

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

НЕВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ:

ПАТОГЕНЕЗ,
ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ

Под редакцией

А.Н. Стрижакова

А.И. Давыдова

И.В. Игнатко

Л.Д. Белоцерковцевой

ГОУ ВПО

Первый Московский государственный медицинский

Университет имени И.М. Сеченова,

ГОУ ВПО Сургутский государственный университет

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (клиническое руководство)

Под редакцией

А.Н. Стрижакова,

А.И. Давыдова,

И.В. Игнатко,

Л.Д. Белоцерковцевой

Рецензент:

Адамян Л.В. — академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социального развития, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФГДО ГОУ ВПО Московского государственного медико-стоматологического университета

Руководство посвящено актуальной проблеме современного акушерства — невынашиванию беременности. Рассмотрены вопросы терминологии и классификации невынашивания беременности. С позиций этиопатогенеза данного осложнения детально представлены вопросы диагностики различных причин спорадической и привычной потери беременности, в том числе и с применением высокотехнологичных методов исследования. Обоснованы принципы терапии в зависимости от ведущего патогенетического фактора.

Руководство предназначено для акушеров-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики, клинических ординаторов и интернов.

©Коллектив авторов, 2011

Авторский коллектив:

Белоцерковцева Л.Д., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института Сургутского государственного университета

Буданов П.В., кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Давыдов А.И., доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Игнатко И.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Мусаев З.М., доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Панкратов В.В., кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института Сургутского государственного университета

Стрижаков А.Н., академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Тимохина Е.В., кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Тимохина Т.Ф., доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ТЕРМИНОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЧАСТОТА ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	7
Глава 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ	10
Глава 3. ДИАГНОСТИКА ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ	16
3.1. Диагностика и предгравидарная тактика при генетических причинах.....	16
3.2. Диагностика и предгравидарная тактика при эндокринных причинах.....	17
3.2.1. Диагностики и предгравидарная тактика при недостаточности лютеиновой фазы.....	17
3.2.2. Диагностика и предгравидарная тактика при надпочечниковой гиперандрогении (пубертантном и постпубертантном адреногенитальном синдроме)	20
3.2.3. Диагностика и предгравидарная тактика при яичниковой гиперандрогении (поликистозные яичники).....	22
3.2.4. Диагностика и предгравидарная тактика при гиперандрогении смешанного генеза.....	23
3.3. Диагностика и предгравидарная подготовка при инфекционных причинах.....	25
3.4. Диагностика и предгравидарная подготовка при анатомических причинах.....	27
3.5. Диагностика и предгравидарная подготовка при антифосфолипидном синдроме.....	29
Глава 4. ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА И ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПРИ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	32
4.1. Эхографическая оценка структур эмбриона.....	32
4.2. Эхографическая характеристика желточного мешка.....	40
4.3. Эхографическая оценка хориона.....	41
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО И ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ	43
Глава 6. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ ПЛОДА	50
6.1. Тактика ведения беременных с самопроизвольным выкидышем.....	50
6.2. Лечение при неразвивающейся беременности.....	53
6.3. Терапия при гормональных причинах невынашивания беременности.....	55
6.3.1. Терапия при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла.....	55
6.3.2. Особенности ведения беременности при гиперандрогении надпочечникового генеза.....	56
6.3.3. Особенности ведения беременности с яичниковой и смешанной формой гиперандрогении.....	57
6.4. Ведение беременности и терапия при истмико-цервикальной недостаточности.....	58
6.5. Ведение беременности и терапия при антифосфолипидном синдроме.....	59
6.6. Лечение при других аутоиммунных нарушениях.....	63
Глава 7. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЕ.....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
ЛИТЕРАТУРА.....	71

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат
АКА — антикардиолипиновые антитела
АКТГ — адренкортикотропный гормон
Ао — аорта плода
АП — артерия пуповины
АТФ — аденозинтрифосфат
АФС — антифосфолипидный синдром
ВА — волчаночный антикоагулянт
ВПр — венозный проток плода
ДГЭАС — дегидроэпиандростерон
ИППП — инфекции, передающиеся половым путем
ИР — индекс резистентности
ИПН — индекс преднагрузки
ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность
КОС — кислотно-основное состояние крови
КТГ — кардиотокография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
Лст. — легочный ствол
ММД — минимальные мозговые дисфункции
НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла
НМГ — низкомолекулярный гепарин
ПА — почечная артерия плода
Пр — простагландины
ПИ — пульсационный индекс
ПИВ — пульсационный индекс вены
СДО — систоло-диастолическое отношение
СЗРП — синдром задержки роста плода
СМА — средняя мозговая артерия плода
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЦНС — центральная нервная система
ЦПК — церебро-плацентарный коэффициент
ЯрВ — яремная вена плода
АFI — индекс объема околоплодных вод
МТНRF — метилентетрагидрофолатредуктаза
Tmax — средняя скорость кровотока
Vcp. — средняя линейная скорость кровотока
Voб. — средняя объемная скорость кровотока

ВВЕДЕНИЕ

Основные задачи акушерства — создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение ее здоровья и обеспечение рождение здорового потомства. Одной из наиболее частых причин формирования хронического страдания плода является угрожающее и начавшееся прерывание беременности, наиболее часто отмечаемые у женщин с привычной потерей беременности. Медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, и репродуктивное здоровье женщин ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины. В последнее время внимание к данной проблеме возрастает, в связи со снижением индекса здоровья женщин и увеличением числа беременных старшего репродуктивного возраста. Неблагоприятный исход беременности вызывает сильнейшую психоэмоциональную травму родителей и имеет особую социальную значимость.

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении угрожающего прерывания беременности и привычной ее потери, частота самопроизвольных выкидышей остается стабильной и достаточно высокой. Так, по данным разных авторов она составляет от 2% до 55%, достигая в I триместре 50%. В свою очередь, по мере увеличения числа спонтанных выкидышей резко возрастает риск прерывания последующих беременностей.

Отсутствие снижения частоты данной патологии указывает на трудности, возникающие при ведении пациенток с угрожающим прерыванием беременности. С одной стороны, они обусловлены многофакторностью этиологии и патогенетических механизмов заболевания. С другой — несовершенством применяемых диагностических методик и отсутствием адекватного мониторинга осложнений, возникающих во время беременности.

Помимо частоты ранних репродуктивных потерь актуальность проблемы невынашивания беременности обусловлена высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. Так, по данным Е. Амон (1997), среди женщин, страдающих синдромом потери беременности, в 51% отмечается неблагоприятный исход гестационного процесса для плода. По данным А.В. Шабалдина (2005), Ю.И. Барашнева (2001), Е.М. Бурцева (1999), высокий уровень перинатальной и детской заболеваемости при угрозе прерывания определяется высокой частотой плацентарной недостаточности, которая развивается в 47,1–84,8% наблюдений у данного контингента беременных. Угроза прерывания беременности, являясь как причиной, так и следствием возникновения плацентарной недостаточности, приводит к развитию хронической

гипоксии плода. Плод, развитие которого происходит в условиях недостаточной плацентарной перфузии, в значительно большей степени подвержен гипоксическим повреждениям жизненно важных органов в процессе внутриматочного развития и риску травматизации в родах (Володин Н.Н., 2007). У этих новорожденных обычно нарушены процессы адаптации, а также выявляется высокая частота поражений ЦНС. По данным Ю.И. Барашнева (1998), у 65% новорожденных отмечены различные перинатальные повреждения: гипоксия плода в родах, которая в дальнейшем проявляется в виде нарушений мозгового кровообращения гипоксически-ишемического генеза.

