рекомендаций положен опыт работы отделения невынашивания беременности Донецкого регионального центра охраны материнства и детства с 2000 по 2004 гг., где за этот период пролечено около 2300 беременных с различными формами невынашивания. Предложенные ниже методики обследования, коррекции выявленных нарушений и тактика ведения позволили сохранить беременность у 93,2% пациенток, 15% из которых были с привычным невынашиванием. Почти у 69% беременных с невынашиванием нами установлено сочетание нескольких этиологических факторов его развития. В литературе мы встретили мало работ, посвященных влиянию дисфункции щитовидной железы на репродуктивную систему. В наших наблюдениях таких пациенток было около 24%. Знание клинических проявлений гипотиреоза необходимо для проведения обследования и выработки тактики ведения таких пациенток. В своей работе мы широко использовали комплексную терапию, обязательно включая коррекцию гемостазиограммы, эфферентные методы лечения (плазмаферез, плазмасорбцию), что позволило доносить беременность до срока и получить жизнеспособного ребенка.

При нарушении гормонального баланса неизбежно нарушаются факторы инфекционной защиты, вследствие чего у данного контингента женщин основная причина сочетается с наличием одной или нескольких инфекций, как общего, так и локального характера. Поэтому логично в данных методических рекомендациях упомянуть о наиболее распространенных инфектологических заболеваниях, предшествующих или присоединяющихся во время беременности. Гормональная недостаточность яичников и плаценты, а также нарушение функции других эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа) является наиболее частой предпосылкой и непосредственной причиной НБ (22-27% случаев).

ГИПОФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ

В этиологии самопроизвольного прерывания беременности наиболее важную роль играет гипофункция яичников (ГЯ), которая нередко сочетается с недоразвитием матки (инфантилизм, гипоплазия) и является наиболее частым предрасполагающим фактором и непосредственной причиной привычного выкидыша.

На основании клинико-анамнестических данных и типобиологической характеристики телосложения можно выделить группу женщин, страдающих невынашиванием вследствие гипофункции яичников (35% от общего числа гормональных нарушений).

Гипофункции яичников могут способствовать следующие **причины**:

1. перенесенные матерью заболевания (инфекции, гормональное лечение, угроза прерывания, преэклампсия во время беременности);
2. заболевания вирусной этиологии и инфекционно-аллергического характера, влияющие на гипоталамо-гипофизарную систему в пре- и пубертатном периоде у девочек;
3. перенесенные патологические роды и аборт, УГИ и воспалительные заболевания в репродуктивном возрасте, заболевания гениталий; предменструальный синдром напряжения (ПМС);
4. искусственный аборт, особенно первый, вызывает внезапное прекращение функции хориона и желтого тела, нарушает деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. При аборте во время выкабливания матки происходит травма базального слоя эндометрия, следствием которой могут быть необратимые изменения и невосстановимые функциональные дефекты;
5. недостаточность I и II фаз сопровождается чередованием овуляторных и ановуляторных циклов, что влечет за собой низкую продукцию половых стероидных гормонов, а это приводит к нарушению циклических преобразований эндометрия, т.е. недостаточной его подготовленности к беременности;

Диагностика. При осмотре женщин с ГЯ отмечается общий и половой инфантилизм. Пациентки пропорционального астенического телосложения, низкого роста, с тонкими костями, небольшим сужением таза, скудным оволосением лобковой области. Слаборазвитые наружные половые органы. На больших половых губах отсутствие пигментации, узкое короткое влагалище, конусовидная шейка матки. Матка – малого размера, удлинена, находится в гиперантефлексии или ретрофлексии. Нередко регистрируется позднее менархе, длительный период становления менструального цикла, длительность его 34-35 дней и более. У женщин часто отмечается гипотония, склонность к простудным заболеваниям и воспалительным заболеваниям гениталий, среди которых кандидоз влагалища занимает ведущее место. **При обследовании по тестам функциональной диагностики** отмечена недостаточность лютеиновой фазы, которая чередуется с ее отсутствием.

При УЗИ – тело матки уменьшено, соотношение длины тела и шейки составляет 1:1 или 2:1 (в норме 4:1), при метросальпингографии (МСГ) трубы длинные, извитые.

При обследовании на УГИ отмечена высокая частота персистенции бактериальной и вирусной инфекции (кандидоз, ЦМВ, ВПГ, уреа-, микоплазма и др.).

При гормональном обследовании отмечается снижение эстрогенов и в большей степени прогестерона. Эти гормональные нарушения приводят к отсутствию секреторных преобразований в эндометрии, необходимых для полноценного развития трофобласта и питания зародыша. Недостаточный уровень эндогенного прогестерона снижает выработку прогестерониндуцированного блокирующего фактора – PIBF, вследствие чего преобладают цитокины Th1, которые способствуют отторжению эмбриона (см. рис.1). В связи с этим течение беременности осложняется угрозой прерывания с ранних сроков. Источником продукции прогестерона при беременности является не только желтое тело, но и хорион, надпочечники, которые компенсируют недостаток этого гормона беременности. Если беременность все-таки прогрессирует, течение ее может осложниться развитием ФПН, обострением хронической инфекции любой локализации, рецидивирующим прерыванием беременности, гипотрофией плода и преждевременными родами. При этом возбудимость матки повышена, а функция специфических гормональных рецепторов матки снижена. Прерывание беременности может наступить на всех этапах развития беременности.

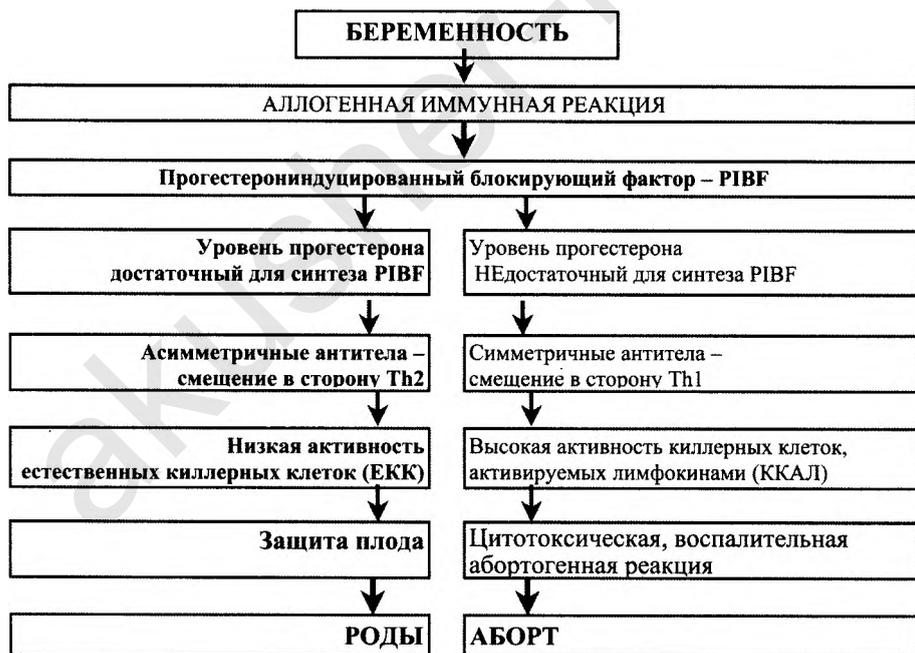


Рис. 1. Роль PIBF в поддержании беременности

Диагностика угрозы прерывания беременности

Беременные жалуются на кровянистые выделения из половых путей. Характер выделений: скудные, жидкие, темные или бурые, реже яркие, наблюдаются в течение от нескольких часов до 2-3 дней. Это связано с незначительным снижением уровня эстрогенов и выраженным – прогестерона. У беременных, страдающих невынашиванием, дни, сопутствующие менструации, а также 3-4 предшествующих дня следует считать критическими. При аномалии развития матки (удвоение, добавочный рог) может быть отторжение эндометрия из матки, где нет эмбриона.

Помимо выделений из половых путей отмечают боли ноющего характера, беспокойство, ощущение надвигающейся опасности. В более поздние сроки беременности – чувство опущения плода и низкого расположения подлежащей части. Объективно: опущение высоты дна матки на 2-3 см. Это типично для срока 22-23 недели беременности и более. Канал сформирован, закрыт, тонус матки повышен.

Признаки начавшегося аборта

Кровянистые выделения из влагалища усиливаются, определяются сгустки, повышенная моторная возбудимость матки, боли внизу живота и пояснице схваткообразного характера, шейка укорочена, зев приоткрыт на 0,7-1 см.

Методы исследования при угрозе прерывания беременности

1. **Гинекологическое исследование** – обязательное, должно проводиться с осторожностью. Определяется консистенция цервикального канала, сглаженность шейки матки, раскрытие шейки, величина и консистенция матки, соответствие величины матки с задержкой менструации.