Стремление снизить перинатальную заболеваемость и смертность при синдроме потери плода послужило поводом для поиска основных принципов ранней профилактики, своевременной диагностики и адекватной терапии осложнений беременности.

Исходя из изложенного, вполне объяснимо, почему в последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности — к первому триместру, так как именно в этот период происходит формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур, что в большинстве наблюдений определяет дальнейшее течение беременности. Благодаря внедрению высокоэффективных методов исследования, появилась возможность комплексной диагностики нарушений состояния плода с самых ранних сроков, определение их степени тяжести и патогенетических особенностей развития клинических проявлений плацентарной недостаточности.

Глава 1.

ТЕРМИНОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЧАСТОТА ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Невынашивание беременности — самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле. Прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 недель (до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока) называют **самопроизвольным абортom (выкидышем)**. Согласно определению ВОЗ, **аборт** — самопроизвольное изгнание или экстракция эмбриона или плода массой до 500 г, что соответствует сроку гестации менее 22 нед. Прерывание беременности в сроки от 28–37 недель гестации называют **преждевременными родами**. Дети при преждевременных родах считаются недоношенными. Срок гестации 22–28 недель по номенклатуре ВОЗ относят к **очень ранним преждевременным родам** и в большинстве стран мира с указанного срока гестации исчисляют перинатальные потери. В случае гибели новорожденного проводят патологоанатомическое исследование, и, если ребенок пережил 7 суток после родов, эту смерть относят к показателям перинатальной смертности.

Самопроизвольный аборт относят к основным видам акушерской патологии. Частота самопроизвольных выкидышей составляет 15–20% всех желанных беременностей. Около 80% этих потерь происходит до 12 недель беременности. Однако в статистику не входит большое количество прерываний беременности в очень ранние сроки (в том числе субклинические самопроизвольные выкидыши). При учете беременностей по определению уровня ХГЧ частота потерь достигает 31%, причем 70% этих абортom происходит до того момента, когда беременность может быть распознана клинически. В структуре спорадических ранних выкидышей 1/3 беременностей прерывается в сроке до 8 недель по типу анэмбрионии.

Неразвивающаяся беременность (синонимы: замершая беременность, несостоявшийся выкидыш, missed abortion) — комплекс патологических симптомов, включающих внутриутробную гибель плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения системы гемостаза. В структуре невынашивания частота неразвивающейся беременности составляет 45–88% от числа самопроизвольных выкидышей на ранних сроках.

Привычная потеря беременности (ППБ) — самопроизвольное прерывание беременности, включая неразвивающиеся беременности, два и более раз подряд. Частота ППБ в популяции составляет 2% от числа беременностей, в структуре невынашивания частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20%.

Кроме того, существует термин **синдром потери плода (СПП)**, клиническими критериями которого являются:

- один или более самопроизвольных выкидыша на сроке 10 и более недель;
- неонатальная смерть морфологически нормального новорожденного как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза, плацентарной недостаточности;
- мертворождение;
- три или более самопроизвольных выкидыша на предимплантационной или ранней эмбриональной стадиях в наблюдениях, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

Этот термин подразумевает не только невынашивание и недонашивание беременности, но и перинатальные потери в доношенном сроке беременности, поэтому не аналогичен **привычной потере беременности**. Однако зарубежными авторами под **синдромом потери плода** понимается потеря 3 и более беременностей подряд в I триместре, наблюдаемая с частотой 0,5–3%. Этиология синдрома потери плода крайне разнообразна и включает дефекты гемостаза (генетические формы тромбофилии и АФС), аутоиммунные нарушения, инфекции, эндокринные нарушения у матери, аномалии матки. Тем не менее, несмотря на прогресс в диагностике СПП в 50% наблюдений причину его установить не удастся. Предполагается, что она может быть связана с аномалиями гемостаза, аутоиммунной патологией и нарушениями иммунных механизмов.

Классификация **самопроизвольных выкидышей** проводится на основании как срока беременности, так и клинической формы выкидыша.

Срок беременности при самопроизвольном аборте:

- ранние выкидыши (до 12 нед);
- поздние выкидыши (от 12 до 22 недель).

Клинические формы самопроизвольного выкидыша:

- угрожающий;
- начавшийся;
- аборт в ходу;
- неполный аборт;
- полный аборт;
- инфицированный аборт.

Классификация преждевременных родов проводится на основании срока гестации к моменту родов и перинатального прогноза для новорожденного. Выделяют:

- преждевременные роды в 22–27 недель (масса плода 500–1000 г, неблагоприятный перинатальный прогноз);
- преждевременные роды в 28–33 недели (масса плода 1000–1800 г, сомнительный перинатальный прогноз);
- преждевременные роды в 34–37 недель гестации (масса плода 1900–2500 г, достаточно благоприятный перинатальный прогноз).

Код по МКБ-10

O03 Самопроизвольный аборт.

O02.1 Несостоявшийся выкидыш.

O20.0 Угрожающий аборт.

O26.2 Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности.

O60 Преждевременные роды.

O42 преждевременный разрыв плодных оболочек.

N96 Привычный выкидыш.

Akusher-Lib.ru

Глава 2.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Согласно современным представлениям выделяют следующие факторы риска спорадического и привычного аборта.

Возраст матери один из основных факторов риска самопроизвольного выкидыша у здоровых женщин. Так, в возрасте 20–30 лет частота его составляет 9–17%, 35–39 лет — 20%, 40–44 лет — 40%, 45 лет — 80%.

Паритет. У женщин с 2 и более беременностями в анамнезе риск выкидыша выше, чем у нерожавших женщин. Причем этот риск не зависит от возраста.

Наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе. Риск самопроизвольного выкидыша возрастает с увеличением числа неудач: у женщин с 1 самопроизвольным выкидышем в анамнезе риск составляет 18–20%, после 2 выкидышей он достигает 30%, после 3 выкидышей — 43%. В то же время, риск выкидыша у женщин, предыдущая беременность которых закончилась успешно, составляет 5%.

Курение. Выкуривание более 10 сигарет в день повышает риск самопроизвольного прерывания в I триместре. Как правило, кариотип абортусов при этом нормальный.

Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в период, предшествующий беременности. Угнетение простагландинов негативно влияет на успешность имплантации. При использовании НПВС в период, предшествующий зачатию, и на ранних этапах беременности частота выкидышей составляет 25% по сравнению с 15% у женщин, не получавших НПВС.

Лихорадка (гипертермия). Повышение температуры тела выше 38°C приводит к возрастанию частоты ранних самопроизвольных выкидышей (возможно, за счет тератогенного, токсического действия и нарушений гемореологии).

Травма, включающая инвазивные методики пренатальной диагностики (при биопсии ворсин хориона, амниоцентезе, кордоцентезе риск составляет 3–5%).

Употребление кофеина. При суточном потреблении более 100 мг кофеина (4–5 чашек кофе) риск ранних выкидышей достоверно повышается, причем данная тенденция сохраняется для плодов с нормальным кариотипом.

Воздействие тератогенов — инфекционных агентов, токсических веществ, лекарственных средств с тератогенным действием.

Дефицит фолиевой кислоты — при концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови менее 2,2 нг/мл (4,9 нмоль/л) достоверно повышается риск самопроизвольного выкидыша с 6 до 12 недель беременности, что связано с большой частотой формирования аномального кариотипа плода.

Гормональные нарушения, тромбофилические состояния являются в большей мере причинами не спорадических, а привычных выкидышей.

Другие факторы (10%): влияние внешней среды, прием некоторых лекарственных препаратов, аномалии плаценты, соматические заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, гематологические заболевания), мужские факторы, дисинхронная фертилизация, коитус, физические упражнения.

Согласно данным **Американского общества предупреждения и лечения заболеваний**, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) не повышают риска самопроизвольных выкидышей. Однако, по данным И.И. Витязевой (1997, 1999), Е.А. Коломниной (2000) показатель угрожающего прерывания беременности при использовании ВРТ остается высоким — 33,9–61,3%. Возможно это связано еще и с тем, что индуцированная беременность часто бывает многоплодной (от 9,4% до 39,7%).

В структуре привычных потерь беременности выделяют **генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, аутоиммунные и инфекционные факторы**. При исключении всех перечисленных причин (25–57%) генез самопроизвольного выкидыша остается неустановленным (идиопатические самопроизвольные аборты). Согласно существующим в настоящее время представлениям, помимо генетических и частично инфекционных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, реализация повреждающего действия других факторов (анатомических, эндокринных, иммунологических, аутоиммунных) состоит в создании неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, что ведет к истощению резервных возможностей хориона и остановке развития (эмбриогенеза). Критическими сроками в I триместре беременности являются 6–8 недель — гибель эмбриона, 10–12 недель — экспульсия плодного яйца.

Генетические факторы в структуре причин невынашивания беременности составляют 3–6%. При спорадическом прерывании беременности в I триместре 50% абортусов имеют хромосомные аномалии. Большинство из них (95%) составляют числовые изменения хромосом — моносомии (потеря одной хромосомы), трисомии (наличие добавочной хромосомы), являющиеся результатом ошибок при мейозе, а также полиплоидии (увеличение на полный гаплоидный набор хромосом), в том числе и вследствие унипарентальной дисомии (оплодотворение яйцеклетки 2 и более сперматозоидами). При спорадических выкидышах наиболее распространенной патологией являются трисомии — 60% всех мутаций (чаще всего по 16-й, 13-й, 18-й, 21-й и 22-й парам хромосом), на втором месте по частоте находится синдром Шерешевского-Тернера (45 XO) — 20%, остальные 15% приходится на долю полиплоидий (особенно триплоидий).

Эндокринные причины невынашивания беременности составляют 8–20%. Наиболее значимыми из них являются недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет.

Среди гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, важное место занимает **гиперандрогения** — патологическое состояние, обу-

словленное изменением секреции и метаболизма андрогенов. Стертые формы гиперандрогении надпочечникового генеза являются ведущим фактором невынашивания у 30% женщин с гиперандрогенией.

Адреногенитальный синдром (АГС) — наследственное заболевание, связанное с нарушением выработки гормонов коры надпочечников вследствие поражения генов, отвечающих за синтез ферментных систем.

Основными андрогенами, продуцируемыми надпочечниками являются ДЭА, ДЭА-С и андростендион. Они являются слабыми андрогенами, но в жировой ткани метаболизируются в андрогены с более высокой активностью — тестостерон и дигидротестостерон. Неклассические, «стертые» формы АГС начинают проявляться в зрелом возрасте и напоминают синдром поликистозных яичников, но эти состояния необходимо дифференцировать, так как тактика ведения женщин различна. Механизм прерывания беременности при стертых формах адреногенитального синдрома обусловлен нарушением процессов метаболизма гормонов, наличием ановуляции и неполноценной лютеиновой фазой менструального цикла. Чаще всего у пациенток с привычной потерей беременности с надпочечниковой формой гиперандрогении отмечались повышенные уровни 17-ОП, 17-КС и ДЭА, что свидетельствует о нарушении стероидогенеза по типу поздно возникающего адреногенитального синдрома с дефицитом 21-гидроксилазы. **Гиперандрогения яичникового генеза** — синдром поликистозных яичников (СПКЯ) выявляется только у 12,1% женщин с ППБ (Сидельникова В.М., 2002).

Инфекционные причины. Роль инфекционного фактора как причины потери беременности в настоящее время не вызывает сомнений. Известно, что при первичном инфицировании на ранних сроках беременности возможны эмбрио- и фетопатии, несовместимые с жизнью, что приводит к спорадическому прерыванию беременности. Однако вероятность реактивации инфекции в те же сроки с исходом в повторные потери беременности ничтожно мала. Исследования последних лет показали, что у большинства женщин с привычной потерей беременности и наличием хронического эндометрита отмечается превалирование в эндометрии 2–3 и более видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов.

У женщин с привычной потерей беременности вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 73,1% наблюдений и в 86,7% отмечалась персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что может служить основой активации иммунопатологических процессов.

Бактериальная внутриутробная инфекция условно-патогенными микроорганизмами развивается в основном вследствие проникновения **восходящей инфекции** из родовых путей — 82,5%. Также этот путь характерен для микоплазм, хламидий, грибов рода *Candida* и лишь отдельных вирусов, в частности простого герпеса.

Околоплодные воды женщины в поздние сроки беременности обладают антимикробной активностью, однако она выражена слабо и может только задерживать (но не подавлять) рост микроорганизмов. Бактериостатический эффект непродолжи-

телен (от 3 до 12 часов). Плодные оболочки проницаемы для многих условно-патогенных микроорганизмов, поэтому заражение плода может происходить и при целом плодном пузыре. Возбудитель проникает в околоплодные воды, происходит его интенсивное размножение и накопление. Формируется очаг инфекции и плод оказывается в инфицированной среде. Микроорганизмы, распространяясь по оболочкам или между ними, достигают базальной пластины плаценты, вызывая **децидуит**. Хориальная пластина и элементы пупочного канатика инфицируются при контакте с зараженными околоплодными водами, что приводит к развитию **хорионита**. Развиваются плацентарная недостаточность и нарушения кровотока в фетоплацентарной системе. Впоследствии отмечаются нарушения адаптации новорожденных, низкая масса тела, поражения респираторного тракта и внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных (до 78,5%). Возрастает частота анемии, диатеза, инфекционных заболеваний мочевыделительной системы и дыхательных путей на первом году жизни (Стрижачков А.Н. и соавт., 2005). Таким образом, развивается «**синдром инфекции околоплодных вод**», к проявлениям которого относятся признаки внутриутробной инфекции у новорожденного; децидуит, хорионит, васкулиты (преждевременное созревание плаценты); многоводие, маловодие; плацентарная недостаточность (гипоксия, синдром задержки роста плода); невынашивание беременности; преждевременный разрыв плодных оболочек; респираторные расстройства у новорожденного.

К **анатомическим причинам** привычной потери беременности относят:

- врожденные аномалии развития матки (полное удвоение матки, двурогая, седловидная, однорогая матка, частичная или полная внутриматочная перегородка);
- приобретенные анатомические дефекты: внутриматочные синехии (синдром Ашермана); подслизистая миома матки;
- истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН).

В структуре невынашивания во II триместре беременности на долю ИЦН приходится 40%, а в III триместре ИЦН встречается в каждом третьем наблюдении преждевременных родов. Недостаточность шейки матки вызывается функциональными и структурными изменениями истмического отдела матки, состояние которого определяется циклическими изменениями в организме женщины. Так, в первой фазе двухфазного менструального цикла отмечается повышение тонуса маточной мускулатуры и расширение истмического отдела, а во второй — снижение тонуса матки и сужение ее истмического отдела. Факторами риска ИЦН являются:

- травмы шейки матки в анамнезе (посттравматическая ИЦН);
- инвазивные методы лечения заболеваний шейки матки (конизация, ампутация шейки матки);
- врожденные аномалии развития матки (врожденная ИЦН);
- функциональные нарушения (функциональная ИЦН);
- повышенная нагрузка на шейку матки во время беременности — многоплодие, многоводие, крупный плод.