Основные критерии для сохранения беременности: отсутствие сильного кровотечения, соответствие между величиной матки и предполагаемым сроком беременности, отсутствие сглаживания и раскрытия шейки матки и излития околоплодных вод. На УЗИ – наличие сердцебиения плода, может быть небольшая отслойка плаценты, которая не прогрессирует, наличие тонуса миометрия.

2. **Измерение базальной температуры.** При прогрессировании беременности ректальная температура должна быть 37,2-37,3°C в течение ста дней от начала оплодотворения. Если температура 37°C и ниже – это свидетельствует о неразвивающейся беременности. Необходимо измерение температуры в аксилярной впадине (подмышечной области). Повышение температуры в подмышечной области свидетельствует о присоединении хориоамнионита и эндометрита. Снижение ректальной температуры ниже 37,0° происходит за счет снижения уровня прогестерона (П), который воздействует на центр терморегуляции.

3. **Изучение количества и качества цервикальной слизи.** Увеличение количества прозрачной слизи в цервикальном канале, тягучесть которой повышена (4-10 см), является одним из ранних признаков угрозы прерывания беременности. Появление положительного симптома кристаллизации шеечного секрета также является неблагоприятным симптомом.

Тактика ведения пациенток с невынашиванием беременности при ГЯ

Необходимо знать, что чем меньше срок беременности, в котором происходит выкидыш, тем более глубокие нарушения развития эмбриона хромосомного или генетического характера, это проявление естественного отбора. Чаще всего это генетические нарушения, возникшие на ранних этапах развития. Поэтому медикаментозное лечение в сроке **3-4 недели** не проводится, только шадящий режим и наблюдение.

После **5-6 недель** беременности терапия может проводиться с учетом тех причин, которые были выявлены до наступления беременности, однако с известными ограничениями.

У женщин с **гипофункцией яичников** проводится следующая комплексная терапия:

- постельный режим;
- метаболическая терапия (см. приложение);
- иглорефлексотерапия;
- спазмолитики, магне В₆;
- профилактика плацентарной недостаточности (см. приложение);
- гормональное лечение по показаниям. Назначают гестагены: дуфастон, микронизированный прогестерон;

Из гестагенных препаратов предпочтительнее назначение дуфастона. Преимущество дуфастона перед другими препаратами гестагенного ряда заключается в его эффективности и безопасности, отсутствии вирилизующего действия на плод женского пола и феминизирующего - на плод мужского пола. Он не обладает свойствами анаболика и минералкортикоида, не влияет на липиды крови, не нарушает углеводный обмен, обладает минимальными колебаниями концентрации в плазме крови. Исследованиями последних лет показано, что только дуфастон обладает доказанным свойством стимулировать синтез P1BF. Последний угнетает функцию натуральных киллеров и способствует сохранению и развитию беременности. При угрозе выкидыша Дуфастон назначают 40 мг одно моментно, затем по 10 мг каждые 8 часов до исчезновения симптомов. После исчезновения симптомов лечение эффективной дозой продолжается в течение недели, затем дозу постепенно снижают под контролем уровня Пг в крови и клинических проявлений угрозы прерывания беременности. Микронизированный прогестерон назначается по 100 мг 2-3 раза в день до 12 недель беременности.

Профилактику привычного выкидыша начинают до зачатия. Дуфастон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла, после зачатия продолжать прием непрерывно по 10 мг 2 раза в день. После 20-й недели беременности дозу постепенно снижают до полной отмены.

- коррекция гемостазиологических показателей при наличии их нарушений: курантил – 1 т. 2-3 р/день, аспирин – 75-100 мг 1 р/день в течение 10-14 дней. При неэффективности назначают фраксипарин 0,3 (0,6) мл п/к 1 р/сутки в течение 10-14 дней.

Неполноценный хорион можно диагностировать по уровню ХГ, ТБГ в плазме крови и по данным УЗИ. Кольцевидная форма хориона обычно бывает, включи-

тельно до 5 недель беременности, а если такая форма определяется в 7-8 недель, это свидетельствует о задержке его роста и развития. Необходимо обращать внимание также на размеры желточного мешка и его соответствие со сроком, размеры воротниковой зоны (N 2-3 мм), правильное развитие носовых косточек.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

- надпочечниковая – 30,0%
- яичниковая – 12,0%
- смешанная – 58,0%

ГА НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА

Причиной НБ являются стертые формы аденогенитального синдрома. Полная форма его чаще ведет к бесплодию. Повышенная функция андрогенов при этой форме ГА связана с нарушением энзиматической системы коры надпочечников, а именно врожденного дефицита фермента 21-гидроксилазы.

Для женщин с ГА надпочечникового генеза **характерен** андрогенный тип сложения: они высокого роста, имеются признаки не резко выраженного гирсутизма, мужской тип оволосения лобковой области, относительно хорошо развитая мускулатура, наличие acne vulgaris различной локализации: на лице, спине, груди. На коже латеральной стороны молочных желез и бедер имеются характерные белесоватые линии. наподобие stria gravidarum, только светлые, видны в проходящем свете. Это растяжение лимфатических протоков в результате избыточного влияния кортизола. Менструальный цикл регулярный через 27-28 дней, однако, при измерении базальной температуры определяется недостаточность лютеиновой фазы или ее отсутствие. При УЗИ соотношение шейки и тела матки 1:1 – 1:2, при норме 1:4. Шейка конической формы с точечным зевом. **Характерно:** наличие экстрагенитальной и генитальной хронической вирусной и/или бактериальной инфекции. Очень часто при обследовании у женщин выявляется упорное течение генитального кандидоза, который является маркером вирусной генитальной хронической инфекции (ВПГ, ЦМВ), выявляемой при иммунологическом обследовании. Как правило, угроза прерывания беременности возникает в 5-6 недель, а выкидыш по типу замершей беременности наступает в 7-8 недель. При гормональном обследовании имеется повышение гормонов: ДГЭА-с, кортизола, тестостерона, 17 оксипрогестерона, 17-КС.

Тактика ведения беременных с ГА надпочечникового генеза:

- госпитализация и постельный режим;
- спазмолитики;
- седативные средства (фитотерапия, Магне В₆);

При данном виде патологии во время беременности в I триместре проводится:

1. **гормональная терапия:** малые дозы дексаметазона в течение всей беременности обязательны, так как, если дексаметазон не назначить, то надпочечники плода возьмут на себя функцию выработки глюкокортикоидов. Вследствие этого происходит постепенное истощение, вплоть до атрофии коры надпо-

чечников плода. В родах он крайне чувствителен к гипоксии, поэтому часто такие дети умирают в результате родового стресса или сразу после родов.

Максимальная доза дексаметазона 1 таблетка – 0,0005 г 1 раз в сутки, ее можно уменьшить в определенные сроки до ¼ таблетки, но **не отменять!**

Критические сроки гестации: 13, 24, 28 недель, когда проявляется гормональная активность плода, и у матери регистрируются повышенные уровни андрогенов, которые нужно корректировать **дексаметазоном**.

В сроке 13 недель гестации начинается продукция тестостерона в яичках плода, в сроке 24 недели – функционирование надпочечников плода с повышением выработки андрогенов, в 28 недель – гипофизарные гормоны начинают активизировать выработку андрогенов плода. Прерывание беременности при отсутствии терапии происходит именно в эти сроки. Дексаметазон предпочтительнее, чем метикортен и преднизолон. Контроль: 17-КС крови, ДГЭА-с, 17-ОП.

2. **Профилактика фетоплацентарной недостаточности** в сроке 10-12, 22-24, 26-28, 34-35 недель (см. приложение).
3. **Метаболическая терапия** назначается параллельно (см. приложение).
4. При надпочечниковой форме гиперандрогении **гестагены назначаются** по показаниям под контролем анализа крови, предпочтительнее назначать селективные гестагены: дуфастон 10 мг 2 раза в день. Микронизированный прогестерон нежелателен к применению из-за наличия метаболитов, служащих дополнительным источником для синтеза андрогенов
5. В ранних сроках у пациенток с гиперандрогенией возможно обострение сопутствующей инфекции, которая довольно часто у них встречается в силу снижения иммунного статуса, вследствие дисбаланса стероидных гормонов. В связи с этим, мы в нашей клинике, если беременная не проходила реабилитацию на стадии планирования беременности, применяем при обострении инфекции или с целью ее профилактики **инъекции иммуноглобулина человека нормального**. Пациентки входят в группу высокого риска по обострению инфекции во время беременности, еще и потому, что они длительное время вынуждены принимать **дексаметазон**, который является иммунодепрессантом. С целью иммунокоррекции вводится иммуноглобулин по 3 дозы (4,5 мл) 1 раз внутримышечно с интервалом в 3 дня трижды. На курс – 9 доз (13,5 мл) или в/в 25 мл на 150 мл физ.раствора 1 раз №3 с интервалом в 2 дня.
6. **Контроль гемостазиограммы** (ПДФ, РКМФ, количество тромбоцитов, показатель адгезии тромбоцитов, тромбоэластограмма, антитромбин III, АЧТВ), начиная с I триместра. Если имеются изменения, назначаются аспирин (75-100 мг в сутки), антиагреганты (курантил и др.) под контролем гемостазиологических показателей.