Различают *органическую и функциональную ИЦН*. Органическая (посттравматическая, вторичная) ИЦН возникает в результате предшествующих выскабливаний полости матки, сопровождавшихся предварительным механическим расширением цервикального канала, а также патологических родов, в том числе с применением влажных родоразрешающих операций, приведших к глубоким разрывам шейки матки. Патогенез функциональной ИЦН изучен недостаточно. Определенную роль в ее развитии играет раздражение α - и торможение β -адренорецепторов. Чувствительность α -адренорецепторов усиливается при гиперэстрогении, а β -адренорецепторов — при повышении концентрации прогестерона. Активация α -адренорецепторов ведет к сокращению шейки матки и расширению перешейка, обратный процесс наблюдается при активации β -адренорецепторов. Следовательно, функциональная ИЦН развивается при эндокринных нарушениях. При гиперандрогении данный вид ИЦН встречается у каждой третьей больной. Кроме того, указанная патология может возникать в результате нарушения пропорционального соотношения между мышечной тканью, содержание которой возрастает до 50% (при норме 15%), что приводит к раннему размягчению шейки матки и изменению реакции структурных элементов на нейрогуморальные раздражители. Врожденная ИЦН часто наблюдается у женщин с генитальным инфантилизмом и пороками развития матки.

Иммунологические причины. Беременность с иммунологических позиций представляет собой аллотрансплантат, имеющий на 50% чужеродные материнскому организму антигены отцовского происхождения. При этом нормальное течение беременности обеспечивается множеством защитных факторов, связанных с особенностями иммунологических реакций материнского организма. К аутоиммунным нарушениям, наиболее часто встречающимся у женщин с привычной потерей беременности, относится наличие в сыворотке антифосфолипидных, анти tireоидных, анти нуклеарных аутоантител.

К аутоиммунным факторам привычной потери беременности относят наличие **антител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ)**. Аутоиммунный процесс с образованием аутоантител к ХГЧ протекает волнообразно в течение всей беременности:

- первый пик подъема (4–14 недель) может сопровождаться нарушением имплантации (низкое прикрепление плаценты) и плацентации (аномалии формы плаценты);
- второй (20–24 недели) — утолщением и изменениями созревания плаценты по данным УЗИ, а также появлением первых структурных нарушений дифференцировки ворсинчатого дерева;
- третий (30–36 недель) — истончением плаценты, снижением ее массы, формированием ФПН, которая ведет к синдрому задержки роста плода с возможностью его внутриутробной гибели.

При привычной потере беременности наличие анти нуклеарных и анти tireоидных антител указывает на необходимость дальнейшего обследования для выявления

аутоиммунного процесса и верификации диагноза. Общеизвестным аутоиммунным состоянием, которое ведет к гибели эмбриона/плода является антифосфолипидный синдром.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — наиболее частая причина тромбофилических осложнений и связанной с этим привычной потерей беременности. По данным американских авторов, частота АФС в популяции достигает 5%. Среди пациенток с привычной потерей беременности АФС выявляется у 27–42%, причем без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 85–90% женщин. Принимая во внимание место АФС в структуре причин невынашивания беременности и других акушерских осложнений (гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.), а также огромное значение данной патологии как мультидисциплинарной проблемы, выходящей за рамки репродуктивного здоровья человека и вовлекающей специалистов различных направлений медицины, особо актуальным представляется решение вопросов патогенеза АФС. АФС является системным заболеванием и проявляется одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов, вплоть до развития так называемой катастрофической формы АФС, характеризующейся острой мультиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и желудочно-кишечных органов, надпочечниковой недостаточностью и др. (Макацария А.Д. и др., 2010).

К другим **тромбофилическим состояниям** во время беременности, приводящим к привычному невынашиванию, относятся следующие формы генетически обусловленных тромбофилий:

- дефицит антитромбина III;
- мутация фактора V (лейденская мутация);
- дефицит протеина C;
- дефицит витамина S;
- мутация гена протромбина G20210A;
- гипергомоцистеинемия.

Таким образом, привычная потеря беременности является сложной мультифакторной патологией, обуславливающей высокую перинатальную смертность и заболеваемость и требующей индивидуального и тщательного подхода к обследованию, лечению и ведению беременности.

3.1. Диагностика и предгравидарная тактика при генетических причинах

Анамнез:

- наследственные заболевания у членов семьи
- наличие в семье врожденных аномалий
- рождение детей с задержкой умственного развития
- наличие у супружеской пары и родственников бесплодия и/или невынашивания беременности неясного генеза
- наличие неясных случаев перинатальной смертности.

Специальные методы исследования:

- исследование кариотипа родителей, особенно у супружеских пар при рождении ребенка с пороками развития в дополнение к анамнезу невынашивания, а также при привычном невынашивании беременности на ранних сроках;
- цитогенетический анализ абортуса при мертворождении или неонатальной смерти.

Показания к консультации других специалистов

При выявлении у родителей изменений в кариотипе необходима консультация врача-генетика для оценки степени риска рождения ребенка с патологией или, при необходимости, для решения вопроса о донации яйцеклетки или сперматозоидов. Также необходимо проводить предимплантационную диагностику. Данная методика использует генетический зонд, чувствительный в отношении области транслокации. Обычно эмбриону дают дорости до стадии 8 клеток. Затем аспирируются несколько клеток, к которым добавляется зонд. При отсутствии транслокаций у эмбриона выполняют его перенос в полость матки.

Дальнейшее ведение больной

При наличии у супружеской пары патологического кариотипа даже у одного из родителей рекомендуют проводить пренатальную диагностику во время беременности — биопсию ворсин хориона или амниоцентез — ввиду высокого риска нарушений развития у плода.

3.2. Диагностика и предгравидарная тактика при эндокринных причинах

3.2.1. Диагностика и предгравидарная тактика при недостаточности лютеиновой фазы

Факторы риска: позднее менархе, нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея, аменорея, резкая прибавка массы тела, потеря массы тела, бесплодие, привычные выкидыши на ранних сроках).

Гормональное исследование:

- в 1-й фазе менструального цикла (7–8-й день) — определение содержания ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, ДГЭА-сульфата;
- во 2-й фазе менструального цикла (21–22-й день) — определение содержания прогестерона (нормативные уровни прогестерона очень переменчивы, метод следует применять с учетом клиники, уровня других гормонов).

Ультразвуковое исследование:

- в 1-й фазе менструального цикла (5–7-й день) — диагностика патологии эндометрия, поликистозных яичников;
- во 2-й фазе менструального цикла (20–21-й день) — измерение толщины эндометрия (норма 10–11 мм, показатель коррелирует с уровнем прогестерона).

Биопсию эндометрия для верификации НЛФ производят за 2 дня до предполагаемой менструации (на 26-й день при 28-дневном цикле). Подобный метод используют, когда диагноз представляется неясным. Для изучения изменений в эндометрии в так называемом периоде «окна имплантации» биопсию производят на 6-й день после овуляции.

Лечение

При диагностике НЛФ (по графикам ректальной температуры продолжительность второй фазы менструального цикла составляет менее 11 дней, наблюдают ступенчатое повышение температуры, недостаточную секреторную трансформацию эндометрия по данным гистологического исследования, низкий уровень прогестерона в сыворотке крови) необходимо выявить причину этих нарушений.

Если при НЛФ наблюдается гиперпролактинемия, следует провести МРТ головного мозга. Альтернативный метод — рентгенография черепа (область турецкого седла). I этап при гиперпролактинемии — исключение аденомы гипофиза, требующей хирургического лечения. При отсутствии выраженных анатомических изменений гиперпролактинемия расценивается как функциональная, и назначают лечение агонистами допаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин и др.) с целью нормализации уровня пролактина. Начальная доза бромкриптина составляет 1,25 мг/сут в течение 2 недель, при сохранении высокого уровня пролактина дозу увеличивают до 2,5 мг/сут. При высоких показателях уровня пролактина начальная доза составляет 2,5 мг/сут. Для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, каберголин (достинекс) назначают в дозе 0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема (по 1/2 таблетки, например, в понедельник и в

четверг). Повышение недельной дозы следует проводить постепенно — на 0,5 мг с интервалом в 1 месяц до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг в неделю, но может колебаться в диапазоне от 0,25 мг до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией составляет 4,5 мг в неделю. В зависимости от переносимости дозу можно принимать однократно или разделить на 2 и более приемов в неделю. У пациенток с повышенной чувствительностью к допаминергическим препаратам вероятность развития побочных явлений можно уменьшить, начав терапию достинексом в более низкой дозе (по 0,25 мг 1 раз в неделю), с последующим постепенным ее увеличением до достижения терапевтической дозы. Для улучшения переносимости препарата при возникновении выраженных побочных явлений возможно временное снижение дозы с последующим постепенным ее увеличением, например, на 0,25 мг в неделю каждые 2 недели.

При наступлении беременности прием агонистов допаминовых рецепторов прекращают.

При обнаружении гипотиреоза устанавливают характер заболевания щитовидной железы совместно с эндокринологом. Показана терапия левотироксином натрия ежедневно, дозу подбирают индивидуально до нормализации уровня ТТГ. При наступлении беременности лечение левотироксином натрия необходимо продолжить. Вопрос о целесообразности увеличения дозы в I триместре беременности решает акушер-гинеколог совместно с эндокринологом после получения показателей уровня ТТГ и свободного тироксина.

Учитывая патогенез формирования НЛФ у женщин с привычной потерей беременности, наличие у большинства из них хронического эндометрита, особенностей гемодинамики, необходимо начинать подготовку к беременности с лечения хронического эндометрита, восстановления гемодинамики и рецептивности эндометрия. На I этапе подготовки используется антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроорганизмов или широкого спектра. Основу базовой терапии могут составлять комбинации макролидов и нитроимидазолов, защищенные пенициллины с макролидами, цефалоспорины III поколения, комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов, иммуномодулирующая терапия индукторами интерферона (галавит, имунофан). На II этапе проводится комплексная терапия по восстановлению гемодинамики и рецептивности эндометрия. Наряду с метаболической терапией вазоактивными препаратами, большое внимание уделяется гормональной терапии. Для ликвидации гемодинамических нарушений используют вазоактивные препараты (курантил по 25 мг 3 раза в сутки за 1 час до еды со дня окончания менструации до 25–26-го дня цикла, тромбо АСС — 100 мг с 5 до 21-й день цикла или по 1/2 таблетки аспирина). Для улучшения гемодинамики применяют пиявит по 1 капсуле (0,15 г) 3 раза в сутки с 5-го по 26-й день цикла. При тонком эндометрии (менее 9 мм при УЗИ) в середине II фазы менструального цикла назначают циклическую гормональную терапию, используют несколько вариантов: Фемостон® 2/10 с 1-го дня цикла и с 14-го дня к нему добавляют 1 таблетку (10 мг) Дюфастона. Можно использовать любой эстрадиол (прогинова, эстрафем, дивигель)

в I фазу цикла и дидрогестерон (Дюфастон) или микронизированный прогестерон — во II фазу. Циклическая гормональная терапия (или только гестагены во II фазу менструального цикла) проводится 2–3 цикла подряд. На последнем цикле оценивается состояние эндометрия (ультразвуковое исследование и доплерометрия маточных и спиральных артерий) и при необходимости — стимуляция овуляции.

Хронический персистирующий эндометрит нередко приводит к снижению чувствительности рецепторного аппарата эндометрия, что может послужить причиной развития НЛФ даже на фоне нормального синтеза прогестерона яичниками. В ситуации хронического эндометрита, выбирая препарат для гестагенной поддержки, стоит отдать предпочтение дидрогестерону (Дюфастону). **Благодаря особой структуре молекулы дидрогестерон (Дюфастон®) обладает высокой связывающей способностью к рецепторам прогестерона (в 1,5 раза превышающей таковую для прогестерона), поэтому обеспечивает полноценную прогестероновую поддержку даже в условиях сниженной рецепторной функции эндометрия.**

Собственно коррекцию НЛФ осуществляют одним из двух вариантов. Первый — стимуляция овуляции, второй — заместительная терапия препаратами прогестерона.

Первый вариант лечения: стимуляция овуляции кломифена цитратом. Данный метод лечения основан на том, что большинство нарушений лютеиновой фазы закладывается в фолликулярную фазу цикла. Постоянно сниженный уровень прогестерона во 2-й фазе становится следствием нарушенного фолликулогенеза в 1-й фазе цикла. Это нарушение более эффективно может быть скорректировано низкими дозами кломифена цитрата в ранней фолликулярной фазе, чем назначение прогестерона во 2-й фазе цикла. В 1-м цикле доза кломифена цитрата составляет 50 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла. Эффективность контролируют по графикам ректальной температуры, измерению уровня прогестерона во 2-й фазе цикла или при динамическом УЗИ (мониторинг фолликулогенеза). При недостаточном эффекте во 2-м цикле стимуляции овуляции доза кломифена цитрата составляет 100 мг/сут с 5-го по 9-й день цикла. Максимально возможная доза в 3-м цикле составляет 150 мг/сут. Увеличение дозы кломифена цитрата возможно лишь при нормальной переносимости препарата (отсутствии интенсивных болей в низу живота и пояснице и других признаков гиперстимуляции яичников). Второй вариант лечения: заместительная терапия препаратами прогестерона, которые способствуют полноценной секреторной трансформации эндометрия, что дает необходимый эффект у женщин с привычным невынашиванием беременности при сохранной овуляции. Кроме того, в последние годы установлено, что назначение препаратов-аналогов прогестерона оказывает не только гормональное, но и иммуномодулирующее воздействие, подавляя реакции отторжения со стороны иммунокомпетентных клеток в эндометрии. Под влиянием эндогенного прогестерона иммунокомпетентные клетки (CD8+) продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты, снижая синтез простагландинов и возможный абортивный эффект. ПИБФ значительно увеличивает продукцию регуляторных цито-

кинов через Th2 и снижает уровень провоспалительных цитокинов. В частности, подобный эффект описан для дидрогестерона (Дюфастона) в дозе 20 мг/сут. Так, по данным исследований, после терапии дидрогестероном исходно низкая концентрация ПИБФ у женщин с угрожающим абортom значительно повышалась до уровня ПИБФ у здоровых беременных женщин контрольной группы. Исходы беременности у женщин с угрозой прерывания беременности, получавших терапию дидрогестероном, статистически не отличались от соответствующего показателя у здоровых женщин контрольной группы. Необходимость в нормальном содержании прогестерона во время беременности убедительно показана в экспериментах, в которых индуцировалось прерывание беременности введением антипрогестероновых препаратов (Ru-486). Выкидыш предотвращался назначением прогестерона. С целью заместительной терапии используют дидрогестерон (Дюфастон®) в дозе 20 мг/сут внутрь с 14-го по 25-й день менструального цикла или микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200 мг/сут со 2-го дня после овуляции (на следующий день после повышения ректальной температуры) в течение 10 дней. Важной особенностью дидрогестерона (Дюфастона) является тот факт, что препарат в терапевтических дозах (20 мг/сут) не обладает антигонадотропным эффектом, то есть не подавляет предовуляторный пик ЛГ, овуляцию и стероидогенез в яичниках. Благодаря ретростероидной структуре Дюфастон обладает более высокой способностью связываться с прогестероновыми рецепторами, чем натуральный прогестерон, поэтому эффективен в более низких дозах.