Нарушение гемостаза по типу хронического ДВС-синдрома является неблагоприятным прогностическим признаком для исхода и развития беременности.

При неэффективности лечения вводится фраксипарин 0,3 (0,6) мл или клексан (40 мг) 1 р/сутки в течение 10-14 дней под контролем гемостазиограммы 1 раз в 7-10 дней.

В дальнейшем без лечения развивается плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода. Роды чаще бывают преждевременными и стремительными, имеется риск развития кровотечения в раннем послеродовом периоде. В позднем послеродовом периоде – развитие гнойно-воспалительных осложнений.

7. Необходим **контроль состояния цервикального канала**, так как возможно развитие ИЦН (осмотр, вагинальное исследование, УЗИ). При необходимости – хирургическая коррекция с соблюдением правил асептики и антисептики (в малой операционной), при чистоте мазка I-II степени, с обязательным обезболиванием и профилактическим введением спазмолитиков в течение 10 дней после операции. Осмотр в зеркалах через 5-6 дней и 1 раз в 7 дней после операции в течение 2-3 недель, чтобы не пропустить прорезывание швов, развития воспаления шва на матке. Альтернативным методом лечения ИЦН является ее коррекция медицинским клеем (атравматичен, не требует предварительной санации влагалища, не имеет противопоказаний, характерных для хирургической коррекции).

ГА яичникового генеза

При ГА яичникового генеза (поликистоз яичников) имеются признаки вирилизации за счет высокого уровня тестостерона, вырабатываемого яичниками. Отмечается гирсутизм, высокий индекс массы тела. Для пациенток характерно позднее менархе, нарушение МЦ: олигоменорея – вплоть до первичной и/или вторичной аменореи. Ректальная температура монофазная. Беременность наступает редко, между ними длительные периоды бесплодия. При УЗИ выявляются поликистозные яичники. Помимо высокого уровня тестостерона, определяется высокий уровень ЛГ. Соотношение ЛГ/ФСГ на 6-7 день МЦ >3 , в норме 1:3.

С наступлением беременности лечение дексаметазоном должно быть продолжено в индивидуально подобранной дозе до 20-24 недель беременности. Высокий уровень тестостерона не осложняет течение беременности и не снижается при приеме дексаметазона. Этот препарат назначается для уменьшения влияния на плод андрогенов надпочечникового генеза и их вирилизирующего действия. **Целесообразно назначение дуфастона** по 10 мг 2 раза в сутки до 20 недель беременности с постепенным снижением дозы до прекращения клинических проявлений угрозы прерывания беременности. Необходимо обязательно контролировать состояние шейки матки, потому что у 70% пациенток формируется ИЦН. Контроль осуществляется каждые 2 недели, начиная с 13 недель и, по крайней мере, до 24 недель беременности. На всех этапах беременности должна осуществляться **профилактика плацентарной недостаточности**, проводиться метаболическая терапия, спазмолитики. При развитии ИЦН проводится хирургическая коррекция, коррекция медицинским клеем.

Во время беременности, особенно у пациенток с различными нейроэндокринными и гормональными нарушениями, которым проводилась стимуляция овуляции, необходимо проводить гемостазиологический контроль. Если в I триместре имеются нарушения в системе гемостаза, то есть риск таких ослож-

нений, как плацентарная недостаточность, преэклампсия второй половины беременности, инфаркт и отслойка нормально расположенной плаценты, различные тромбоэмболические осложнения, синдром задержки развития и гипоксия плода. Поэтому **гемостазиологический контроль, раннее выявление и коррекция нарушений** являются профилактикой вышеперечисленных осложнений (п.б в разделе «ГА надпочечникового генеза»).

В родах развивается слабость родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода, вплоть до его гибели, наблюдаются кровотечения в раннем послеродовом и послеродовом периоде, имеется склонность к развитию гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГА СМЕШАННОГО ТИПА

Наблюдается дефицит фермента 3- β -ОЛ-дегидрогеназы. Он находится в составе ферментной системы и превращает дегидроэпиандростерон (ДГЭА) в эстрогены.

У пациенток нет вирильного синдрома, женский морфотип, менструальный цикл длинный, более 35 дней, в анамнезе есть указания на прерывание беременности до 16 недель. У этих пациенток возможно вначале бесплодие, а затем – невынашивание беременности. При данном варианте ГА надпочечник выступает как третья гонада. В яичниках эстрогенов не всегда достаточно для нормального развития беременности, нормального формирования трофобласта. Тогда надпочечники компенсируют этот недостаток, превращая ДГЭА в эстрогены. Недостаток фермента не может превратить весь необходимый ДГЭА в эстрогены и поэтому, накапливаясь в организме, вызывает ГА.

В связи с вышеизложенным, лечение проводится по тем же принципам, что и в первом варианте. Но есть одна **особенность**: дексаметазон назначается до 16 недель беременности под контролем 17 КС, ДГЭА-с.

ВЛИЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Щитовидная железа активно влияет на репродуктивную функцию мужчин и женщин, однако это влияние более выражено в женском организме. Так, заболевания ЩЖ у женщин встречаются в 5 раз чаще, чем у мужчин. Особая проблема – заболевания ЩЖ во время беременности. Дисфункция ЩЖ часто приводит к нарушению овуляции у женщин.

Проявления гипотиреоза

- **Эмоциональные**: раздражительность, вялость, сонливость, головные боли, ВД \uparrow , \uparrow фоточувствительность
- **Кардиологические**: аритмия, диастолическое АД \uparrow , ранний атеросклероз
- **Обменные**: ломкость ногтей, сухость кожи, выпадение волос, \uparrow или \downarrow веса
- **Иммунодефицитные**: частые ОРЗ, ангины, бронхиты, анемия
- **Дисфункция** кишечника по типу спастического колита

- **Отечные:** отеки общие и вокруг глаз, привыкание к салуретикам
- **Остеохондрозные:** мышечная слабость, грудной и поясничный радикулит, лечение неэффективно
- **Гинекологические:** НМЦ, НЛФ, аменорея, невынашивание, бесплодие, мастопатия, фибромиома, галакторея
- **Акушерские:** уродства плода, мертворождения, ДСДМ, кровотечения в раннем послеродовом периоде, тяжелая преэклампсия, нарушение психосоматического развития детей, кретинизм
- **Гормональные:** Т4 ↓, Т4 своб. ↓, ТТГ ↑.



Рис. 2. Патогенез развития нарушения менструальной и генеративной функции при гипотиреозе

Реабилитация до и лечение с наступлением беременности

- Обследование: Т4 своб., Т4, ТТГ, Пг, пролактин, УЗИ щитовидной железы, молочных желез, гениталий, базальная температура
- Консультация: эндокринолога, терапевта, невропатолога
- Доза *L-тироксина* зависит от степени гипотиреоза (25–100 мг и >)
- При субклинической форме гипотиреоза йодсодержащие препараты: *йодид 200 мкг, йодомарин 200 мкг*
- При упорной галакторее добавить *парлодел, бром-криптин* – 2,5-5,0 мкг/сут.
- Учет эффективности: нормализация уровней Т4, ТТГ, 2-фазный МЦ, Ø фолликула 1,8-2,0 см, толщина эндометрия на 14-15 день МЦ – 12-14 мм, клиническое улучшение
- Санация очагов инфекции – обязательно!
- Длительность реабилитации – 3–18 месяцев
- С наступлением беременности: прием *L-тироксина* продолжать **обязательно!**, доза со II половины беременности м.б. увеличена на 40-50% от начальной дозы, лечение ФПН, гормоны прогестеронового ряда – *дуфастон*.

СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Комплекс рассчитан в среднем на один год и включает 4 этапа:

На **первом этапе** (первые 3 месяца) проводят комплексное обследование на выявление возможного возбудителя (специфического или неспецифического):

- посев флоры на чувствительность к антибиотикам;
- анализы выделений на УТИ, ВПГ I-II и ЦМВ методами ПЦР и ИФА;
- анализ крови на токсоплазмоз; обязательное параллельное обследование мужа;
- анализ крови на антифосфолипидные (волчаночный антикоагулянт, антитела к $\beta 2$ ГП) и антикардиолипидные антитела;
- исключение маточного фактора – аномалии развития, эндометриоз, полипоз, фибромиома и др.

Выявление и санация экстрагенитальных очагов инфекции: консультация отоларинголога, исследование мочи для исключения заболеваний мочевыделительной системы, исследование крови на ревмопробы (С-реактивный белок, сиаловая, дифениламиновая проба, антитела к стрептолизину О). При необходимости – консультация терапевта, ревматолога.