При наступлении беременности лечение препаратами прогестерона продолжают. Современные исследования не подтвердили эффективность применения ХГЧ в лечении привычного невынашивания беременности.

3.2.2. Диагностика и предгравидарная тактика при надпочечниковой гиперандрогении (пубертантном и постпубертантном адреногенитальном синдроме)

Анамнез, результаты физикального и специального обследования:

- анамнез: позднее менархе, менструальный цикл несколько удлинен, возможна олигоменорея, самопроизвольное прерывание беременности в I триместре, может быть бесплодие;
- осмотр: акне, гирсутизм, андроидный тип телосложения (широкие плечи, узкий таз), гипертрофия клитора;
- графики ректальной температуры: ановуляторные циклы чередуются с циклами с овуляцией и НЛФ;
- гормональное исследование: высокий уровень 17-ОП, ДГЭА сульфата;
- ультразвуковое исследование: яичники не изменены.

Патогномоничным признаком вне беременности служит увеличение концентрации в плазме крови 17-ОП.

В настоящее время для диагностики скрытой, неклассической формы надпочечниковой гиперандрогении проводят пробу с АКТГ. Для этой пробы применяют синактен депо – синтетический полипептид, обладающий свойствами эндогенного АКТГ, т.е. стимулирующий в надпочечниках начальные фазы синтеза стероидных гормонов из холестерина. Проба с синактеном депо (аналогом АКТГ): подкожно в плечо вводят 1 мл (0,5 мг) синактена депо, предварительно определяют исходное содержание 17-ОП и кортизола в утреннем 9-часовом образце плазмы крови. Контрольный забор плазмы крови производят через 9 часов после инъекции для определения уровня 17-ОП и кортизола. Затем проводят подсчет индекса детерминации (D) по формуле:

$$D=0,052 \times 17\text{-ОП} + 0,005 \times (\text{кортизол: } 17\text{-ОП(исходный)}) - 0,018 \times (\text{кортизол: } 17\text{-ОП (через 9 ч)})$$

Если коэффициент D меньше или равен 0,069, это свидетельствует об отсутствии надпочечниковой гиперандрогении. При коэффициенте D более 0,069 следует считать, что гиперандрогения обусловлена нарушением функции надпочечников.

Основу *лечения* гиперандрогении, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, составляют глюкокортикоиды, которые применяют с целью подавления избыточной секреции андрогенов.

Дальнейшее ведение пациентки

В связи с вирилизующим воздействием андрогенов матери на плод при установленном диагнозе надпочечниковой гиперандрогении лечение дексаметазоном в начальной дозе 0,25 мг назначают до наступления беременности и продолжают в индивидуально подобранной дозе (от 0,5 до 1,0 мг) в течение всей беременности. Так как на ранних стадиях беременности невозможно определить, есть ли мутантный ген у эмбриона, проводят пренатальное лечение всем беременным с гиперандрогенией надпочечникового генеза, чтобы защитить от собственных андрогенов (так как не андрогены матери действуют на ребенка, а мутантный ген, полученный от родителей, и его собственные андрогены) 1 девочку из 8 эмбрионов (тип наследования рецессивный). Дексаметазон в данной ситуации является препаратом выбора, так как только данный глюкокортикоид проникает через плаценту с минимальными потерями. У женщин с привычной потерей беременности, страдающих надпочечниковой гиперандрогенией, отменять лечение нецелесообразно, так как частота выкидышей без терапии составляет 14%. При продолжении лечения — 9%.

Принимая во внимание тот факт, что пациентки с адреногенитальным синдромом могут передать этот ген плоду, необходимо проводить *пренатальную диагностику*: в 17–18 недель беременности назначают исследование крови матери на 17-ОП. При повышенном уровне гормона в крови определяют его концентрацию в амниотической жидкости. Если содержание 17-ОП в амниотической жидкости повышено, диагностируют адреногенитальный синдром у плода. К сожалению, по уровню 17-ОП в околоплодных водах невозможно определить степень тяжести адреногенитального

синдрома (легкая или сольтеряющая тяжелая форма). Вопрос о сохранении беременности в данной ситуации решают родители.

Если отец ребенка — носитель гена аденогенитального синдрома и в семье были случаи рождения детей с этим синдромом, то пациентка даже без надпочечниковой гиперандрогении получает дексаметазон в интересах плода (для предотвращения вирилизации плода женского пола) в дозе 20 мкг/кг массы, максимум 1,5 мг/сут в 2–3 приема после еды. В 17–18 недель после решения вопроса о половой принадлежности плода и экспрессии гена аденогенитального синдрома (по результатам амниоцентеза) лечение продолжают до конца беременности, если плод — девочка с аденогенитальным синдромом. Если плод — мальчик или девочка, не являются носителями гена аденогенитального синдрома, прием дексаметазона отменяют.

При наличии надпочечниковой гиперандрогении у женщины с привычным невынашиванием лечение дексаметазоном проводят в течение всей беременности и отменяют после родов. На 3 сутки после родов дозу дексаметазона постепенно снижают (на 0,125 мг каждые 3 дня) до полной отмены в послеродовом периоде.

3.2.3. Диагностика и предгравидарная тактика при яичниковой гиперандрогении (поликистозные яичники)

Анамнез, результаты физического и специального обследования:

- анамнез: позднее менархе, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (чаще первичной, реже вторичной). Беременности наступают редко, как правило самопроизвольно прерываются в I триместре, между беременностями — длительные периоды бесплодия;
- осмотр: гирсутизм, акне, стрии, высокий индекс массы тела;
- графики ректальной температуры: ановуляторные циклы чередуются с овуляторными и НЛФ;
- гормональное исследование: высокий уровень тестостерона, может быть повышен уровень ФСГ и ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ больше 3;
- ультразвуковое исследование: поликистозные яичники.

Немедикаментозное лечение: снижение массы тела — диетотерапия, физическая нагрузка.

Медикаментозное лечение:

- Орлистат в дозе 120 мг с каждым приемом пищи; продолжительность курса определяют с учетом эффекта и переносимости;
- предварительное снижение уровня тестостерона препаратами (КОК), содержащими ципротерона ацетат (2 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), в течение 3 менструальных циклов;
- отмена КОК, гормональная поддержка второй фазы цикла (терапия гестагенами) — дидрогестерон (Дюфастон®) в дозе 20 мг/сут с 14-го по 25-й день менстру-

ального цикла или микронизированный прогестерон; при отсутствии самостоятельной овуляции переходят к следующему этапу;

- стимуляция овуляции кломифена цитратом в начальной дозе 50 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла с одновременной терапией гестагенами и дексаметазоном (0,5 мг); Важной особенностью дидрогестерона (Дюфастона) является тот факт, что дидрогестерон в терапевтических дозах (20 мг/сут) не обладает антигонадотропным эффектом, то есть не подавляет преовуляторный пик ЛГ, овуляцию и стероидогенез в яичниках;
- при отсутствии беременности дозу кломифена цитрата увеличивают до 100–150 мг/сут с назначением гестагенов во второй фазе цикла и дексаметазона (0,5 мг); установлено, что, хотя дексаметазон снижает только уровень надпочечниковых андрогенов, овуляция и зачатие наступают достоверно чаще при лечении кломифена цитратом и дексаметазоном, чем при использовании только кломифена цитрата;
- проводят 3 цикла стимуляции овуляции, после чего рекомендуют перерыв в течение 3 менструальных циклов с гестагенной поддержкой и решением вопроса об оперативном лечении лапароскопическим доступом (клиновидная резекция яичников, лазерная вапоризация).

Дальнейшее ведение пациентки

Ведение беременности сопровождается гестагенной поддержкой до 16–20-й недели беременности (дидрогестерон в дозе 20 мг/сут перорально или микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут интравагинально), дексаметазон назначают только в I триместре беременности. Обязательно проводят ультразвуковой мониторинг для своевременной коррекции истмико-цервикальной недостаточности и при необходимости ее хирургическое лечение.

3.2.4. Диагностика и предгравидарная тактика при гиперандрогении смешанного генеза

Анамнез, результаты физикального и специального обследования:

- анамнез: позднее менархе, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (чаще первичной, реже вторичной), аменорея, возможны указания на перенесенные травмы, сотрясения мозга. Беременности наступают редко, как правило самопроизвольно прерываются в I триместре, между беременностями — длительные периоды бесплодия;
- физикальное обследование: гирсутизм, акне, стрии, *acantosis nigricans*, высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия;
- графики ректальной температуры: ановуляторные циклы чередуются с циклами с овуляцией и НЛФ;
- гормональное исследование: высокий уровень тестостерона, может быть повышен уровень ФСГ и ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ больше 3, высокий уровень ДГЭА сульфата, 17-ОП, может быть гиперпролактинемия;

- ультразвуковое исследование: увеличенные яичники;
- электроэнцефалография: изменения биоэлектрической активности мозга;
- гиперинсулинемия, нарушение липидного обмена (высокий уровень холестерина, ЛПНП и ЛПОНП), сниженная толерантность к глюкозе или повышенный уровень глюкозы в крови.

Немедикаментозное лечение: снижение массы тела (низкокалорийная диета, физическая активность).

Медикаментозное лечение

Первый этап — при наличии инсулинорезистентности рекомендуют назначение метформина в суточной дозе 1000–1500 мг для повышения чувствительности к инсулину.

Второй этап — при выраженных нарушениях менструального цикла и высоком уровне тестостерона показано применение препаратов с антиандрогенным эффектом, содержащих ципротерона ацетат (2 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг) на 3 мес.

Третий этап — стимуляция овуляции с последующей гестагенной поддержкой и приемом дексаметазона в суточной дозе 0,25–0,5 мг.

При гиперпролактинемии и гипотиреозе проводится соответствующая коррекция в циклах стимуляции овуляции. При наступлении беременности бромкриптин отменяют, а прием левотироксина ацетата продолжают.

При неэффективной стимуляции овуляции необходимо решать вопрос о назначении прямых индукторов овуляции, целесообразности хирургического лечения поликистозных яичников или экстракорпорального оплодотворения.

Дальнейшее ведение пациентки

У женщин с метаболическим синдромом беременность нередко осложняют артериальная гипертензия, гестоз, гиперкоагуляция, в связи с чем обязательно проводить контроль артериального давления, гемостазиограммы с ранних сроков беременности и коррекцию возникающих нарушений гипотензивными препаратами, антиагрегантами и антикоагулянтами. Гестагенные препараты назначают до 16–20-й недели беременности — дидрогестерон (Дюфастон) в дозе 20 мг/сут. В данной группе пациенток важен выбор в пользу полностью метаболически нейтрального гестагена — дидрогестерона. Отличительной особенностью дидрогестерона (Дюфастона) является высокая селективность в отношении прогестероновых рецепторов. Это обуславливает практически полное отсутствие побочных эффектов, связанных с активацией других стероидных рецепторов — рецепторов андрогенов, минералокортикоидов, глюкокортикоидов и эстрогенов. Дюфастон не оказывает влияния на липидный профиль, углеводный, водно-солевой обмен, систему гемостаза, поэтому хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности для женщины и плода.

Все женщины с гиперандрогенией представляют группу риска развития ИЦН. Клинический и ультразвуковой мониторинг состояния шейки матки осуществляют с 16 нед беременности и при необходимости проводится хирургическая коррекция ИЦН.

3.3. Диагностика и предгравидарная подготовка при инфекционных причинах

Выделяют группы риска женщин по развитию урогенитальных инфекций и нарушений микроценоза влагалища с учетом факторов риска.

К факторам риска относят:

- раннее начало половой жизни;
- низкий социально-экономический уровень жизни;
- большое число сексуальных партнеров;
- иммунодефицит (в том числе ВИЧ-инфекция);
- беременность.

Факторами риска во время беременности являются:

- инфекция мочевыводящих путей;
- заболевания шейки матки, выявленные во время беременности;
- эхографические маркеры внутриутробного инфицирования;
- угроза прерывания беременности, не поддающаяся лечению токолитиками;
- острые респираторные вирусные заболевания;
- обострение герпесвирусной инфекции.

При подозрении на инфекционную причину невынашивания беременности следует вне беременности проводить необходимые методы исследований:

- микроскопия мазков из влагалища и канала шейки матки по Граму;
- бактериологическое исследование отделяемого канала шейки матки с количественным определением степени колонизации патогенной и условно-патогенной микрофлорой и содержания лактобактерий;
- выявления гонорейной, хламидийной, трихомонадной инфекций, носительства ВПГ и ЦМВ с помощью ПЦР;
- определение IgG и IgM к ВПГ и ЦМВ в крови;
- исследование иммунного статуса: субпопуляционный анализ Т-клеточного звена иммунитета с определением активированных NK-клеток (CD56/CD56+16/CD56+16+3+);
- оценка интерферонового статуса с изучением индивидуальной чувствительности лимфоцитов к индукторам интерферона;
- исследование концентрации провоспалительных цитокинов в крови и/или отделяемом канала шейки матки — фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ-10, ИЛ-6), фибронектина, инсулиноподобного фактора роста 1 и др.);
- биопсию эндометрия на 7–8-й дни менструального цикла с гистологическим исследованием, ПЦР и бактериологическим исследованием содержимого из полости матки проводят для исключения инфекционной причины невынашивания беременности.

Лечение включает антибактериальную и десенсибилизирующую общеукрепляющую терапию, мероприятия, направленные на повышение иммунологической ре-

активности беременной, нормализацию функции печени, профилактику и лечение осложнений беременности и родов, профилактику внутриутробного инфицирования плода, его гипоксии и гипотрофии.

Антибактериальная терапия проводится с учетом характера возбудителя и его чувствительности к препарату, фармакокинетики применяемых средств, срока беременности в момент лечения и состояния внутриутробного плода. Обязательно назначение эубиотиков, активной иммунотерапии (виферон, плазмаферез), антибактериальную терапию после провокации (местная, очаговая, общая реакция) или во время менструации с учётом чувствительности возбудителя, антимикотики.

При выявлении активной вирусной инфекции необходимо лечение ацикловиrom, фамцикловиrom. В конце лечения восстанавливают нормобиоценоз, подтверждая это бактериологическим исследованием (концентрация лактобактерий должна составлять не менее 10^7 КОЭ/мл). Беременность рекомендуют при нормализации показателей после лечения.