На **втором этапе** (4-6 месяцы) применяют специальные методы исследования установления причины невынашивания беременности:

- обследование по тестам функциональной диагностики – базальная температура в течение 3-4 менструальных циклов;
- при необходимости – гистероскопия, диагностическое выскабливание;
- анализ мазков на гормональное зеркало;
- УЗИ и проходимость труб под УЗИ, МСГ (по показаниям);
- гормональное обследование при сохраненном менструальном цикле проводится на 7, 14, 21 день:
 - на 7 день менструального цикла: ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин;
 - на 14 день МЦ: обследование крови на E_2 , Т, ДГЭА-с, К, 17 КС, Т₃, Т₄;
 - на 21 день МЦ: П.

При отсутствии менструации – все гормоны (исходные данные) повторить через 2 недели.

При выявлении ГА проводят гормональные пробы для выяснения ее причины (надпочечниковой или яичниковой этиологии):

- нагрузка с дексаметазоном 4 таблетки в день в течение 3 дней или преднизолоном 4 таблетки в день в течение 5 дней. До и после пробы определяют содержание 17 КС в моче: снижение показаний 17 КС в моче на 50-70% от исходной величины свидетельствует о ГА надпочечникового генеза;
- обязательно проводят рентгенографию черепа и турецкого седла (в 2-х проекциях);
- электроэнцефалограмма, реоэнцефалограмма;
- при повышенном содержании пролактина – исследование полей зрения на белую и цветную метку, КТ головного мозга и исследование функции щитовидной железы, консультация эндокринолога;

- исследование функции печени (трансаминазы, билирубин, холестерин, сахар крови и др.);
- лапароскопия;
- иммунологические исследования проводят при выявлении герпетической инфекции среднетяжелого течения: CD3, CD4, CD8, CD16, IgM, IgG, IgA, ЦИК, комплемент.
- при выявленных гормональных нарушениях – соответствующая коррекция.
- генетическое обследование.

На **третьем этапе** (6-12 месяцы) проводят:

- патогенетическую терапию: гормональную коррекцию с учетом выявленных нейроэндокринных нарушений с участием эндокринолога;
- хирургическую коррекцию аномалий развития матки, при наличии фиброматозных узлов – консервативная миомэктомия;
- хирургическое лечение при наличии СПКЯ, который может быстро прогрессировать после выкидыша;
- использование фитотерапии для гормональной коррекции, а также эндоназальный электрофорез с витамином В1 по Кассилло с 5 по 26 день МЦ в течение 2-3 менструальных циклов;
- электрофорез с медью в I фазу МЦ и с цинком во II фазу на низ живота;
- иглорефлексотерапия, лазероакупунктура на БАТ (биологически активные точки);
- переменная зональная декомпрессия (см. приложение).

На **четвертом этапе** осуществляют госпитализацию в ранние критические и индивидуально критические сроки наступившей беременности. Проводят комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение беременности. Женщинам с привычным невынашиванием беременности показана ранняя госпитализация с момента установления беременности. Критические сроки:

- период nidации и имплантации (первые 2-3 недели беременности);
- период плацентации (10-12 недель);
- период быстрого увеличения плода и растяжения матки (18-22 недели);
- при гиперандрогении – сроки 13, 24, 28 недель;
- госпитализация в эти сроки обязательна.

Под индивидуально критическими периодами понимают срок наступления самопроизвольного выкидыша в прошлом, а также дни, соответствующие менструации. В эти сроки госпитализация в стационар необходима, где проводят дополнительные обследования и коррекцию выявленных нарушений.

При синдроме недостаточности лютеиновой фазы гормональная коррекция проводится в зависимости от причины, которая способствует развитию прогестероновой недостаточности.

ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Гипофункция яичников

1. Этиотропная терапия:

- Эстроген-гестагенные препараты или прогестагенные во II фазе МЦ в течение 3–6 мес. (фемостон или дуфастон по 10 мг 2 раза в день с 11 по 25 день цикла)
- Немедикаментозные методы гормональной коррекции:
 - эндоназальный электрофорез с витамином В₁ по Кассилю,
 - переменная зональная декомпрессия,
 - фитотерапия (см. приложение).

2. Лечение сопутствующих заболеваний

- Санация экстрагенитальных и генитальных очагов инфекции при их наличии
- Иммунологическая коррекция и лечение вирусных заболеваний при их наличии
- Лечение аутоиммунных и изоиммунных нарушений при их наличии.
- Психоземotionalная коррекция

3. Контроль эффективности проводимой терапии

- Базальная Т° должна быть двухфазная, разница $\max(t^\circ)$ и $\min(t^\circ) \approx 0,5-0,8^\circ\text{C}$ в течение 11-12 дней.
- УЗИ, фолликулометрия и измерение толщины эндометрия: Ø доминирующего фолликула 18–20 мм, толщина эндометрия ≥ 12 мм.
- Гормональный контроль.
- Контроль за состоянием общего и специфического иммунитета при вирусной и особенно сочетанной инфекции.
- Контроль за состоянием гемостаза.
- Контроль массо-ростового показателя

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ (надпочечниковая, яичниковая, смешанная)

1. Этиотропная терапия:

- Дексаметазон по схеме в течение 3-4 месяцев (0,00025-0,0005 г) в непрерывном режиме.
- Нормализация обменных процессов.
- Оперативная коррекция овуляции (по показаниям).

2. Лечение сопутствующих заболеваний

- Санация экстрагенитальных и генитальных очагов инфекции при их наличии
- Иммунологическая коррекция и лечение вирусных заболеваний при их наличии
- Лечение аутоиммунных и изоиммунных нарушений при их наличии.
- Психоземotionalная коррекция

3. Контроль эффективности проводимой терапии

- Базальная Т° должна быть двухфазная, разница $\max(t^\circ)$ и $\min(t^\circ) \approx 0,5-0,8^\circ\text{C}$ в течение 11-12 дней.

- УЗИ, фолликулометрия и измерение толщины эндометрия: Ø доминирующего фолликула 18–20 мм, толщина эндометрия ≥ 12 мм.
- Гормональный контроль.
- Контроль за состоянием общего и специфического иммунитета при вирусной и особенно сочетанной инфекции.
- Контроль за состоянием гемостаза.
- Контроль массо-ростового показателя

ГИПОТИРЕОЗ

- 1. Этиотропная терапия:** L-тироксин в дозах, зависящих от исходного уровня гормонов в течение 6-12 мес.; парлюдел (2,5-5 мг) назначается дополнительно при гиперпролактинемии на фоне приема L-тироксина (25-100 мг); йод-содержащие препараты: йодид 200 мкг; йодомарин 200 мкг, гестагены (дуфастон) с 11 по 25 день менструального цикла 10 мг 2 р/день.
- 2. Лечение сопутствующих заболеваний**
 - Санация экстрагенитальных и генитальных очагов инфекции при их наличии
 - Иммунологическая коррекция и лечение вирусных заболеваний при их наличии
 - Лечение аутоиммунных и изоиммунных нарушений при их наличии.
 - Психоземциональная коррекция
- 3. Контроль эффективности проводимой терапии**
 - Базальная T° должна быть двухфазная, разница $\max(t^{\circ})$ и $\min(t^{\circ}) \approx 0,5-0,8^{\circ}C$ в течение 11-12 дней.
 - УЗИ, фолликулометрия и измерение толщины эндометрия: Ø доминирующего фолликула 18–20 мм, толщина эндометрия ≥ 12 мм.
 - Гормональный контроль.
 - Контроль за состоянием общего и специфического иммунитета при вирусной и особенно сочетанной инфекции.
 - Контроль массо-ростового показателя

ТИРЕОТОКСИКОЗ

- 1. Этиотропная терапия:**
 - Мерказолил – дозы зависят от степени тяжести тиреотоксикоза (консультация эндокринолога)
 - Гестагены (дуфастон) с 11 по 25 день МЦ 10 мг 2 р/день
- 2. Лечение сопутствующих заболеваний**
 - Санация экстрагенитальных и генитальных очагов инфекции при их наличии
 - Иммунологическая коррекция и лечение вирусных заболеваний при их наличии
 - Лечение аутоиммунных и изоиммунных нарушений при их наличии
 - Психоземциональная коррекция
- 3. Контроль эффективности проводимой терапии**
 - Базальная T° должна быть двухфазная, II фаза – 11-12 дней, разница $\max(t^{\circ})$ и $\min(t^{\circ}) \approx 0,5-0,8^{\circ}C$ в течение 11-12 дней.

- УЗИ, фолликулометрия и измерение толщины эндометрия: Ø доминирующего фолликула 18–20 мм, толщина эндометрия ≥ 12 мм.
- Гормональный контроль.
- Контроль за состоянием общего и специфического иммунитета при вирусной и особенно сочетанной инфекции.
- Контроль массо-ростового показателя

НЕВЫНАШИВАНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

1. Этиотропная терапия:

- Антибиотикотерапия с учетом возбудителя;
- Иммунокорригирующие,
- Противовирусные препараты;
- Методы экстракорпоральной гемокоррекции (ПА, АУФОК и др.).

2. Лечение сопутствующих заболеваний

- Санация экстрагенитальных очагов инфекции при их наличии (хр. тонзиллит, пиелонефрит, дисбактериоз кишечника и др.)
- Иммунологическая коррекция и лечение вирусных заболеваний при их наличии
- Лечение аутоиммунных и изоиммунных нарушений при их наличии.
- Психоэмоциональная коррекция

3. Контроль эффективности проводимой терапии

- Контроль за состоянием общего и специфического иммунитета при вирусной и особенно сочетанной инфекции, длительная ремиссия (более 6-8 мес.) при вирусных инфекциях.
- Контроль за состоянием гемостаза.

ВИРУСНАЯ И БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Среди различных причин угрозы прерывания беременности одно из ведущих мест занимает инфекция половых путей. Во время беременности изменяется эндокринный и иммунный статус по типу физиологической иммуносупрессии. Поэтому сочетание инфекции и беременности представляется особо неблагоприятным и сопровождается различными осложнениями беременности, перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Причины угрозы прерывания беременности инфекционного генеза

- бактериальный вагиноз – 20-65%
- хламидийная инфекция – 12-42%
- ВПГ I-II, ЦМВ – 8-36%
- морфологически верифицированный бессистемно протекающий воспалительный процесс в эндометрии – 64%
- бессимптомное персистирование условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии – 68-70%

Пути проникновения инфекции к плоду

- **каналикулярный** – восходящее инфицирование влагалища и шейки матки, инфицирование из брюшной полости через маточные трубы
- **гематогенный** – с током крови трансплацентарно
- **контактный** – от стенки матки лимфогенно или трансмукулярно

Методы диагностики

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР)
 - Определение антител класса IgA, IgG, IgM
 - Метод иммунофлюоресценции (РИФ)
 - Метод культивирования
 - Определение состояния клеточного и гуморального иммунитета
- Ниже приводится алгоритм для скринингового обследования пациенток, входящих в группу риска развития генитальной инфекции.

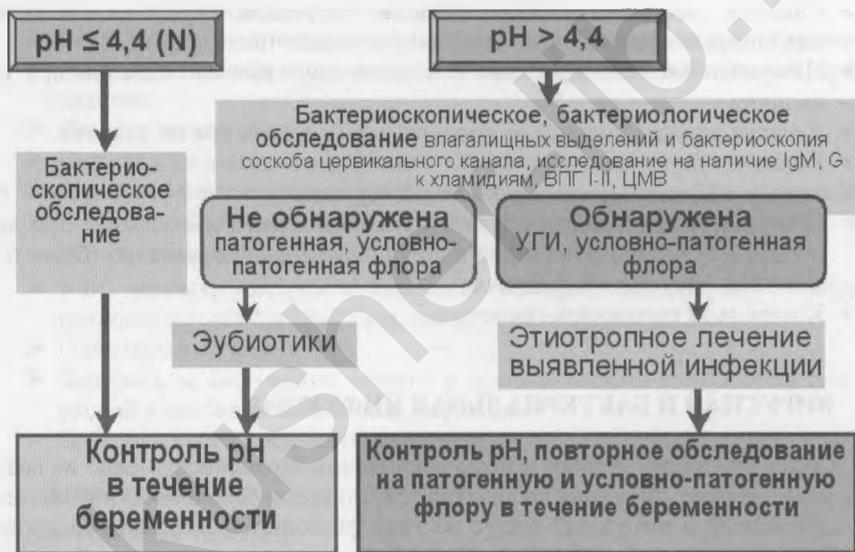


Рис. 3. Алгоритм обследования и лечения пациенток с подозрением на инфекционный генез невынашивания беременности

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

БВ – это изменение микробной флоры влагалища, при котором:

- лактобациллы замещаются анаэробными микробами
- пролиферация условно патогенной флоры
- изменение pH > 4,4

Встречается при:

- дисбактериозе кишечника – 54,2%

➤ УТИ (хламидиоз, герпес, цитомегаловирус) – 30,2%

При БВ высока степень риска генерализации бактериальной инфекции с восходящим инфицированием матери и плода

Клиника

- обильные выделения из половых путей (в 10 раз больше нормы: 20–50 мл при норме до 8 мл в день), серого или белого цвета часто с неприятным рыбьим запахом
- зуд, дизурические расстройства, диспареуния (появляются периодически или вообще отсутствуют)
- у 20% беременных – клиника угрозы прерывания беременности: хориоамнионит, развивающийся как следствие преждевременного отхождения околоплодных вод

Диагностика

- гомогенные липкие серые или желто-серые выделения
- pH > 4,4
- аминный запах гнилой рыбы при использовании теста с 10%КОН
- наличие ключевых клеток при микроскопическом исследовании влагалищных выделений и отсутствие лейкоцитов и лактобацилл

Наличие 3-х из 4-х выше представленных критериев считается достаточным для постановки диагноза БВ

Профилактика: рН-метрия влагалищных выделений как скрининговый метод

Лечение:

- Метронидазол, как препарат выбора для лечения БВ у беременных назначается после 14 недель беременности по 0,25 г 3–4 раза в сутки
- Обязательно! Местное лечение в виде аппликаций, орошений, ванночек Цитеала в разведении 1:10. Применяются также и другие антисептические средства и биопрепараты (бифидумбактерин, лактобактерин). Все местные вышеперечисленные средства не противопоказаны в I триместре

Тактика ведения беременности и родов:

- Беременная с выявленным БВ должна быть санирована
- Пациентки, не прошедшие курс лечения, входят в группу риска по послеродовым септическим осложнениям
- Родоразрешение через естественные родовые пути, БВ не является показанием для операции кесарево сечение

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Классификация УГХ

по течению:

- острая форма – с момента инфицирования до 3 месяцев
- хроническая форма – длительное носительство инфекции – свыше 3 месяцев

по локализации:

- первичное инфицирование – цилиндрический эпителий уретры, цервикального канала → хламидийный цистит, хламидийный цервицит

- восходящее инфицирование – хламидийный сальпингит, эндометрит
- экстрагенитальные формы: синдром Фитц-Хью-Куртиса (перигепатит), синдром Рейно (конъюнктивит, уретрит, артрит), офтальмохламидиозы, хламидийные пневмонии, инфаркт миокарда хламидийной этиологии, хламидийное поражение лимфатических сосудов – венерическая лимфогранулема

Клиника

- при циститах – дизурия
- боли внизу живота, кровянистые или слизисто-гнойные выделения из половых путей, фолликулярный эктропион.
- признаки угрозы прерывания беременности, прерывание беременности с вариантом неразвивающейся беременности
- бесплодие при экстрагенитальной форме хламидиоза

Методы диагностики

➤ **Культуральный метод**

“золотой стандарт”, чувствительность и специфичность – 100%. Оценивается как относительный, поскольку слишком трудоемок.

➤ **Иммунофлюоресцентный метод (РИФ)**

Чувствительность 80–90%, специфичность – 99%. Высокая вероятность субъективизма при оценке данных (ложноотрицательным результат может быть при низкой концентрации антигена, ложноположительным – при неспецифичном соединении антител)

➤ **Иммуноферментный метод**

Чувствительность 75-90%, специфичность 92-96%. Практически объективный.

➤ **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)**

Чувствительность и специфичность близка к 100%. Практически объективный (может быть ложноотрицательным при восходящем хламидиозе)

Лечение:

- При беременности лечение УГХ начинается после 12-й недели макролидами: эритромицин 14 г на курс (2 г в сутки в течение 7 дней) или ровамицин 6 млн. в сутки в течение 7 дней. В I триместре – Цитеал местно
- Последующий серологический контроль хламидийных антител в крови обязателен, ПЦР эпителия цервикального канала на наличие хламидий

Тактика ведения беременности и родов:

- серологический контроль за IgG, IgM, IgA
- бактериоскопический контроль за анализом влагалищных выделений
- рН-метрия влагалищных выделений
- профилактическое лечение в сроках 12-16 недель, 21-22 недели, при необходимости – в более поздних сроках
- в случае острого инфицирования – иммунотерапия и эфферентные методы (ПА, АУФОК)

Если инфицирование произошло во время беременности или накануне ее, в литературе нет указаний на то, что такую беременность следует прерывать

Родоразрешение:

- Через естественные родовые пути

- Хламидийная инфекция *не является показанием к операции кесарево сечение*
- Роженицы, родильницы, новорожденные с острой хламидийной инфекцией получают лечение макролидами

При отсутствии лечения возможны осложнения у ребенка:

- конъюнктивит спустя 3-е суток
- пневмония через 4-17 дней
- вульвовагинит у девочек

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Классификация ВПГ-инфекции

➤ **по течению:**

- первичная герпетическая инфекция (с вирусемией при отсутствии антител, обладающих защитным действием) – чаще острое течение
- хроническая рецидивирующая – наличие антител в крови и антигена в биологических средах (моча, эпителий цервикального канала, букальный эпителий)
- атипичное или бессимптомное течение (иммунологические положительные тесты при отсутствии клинических проявлений)

➤ **по степени тяжести:**

- вирусоносительство
- легкая
- средняя
- тяжелая – генерализованная

Пути проникновения ВПГ:

- **трансплацентарный или гематогенный** путь передачи, при котором могут возникать тяжелые поражения жизненно важных органов (головного мозга, печени, легких, сердца, почек). Встречается при первичном эпизоде инфекции в период беременности
- **восходящий или трансцервикальный путь** (при наличии ВПГ в канале шейки матки) – у 10–30%
- **трансовариальный путь** или проникновение ВПГ из брюшной полости через маточные трубы

Диагностический комплекс

➤ **Оценка состояния ФПН**

- УЗИ
- Белки и гормоны беременности в динамике (П, ПрЛ, Е₂)
- КТГ плода с 30 нед. беременности

➤ **Специальные методы исследования**

- Иммунограмма: CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, ЦИК, комплемент, IgA, IgM, IgG
- Специфические IgM, IgG антитела через 2 нед., определение антигена в крови за 2-3 нед. до родов методом ПЦР
- Гемостазиограмма 1раз в 3-4нед.

Лечебно-профилактический комплекс

- **Профилактика реактивации вирусной инфекции:** иммуноглобулин в/в капельно или в/м (свечи с реофероном, цитеал)
Интравенозный иммуноглобулин 25-50 мл растворяют в 150 мл физ. р-ра и вводят медленно капельно через день, на курс – 3-5 инъекций. При ЦМВ-инфекции вводят специфический иммуноглобулин с высоким содержанием антител к ЦМВ: “Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный жидкий” (Украина) по 1,5 мл в/м 1 раз в 5 дней, 4-5 инъекций на курс лечения. Препарат с аналогичным действием “Цитатект” (Германия) для в/в введения 10% р-р по 10-20 мл (ампулы) и по 50 мл (флаконы); доза препарата – 2 мл/1 кг массы 1 р/сутки с введением через день, 3-5 введений на курс.
- **Ранняя профилактика ФПН:** с I триместра – метаболическая, гормональная терапия, реоиммунокоррекция
- **Лечение обострения вирусной инфекции:** ПС, ПА, иммуноглобулин, цитеал, свечи с реофероном
- **Профилактика вирусной инфекции и СДР у новорожденного:** введение иммуноглобулина перед родами → в/в иммуноглобулин, начиная с 1-х суток после родов
- Обследование молозива в сроке 34-35 недель на наличие антигена (ЦМВ) и хламидий методом ПЦР
- Лечение в течение 10-14 дней при наличии инфекции вальтрексом (ацикловиром) по 500 тыс. 2 р/сутки + контроль молозива на наличие вирусной инфекции после лечения. При неэффективности лечения вопрос о грудном вскармливании решается индивидуально, мать должна быть предупреждена о возможности инфицирования ребенка через молоко.

МЕТОДЫ РОДРАЗРЕШЕНИЯ

Кесарево сечение рекомендуется производить:

- **При первичном инфицировании или обострении** генитального герпеса за 2-3 недели до предполагаемого срока родов
- **При выявлении антигенов ВПГ** в слизи цервикального канала при исследовании за 7-10 дней до срока предполагаемых родов
- **По сумме относительных показаний** со стороны матери и плода:
 - отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (длительное бесплодие, привычное невынашивание и др.)
 - возраст первородящей более 30 лет
 - отягощенное течение данной беременности
 - хроническая внутриутробная гипоксия плода
 - синдром задержки внутриутробного развития плода II – III степени

Роды через естественные родовые пути возможны при следующих условиях:

- Отсутствие антигенов ВПГ в клетках эпителия цервикального канала за 2-3 недели до предполагаемого срока родов
- Стадия стойкой ремиссии генитального герпеса
- Безводный период не более 4-6 ч

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Невынашивание беременности – одна из важнейших проблем современного акушерства, которая выходит за пределы компетенции не только акушеров-гинекологов и неонатологов, но и затрагивает всех, особенно когда становится трагедией для тех семей, в которых это происходит.

Предложенные нами рекомендации касаются основных причин развития этой патологии, их коррекции и тактике ведения беременных в зависимости от патогенетического варианта НБ. Многофакторность причин, обуславливающих нарушение беременности, вызывает трудности при выборе тактики врачом, обследующим женщин с этой патологией. Эндокринные нарушения и воспалительные заболевания гениталий занимают ведущее место среди причин невынашивания беременности. Мы убеждены, что наибольшего успеха можно добиться, обследуя женщин вне беременности, осуществляя коррекцию выявленных нарушений до наступления очередной беременности и приводя в процессе этой плановой беременности адекватные патогенетически обоснованные профилактические и лечебные мероприятия.

В данных методических рекомендациях подробно излагаются методы диагностики и лечения гормональных нарушений яичников, надпочечников и щитовидной железы у пациенток с невынашиванием, как во время беременности, так и в период подготовки и планирования последующей беременности. У данного контингента пациенток почти повсеместно встречаются урогенитальные инфекции и часто – в сочетании с герпетической вирусной инфекцией. В связи с данным обстоятельством в данных рекомендациях предложен алгоритм обследования на наличие генитальной инфекции, описаны современные методы диагностики и тактики лечения и родоразрешения беременных с невынашиванием. Применение программы реабилитации, диагностики и лечения пациенток с невынашиванием беременности эндокринного и инфекционного генеза позволили уменьшить частоту привычного невынашивания с 28% до 10%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Диагностика и тактика ведения беременности и родов при иммуноконфликтной беременности: Метод. рекоменд./ *Чайка В.К., Демина Т.Н. и др.* – Киев, 1998. – 20 с.
2. Антифосфолипидный синдром в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Метод. рекоменд./ *Чайка В.К., Демина Т.Н. и др.* – Донецк, 2000. – 18 с.
3. *Чайка В.К., Демина Т.Н.* Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения – Севастополь, Донецк: Вебер, 2001. – 260 с.
4. Патент України № 29066А, МПК⁶ А61 М1/38 Спосіб лікування невиношуваності вагітності, пов'язаної з антифосфоліпідним синдромом /*Чайка В.К., Дьоміна Т.М., Квашенко В.П. та ін.* Заявл.26.12.97, з. №97126306. Опубл. 16.10.2000. – Бюл. № 8.
5. Патент України № 36346А, МПК6 А61 Лікувальний збір для стимулювання статевої гормональної функції (варіанти) та спосіб лікування первинної аменореї у дівчат-підлітків / *Чайка В.К., Яковлева Е.Б., Дьоміна Т.М., Сергієнко М.Ю. та ін.* Заявл.07.12.99, №99126635. Опубл. 16.04.01. – Бюл. № 3.

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ**

4-6 нед.	7-9 нед.	10-16 нед.	Более 16 нед.
Аномалии карิโอ типа плода	Гормональные нарушения (щит. железа, надпочечники,	Аутоиммунные нарушения (АФС)	Инфекция
Степень совместимости по HLA родителей	НЛФ любого генеза	Тромбофилические нарушения (врожденные, приобретенные)	ИЦН
Повышение NK и провоспалительных цитокинов	Гиперандрогения любого генеза	Повышенный уровень гомоцистемина	Тромбофилические нарушения
	Сенсибилизация к ХОЧ прогестерону	Инфекция	ФПН
	Рецепторная недостаточность эндометрия (ХЭ, травма и др.)		
ЙОДНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРЕДГВАИДАРНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ И АССОЦИИРОВАННОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ



АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АССОЦИИРОВАННОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Пациентки с ассоциированной вирусно-бактериальной инфекцией

Комплексная предгравидарная подготовка

Во время беременности:

- Общее клиничко-лабораторное обследование, определение йода в моче
- Оценка состояния микробиоценоза влагалища (до 12 нед., 18-20, 28-30, 37-38 нед.)
- Выделение возбудителей ИППП (до 12 нед., 18-20 нед.)
- Определение титра специфических Ig G, A, M к вирусам и бактериальным агентам, к АФЛА и АКЛА (до 12 нед., 18-20, 37-38 нед.)
- Гормональное обследование (до 12 нед., 18-20 нед.)
- Ультразвуковое исследование (эхо-, доплерометрические маркеры внутриутробного инфицирования, гипоксии, ФПН, фетометрия, маркеры внутриутробных пороков развития – 12-14, 22-24 нед.; размеры щитовидной железы – 12, 18-20, 34-35 нед.)

ЛЕЧЕНИЕ

Коррекция иммуно-го статуса:

- ПА
- Иммуноглобулин (в/в и селективные – в/м)
- Интерфероновые препараты

Антибактериальная терапия и коррекция микроценоза:

- А/б широкого спектра
- Зубиотики

Гормональная коррекция угрозы прерывания беременности:

- Гестагены
- Кортикостероиды
- L-тироксин

Коррекция гемостаза

Лечение ФПН, гипоксии и гипотрофии:

- Реокорректоры
- Антиагреганты, антикоагулянты
- Метаболические препараты
- Антигипоксанты
- Озоно- и баротерапия

Лечение акушерских осложнений по показаниям

Контрольное обследование

Лечение эффективно

Лечение не эффективно

Родоразрешение:

- Вагинальные роды
- Плановое кесарево сечение

Обследование новорожденного на наличие инфекции

Родоразрешение – кесарево сечение:

- Досрочное плановое
- Досрочное экстренное

Алгоритм обследования и диспансеризации с НБ



ЛЕЧЕНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Метаболическая терапия включает в себя назначение комплексных препаратов (матерна, юникап и др.), которые должны приниматься пациентками в течение всей беременности с интервалом в 2-3 недели, начиная с I триместра беременности.
2. Реокорректирующая терапия – объединение антиагрегантных и реокорректирующих препаратов: реополиглюкин (400,0мл в/в №5) + курантил (2 мл на 450,0мл физ. р-ра в/в №5) – поочередно с интервалом 1-2 дня.
3. Актвегин 160 мг в/в капельно при I степени ЗВРП № 7-10, при II степени ЗВРП – 240 мг в/в капельно № 7-10.
4. Инстенон 2 мл (5 мл) на 100 мл физ.р-ра в/в капельно или в/м № 7-10, можно чередовать с актовегином по 5 инъекций. Преимущество — у пациенток с гипертензивным синдромом.
5. Озонированный физиологический раствор в/в № 5.
6. Сеансы гипербарической оксигенации № 5.
7. Плазмаферез и плазмосорбция назначаются с целью снижения вязкости крови, улучшения микроциркуляции, метаболизма в тканях, функционирования иммунной системы. Проводятся 3-4 сеанса с перерывами в 2-3 дня, за сеанс удаляется 900-1100 мл плазмы, замещая ее кристаллоидными растворами. При плазмосорбции отделенную методом фильтрационного плазмафереза плазму пропускали через волокнистый делигандизирующий плазмосорбент, после чего очищенную плазму возвращали в вену пациентки (изосенсибилизация, АФС, аутоиммунные заболевания).

СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Срок (недели)	Содержание гормонов				
	ПД, нмоль/л	Прогестерон нмоль/л	Эстриол нмоль/л	Эстрадиол нмоль/л	Кортизол нмоль/л
3-6	0-3,5	77,0-82,0	0-1,5	0,5-4,0	206-236
7-8	3,5-12,5	89,0-104,5	1,5-5,0	4,0-7,5	236-277
9-10	12,5-27,0	104,5-113,0	5,0-11,5	7,5-8,5	277-306
11-12	27,0-39,5	113,0-137,0	11,5-16,0	8,5-10,9	306-368
13-14	39,5-43,5	137,0-146,0	16,0-18,5	10,5-12,0	368-392
15-16	43,5-63,5	146,0-167,5	18,5-22,0	12,0-21,5	392-428
17-18	63,5-92,0	167,5-189,0	22,0-25,0	21,5-29,0	428-477
19-20	92,0-95,0	189,0-211,0	26,0-32,0	29,0-37,0	477-510
21-22	96,0-115,0	211,0-251,0	32,0-55,0	37,0-38,0	510-518
23-24	115,0-121,0	251,0-268,0	55,0-61,5	38,0-42,0	518-527
25-26	121,0-171,0	268,0-349,0	61,5-69,0	42,0-45,0	527-531
27-28	171,0-225,0	349,0-380,0	69,0-82,0	45,0-50,0	531-536
29-30	225,5-235,5	380,0-469,0	82,0-89,5	50,0-52,0	536-642
31-32	235,6-246,5	469,0-562,0	89,5-105,0	52,0-55,0	642-660
33-34	246,5-253,0	562,5-625,0	105,0-110,5	55,0-57,5	666-722
35-36	253,0-287,0	625,0-663,5	110,5-118,0	57,5-59,0	722-731
37-38	287,0-320,0	663,5-726,5	118,0-122,0	59,0-61,0	731-849
39-40	300,0-305,0	726,5-839,0	122,0-139,5	61,0-66,0	849-1141

БАЗОВЫЕ И ПРЕДЕЛЬНЫЕ УРОВНИ АФП И ХГЧ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Срок (недели)	АФП, МЕ/мл		ХГЧ, мМЕ/мл	
	медиана	нижняя-верхняя граница нормы	медиана	нижняя-верхняя граница нормы
6	3,34	2,0-8,35	90,82	45,41-181,64
7	4,18	2,50-10,45	123,72	61,86-247,44
8	6,07	3,64-15,17	153,81	76,90-307,62
9	8,28	4,96-20,70	119,73	59,86-239,46
10	10,51	6,30-26,27	98,69	49,34-197,38
11	12,45	7,47-31,12	96,26	48,13-192,52
12	14,14	8,48-35,35	86,41	43,20-142,82
13	17,73	10,63-44,32	73,14	36,57-146,28
14	23,71	14,22-59,27	67,61	33,80-135,22
15	29,56	17,73-73,90	40,73	20,36-81,46
16	33,25	19,95-83,12	33,95	16,97-67,90
17	39,75	23,85-99,37	33,07	16,53-66,14
18	43,68	26,20-109,20	32,28	16,14-64,56
19	48,28	28,96-120,70	31,75	15,87-63,50
20	53,97	32,38-134,92	31,69	15,84-63,38
21	58,84	35,30-147,10	28,54	14,27-57,08

**УРОВНИ ГОРМОНОВ У ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА 7, 14 И 21 ДНИ МЦ**

Стат. величины	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Е ₂ нмоль/л	П, нмоль/л	17α-П, нмоль/л	ПРЛ, нг/мл	ДГЭА- сульфат мкг/100 мл	Тс, нмоль/л	Кр, нмоль/л	ТТГ, ММЕ/л	Т ₄ , нмоль/л	Т ₃ , нмоль/л
----------------	--------------	-------------	---------------------------	---------------	-------------------	---------------	--------------------------------	----------------	----------------	---------------	-----------------------------	-----------------------------

7 день МЦ

Среднее (М)	10,58	10,67	0,291	1,39	2,615	12,09	216,7	3,30	382,7	1,442	124,4	1,898
Ст. ошибка (m)	1,21	1,08	0,038	0,19	0,208	1,61	22,8	0,57	21,2	0,146	4,4	0,084
Минимум	3,01	2,50	0,110	0,10	0,45	4,13	96,1	0,31	220,1	0,38	79,1	1,18
Максимум	12,04	18,06	0,511	3,33	3,34	13,23	333,3	5,43	470,8	3,85	158,0	2,69
n	95	80	139	82	54	67	55	56	74	136	157	155

14 день МЦ

Среднее (М)	12,76	29,70	0,835	7,39	4,935	12,26	211,9	3,53	376,9	1,624	124,3	1,812
Ст. ошибка (m)	1,10	1,83	0,043	1,16	0,355	0,56	16,0	0,44	23,5	0,170	6,0	0,107
Минимум	6,30	11,01	0,57	2,65	3,08	3,60	97,37	0,38	269,3	0,41	80,25	1,28
Максимум	25,05	56,82	1,69	10,14	6,69	12,89	332,6	5,08	509,0	4,14	155,5	2,83
n	86	128	152	121	52	96	32	98	65	32	58	52

21 день МЦ

Среднее (М)	5,13	9,61	0,440	33,69	6,64	13,39	211,4	2,64	417,4	2,365	119,1	2,167
Ст. ошибка (m)	0,71	1,37	0,052	2,13	0,71	0,82	21,0	0,51	23,9	0,396	4,7	0,121
Минимум	2,0	2,03	0,208	7,16	2,13	3,82	100,7	0,41	224,5	0,37	86,2	1,22
Максимум	12,2	18,11	0,810	49,84	9,41	13,41	303,6	4,79	506,9	3,96	149,5	2,55
n	32	38	101	173	36	116	33	77	77	27	70	55

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

КОАГУЛОГРАММА I ЭТАПА

Наименование исследования	Результат	Норма у небеременных
1а. Свертываемость крови венозной по Ли-Уайту		4-10 мин
1б. Свертываемость крови капиллярной по Моравица		до 5 мин
2. Тромбоциты		$170-350 \times 10^9$
3. Протромбиновый индекс (ПИ)		85-105%
4. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)		28-45 сек
5. Тромбиновое время (ТВ)		15-17 сек
6. Фибриноген		2-4 г/л

Оценка результатов общих коагуляционных тестов (коагулограмма I этапа):

1. Удлинение ПИ при нормальных показаниях АЧТВ и ТВ свойственно только дефициту фактора VII.
2. Нарушение показаний АЧТВ при нормальных ПИ и ТВ наблюдается при дефиците факторов VIII, IX, XI, XII. Из этих форм патологии наиболее часты (97%) и сопровождаются кровоточивостью дефицит факторов VIII и IX, что характерно для гемофилии А и В, а также дефицит фактора Виллебранда, редко – появление в крови здоровых людей иммунных ингибиторов фактор VIII.
3. Замедление свертывания только в ТВ имеет место при дисфибриногемиях и нарушениях полимеризации фибрин-мономеров.
4. Замедление свертывания в АЧТВ и в ПР при нормальном ТВ и уровне фибриногена в плазме более 1,0 г/л наблюдается при дефиците фактора X, V и II, а также при воздействии непрямых антикоагулянтов (кумаринов, варфарина, фенилина и др.)
5. Нарушение показаний АЧТВ, ПИ, ТВ наблюдается при гепаринотерапии, глубокой гипофибриногемии, воздействии на систему свертывания продуктов фибринолиза, лечения активаторами фибринолиза.

КОАГУЛОГРАММА II ЭТАПА

Наименование исследования	Результат	Норма
1. Агрегация тромбоцитов		14-18 сек
2. Растворимые фибрин-мономерные комплексы – РФМК.		$3,38 \pm 0,02$ мг%
3. Этаноловый тест		– отр.
4. Фибриноген “В”		– отр.
5. Протамин-сульфатный тест		– отр.
6. Антитромбин III		85-115%
7. Фибринолитическая активность		120-240 мин
8. Волчаночный антикоагулянт		не обнаружен
9. Каолиновое время		75-120 сек

Показания к назначению двухэтапного гемостазиологического обследования:

1. Привычное невынашивание беременности
2. Рецидивирующая угроза прерывания беременности
3. Неразвивающаяся беременность любого срока гестации, сепсис или септический шок
4. Варикозная болезнь
5. Антифосфолипидный синдром и антитела к хорионическому гонадотропину
6. Хроническая герпетическая инфекция
7. Массивная кровопотеря и массивная трансфузия
8. Преэклампсия и эклампсия, особенно в сочетании с синдромом задержки развития плода
9. Внутриутробная гибель плода
10. Перитонит с наличием гнойных образований.
11. Пиелонефриты с нарушением функции почек.
12. Гнойно-воспалительные послеоперационные осложнения
13. Заболевания печени с нарушением ее функции

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПНБ

Метод лечения	Основные патогенетические механизмы и эффекты воздействия	Нозологические единицы	Способ применения	Противопоказания к применению
1	2	3	4	5
ПА	<ul style="list-style-type: none"> • удаление из кровеносного русла токсических веществ, аутоантител, иммунных комплексов, продуктов метаболизма, компонентов разрушенных тканей и клеток; • повышение функциональной активности кровяных, иммунокомпетентных клеток; • деблокирование фагоцитирующей системы; • улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови; • экстракорпоральное воздействие на реинфузируемые форменные элементы крови. 	<p><i>I. Во время беременности</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Привычное невынашивание беременности, обусловленное иммунными конфликтами различного генеза: <ul style="list-style-type: none"> • по Rh-фактору. АВО; • наличие АФС; • наличие фетальных антител. 2. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. 3. Синдром задержки внутриутробного развития плода. 4. Преэклампсия,HELLP-синдром. 5. <p><i>II. На стадии планирования беременности</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Хронический рецидивирующий сальпингофорит в стадии ремиссии при отсутствии эффекта от традиционной медикаментозной терапии, непереносимости антибиотиков, с признаками эндогенной интоксикации. 2. Хронический рецидивирующий сальпингофорит в подострой стадии или стадии обострения при таких же показателях (см. выше). 	<p>Плазмаэкфузия (ПЭ) 25-30% ОЦП. Плазмозамещение 1:1,5 – 2 к ОУП, (Физ.р-р, р-р глюкозы 5%, реополиглокин, альбумин, иммуноглобулин для внутривенных инъекций, свежезамороженная одногруппная плазма – по показаниям). На курс 3-4 сеанса ПЭ под контролем клинико-биохимических и иммунологических показателей (титра АКЛА, АФЛА, АТХГ, Rh и групповых антител до полного их исчезновения). Повторные курсы через 1-1,5 месяца или при появлении антител, или в критические сроки беременности 5-6, 12-14, 22-24, 28-34 недель. Сеансы ПЭ целесообразно чередовать с АУФОК.</p> <p>Дискретный или аппаратный 2-3 сеанса с интервалами 2-5 дней, объем удаляемой плазмы 30-40% ОЦП, с замещением кристаллоидными и коллоидными растворами в соотношении с ОЦП 1,0:1,2. В комплексе с поливитаминами, седативными, десенсибилизирующими препаратами, с последующими курсами АУФОК или эндоваскулярного лазерного облучения крови.</p> <p>Дискретный или аппаратный 3-5 сеансов с интервалами 2-4 дня, ОУП 25-40% ОЦП, с замещением кристаллоидными и коллоидными растворами в соотношении с ОЦП 1,0:1,5, по показаниям – альбумином и плазмой. В комплексе с антибактериальными препаратами, поливитаминами, седативными, десенсибилизирующими препаратами.</p>	<p><u>Абсолютные.</u> Выраженные органические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, гипопроотеинемия (общий белок 60г/л), анемия (Hb = 90 г/л, Ht = 30%), выраженная гипотония (АД 80/40 мм рт. ст.), гипокоагуляция, тромбоцитопения, терминальное состояние.</p> <p><u>Относительные</u> Отсутствие венозного доступа, аллергические реакции на коллоидные и белковые препараты, исходная гипотония (АД 90/50 мм. рт. ст.)</p>

1	2	3	4	5
АУФОК	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение кислородной емкости за счет высокой степени насыщения гемоглобина O₂, улучшение доставки O₂ и утилизации его тканями; • улучшение реологических св-в и гемостатического потенциала крови и микроциркуляции; • модуляция факторов неспецифической резистентности гуморального и клеточного иммунитета; • активация процессов обмена и энергосинтеза; • активация системы антиоксидантной защиты; • увеличение активности протеолитических ферментов; • благоприятное влияние на гормональный профиль организма; • бактериальный эффект и детоксикация. 	<p>I. Во время беременности</p> <p>Привычное невынашивание беременности в анамнезе, обусловленное иммунными конфликтами различного генеза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • по Rh-фактору, ABO; • наличие АФС; • наличие фетальных антител. <p>II. На стадии планирования беременности</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Острый сальпингофорит; 2. Хронический сальпингофорит. 3. Обострение хронического процесса. <p>4. Урогенитальная инфекция.</p>	<p>В дозе 1,5-2 мл/кг 1 раз в 2-3 дня №3-5.</p> <p>В дозе 1,5-2 мл/кг ежедневно или через день №5-10, при необходимости курс повторить через 3-6 месяцев.</p>	<p>Абсолютные:</p> <p>фотодерматит, фотосенсибилизация, острый период инфаркта миокарда, тяжелые нефро-, гепато-, энцефалопатии, тяжелые септические эндотоксикозы, острая церебральная недостаточность, кровотечения любой локализации и этиологии, тиреотоксикоз, аутоиммунные процессы в стадии декомпенсации.</p> <p>Относительные:</p> <p>III степень хронической сердечной недостаточности, особенно при левожелудочковой, склонность к гипогликемии, возраст более 80 лет, генерализованный кандидомикоз, повышенная чувствительность к ультрафиолетовым лучам.</p>

1	2	3	4	5
ПС	удаление находящихся в плазме белок-связанных веществ и токсинов в зависимости от вида используемого сорбента (неконъюгированного билирубина, свободных жирных кислот, фенолов меркаптанов, уремических и ожоговых метаболитов, ДНК-связанных веществ, креатинина, мочевой кислоты и др.).	<ul style="list-style-type: none"> ■ Тяжелые декомпенсированные стадии эндотоксикоза различного генеза: послеродовый перитонит, эндометрит, сальпингоофорит, сепсис, токсикозы беременных; ■ тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний; ■ хронические аллергические и аутоиммунные заболевания: иммуноконфликтная беременность, болезни иммунных комплексов; ■ хронический эндотоксикоз при заболеваниях печени, почек, легких; ■ беременность и послеродовый период, осложненный полиорганной недостаточностью; ■ беременность и сахарный диабет, тиреотоксический зоб; ■ беременность и гипертензивный синдром; ■ поливалентная аллергия 	Для проведения ПС применяются волоконные углеродные плазмосорбенты третьего поколения (делигандизирующие, протеин-А-содержащие, ДНК-содержащие). Соотношение объема колонки к скорости плазмотока (мл/мин) не менее чем 10:1. Перед использованием сорбент промывают физ. раствором, объем которого зависит от объема сорбционной колонки, с последующей рециркуляцией гепаринизованным раствором (5 тыс.Ед гепарина). Средний уровень начальной системной гепаринизации 100-300 МЕ на 1 кг. веса пациента.	<ul style="list-style-type: none"> ■ гипокоагуляция; ■ выраженная гипотензия (АД ниже 80 мм.рт.ст.); ■ отсутствие венозного доступа