Таблица 1

Лечение урогенитальных инфекций

ХАРАКТЕР ИНФЕКЦИИ	ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ
Бактериальный вагиноз	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептические средства, восстанавливающие кислую среду во влагалище: Вагинорм-С® • Антибиотики: клиндамицин – местно и системно • Синтетические противомикробные препараты: метронидазол • Эубиотики – системно и местно • Иммуномодуляторы: ликолипид, полиоксидоний и др. • Витамины
Урогенитальный кандидоз	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики: натамицин (пимафуцин), нистатин, леворин, амфоглюкамин • Препараты имидазольного ряда, применяются местно: клотримазол (канестен), бифоназол, миконазол (дактарин), эконазол (гино-певарил), изоконазол (гино-травоген) • Препараты тиазольного ряда: флуконазол (дифлюкан), итраконазол (орунгал), тержинан • Комбинированные препараты, применяются местно: полижинакс, пимафуорт, клион Д 100 • Эубиотики – системно и местно • Иммуномодуляторы: ликолипид, полиоксидоний и др. • Витамины
Микоплазмоз	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики: доксициклин, эритромицин, мидекамицин (макропен), азитромицин (сумамед), пefлоксацин – применяются системно; местно – клиндамицин (далацин) • Эубиотики (системно и местно) • Иммуномодуляторы: ликолипид, полиоксидоний и др. • Витамины
Хламидиоз	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики: тетрациклин, доксициклин, мидекамицин (макропен), азитромицин (сумамед), эритромицин, спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид) • Синтетические противомикробные препараты: офлоксацин • Противогрибковые препараты

ХАРАКТЕР ИНФЕКЦИИ	ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ
Герпетическая инфекция	<ul style="list-style-type: none"> • Иммуномодуляторы: ликолипид, полиоксидоний и др. • Эубиотики – системно и местно • Витамины • Гепатопротекторы: эссенциале-форте, карсил, метионин <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Противовирусные препараты: ацикловир, фамцикловир, валацикловир, алпизарин, флакозид и др. • Интерферон и его индукторы: интерлок, полудан, интерферон-альфа-2b (реаферон), циклоферон, ридостин, виферон – свечи • Витамины С, Е • Иммуномодуляторы: ликолипид, полиоксидоний и др.; адаптогены растительного происхождения • Препараты для наружного применения: ацикловир, мегосин, госсипол, оксолиновая мазь, теброфеновая мазь, эпиген интим • Герпетические вакцины

Дальнейшее ведение пациентки

При беременности необходимо наблюдать за состоянием биоценоза влагалища, проводить микробиологический и вирусологический контроль.

Инновационным способом поддержания и нормализации нарушенного микробиоценоза влагалища во время беременности является препарат Вагинорм-С®. За счет создания во влагалище кислой среды Вагинорм-С® подавляет рост и жизнедеятельность условно-патогенных микроорганизмов и потенцирует рост собственной лактофлоры. Вагинорм-С® (ретардная форма L-аскорбиновой кислоты) не имеет ограничений, обусловленных сроком беременности, назначается в режиме 1 вагинальная таблетка (250 мг) на ночь в течение 6 дней, без последующего назначения антибиотиков.

3.4. Диагностика и предгравидарная подготовка при анатомических причинах

При анатомической патологии матки чаще отмечают поздние прерывания беременности и преждевременные роды, однако при имплантации на внутриматочной перегородке или вблизи миоматозного узла возможны и ранние прерывания беременности.

Для ИЦН патогномичным признаком является самопроизвольное прерывание беременности во II триместре или ранние быстрые и малоблезненные преждевременные роды.

При пороках развития матки необходимо обращать внимание на анамнестические указания на патологию мочевыводящих путей (часто сопутствующую врожденным аномалиям матки) и характер становления менструальной функции (указания на гематометру при функционирующем рудиментарном роге матки).

Гистероскопия является золотым стандартом диагностики внутриматочной патологии. При гистероскопии можно осмотреть полость матки, определить характер

внутриматочной патологии и выполнить иссечение синехий, подслизистой миомы, полипов эндометрия. При иссечении внутриматочной перегородки предпочтение отдают гистерорезектоскопии с лапароскопическим контролем, что позволяет контролировать состояние стенок матки.

Прерывание беременности при анатомических аномалиях матки (внутриматочная перегородка, подслизистая миома матки) происходит вследствие недостаточно развитой васкуляризации и рецепции эндометрия, тесных пространственных взаимоотношений в полости матки (например, при деформации полости узлом миомы), часто сопутствующей ИЦН.

При наличии внутриматочной перегородки, подслизистой миомы матки и внутриматочных синехий наиболее эффективно хирургическое лечение путем гистерорезектоскопии. Частота последующих выкидышей у данной группы женщин после лечения составляет 10% по сравнению с 90% до операции. Эффективность введения внутриматочных контрацептивов, высоких доз эстрогенных препаратов, введения катетера Фолея в полость матки после гистерорезектоскопии при иссечении синехий, внутриматочной перегородки не доказана. Рекомендуют планировать беременность не ранее, чем через 3 месяца после операции. Для улучшения роста эндометрия проводят циклическую гормональную терапию в течение 3 менструальных циклов. В течение 3 месяцев в первые 14 дней цикла целесообразен прием препарата, содержащего 2 мг 17-β-эстрадиола, в последующие 14 дней — 2 мг 17-β-эстрадиола и 20 мг дидрогестерона (Фемостон® 2/10 с 1-го дня цикла и с 15-го дня к нему добавляют еще 1 таблетку (10 мг) Дюфастона).

Истмико-цервикальная недостаточность

Анамнестические указания на малоболлезненные быстрые прерывания беременности во II триместре или ранние преждевременные роды. Методы оценки состояния шейки матки вне беременности как правило не дают полноценной информации о вероятности развития ИЦН во время беременности. Подобная оценка возможна только при посттравматической ИЦН, сопровождающейся грубыми нарушениями анатомического строения шейки матки. В этой ситуации проводят ГСГ на 18–20-й день менструального цикла для определения состояния внутреннего зева. Если внутренний зев расширен более чем на 6–8 мм, это расценивают как неблагоприятный прогностический признак.

Вопрос о целесообразности пластики шейки матки решают совместно с хирургом-гинекологом, при этом принимают во внимание особенности анамнеза пациентки (число поздних прерываний беременности, неэффективность терапии другими методами, в том числе зашиванием шейки матки во время беременности), состояние шейки матки, возможности хирургической коррекции в каждом конкретном наблюдении. Наиболее часто пластику шейки матки вне беременности проводят по Ельцову-Стрелкову. Пластика, проведенная вне беременности, не исключает

хирургическую коррекцию шейки матки во время беременности. При выполнении пластики вне беременности родоразрешение возможно только путем операции кесарева сечения, ввиду опасности разрыва шейки матки с переходом на нижний маточный сегмент.

Подготовку к беременности женщин с привычным невынашиванием беременности и ИЦН следует начинать с лечения хронического эндометрита и нормализации микрофлоры влагалища. В связи с тем, что запирающая функция шейки матки нарушена, происходит инфицирование полости матки условно-патогенной микрофлорой и/или другими микроорганизмами (хламидийная, уреаплазменная, микоплазменная инфекции). Проводят индивидуальный подбор антибактериальных препаратов с последующей оценкой эффективности лечения по результатам бактериологического исследования, ПЦР, микроскопии влагалищного содержимого.

3.5. Диагностика и предгравидарная подготовка при антифосфолипидном синдроме

В настоящее время широко распространены критерии диагностики АФС, принятые на 8-м съезде, посвященном антифосфолипидным антителам в Саппоро (Япония) в 1998 г. Они включают клинические и лабораторные критерии.

Клинические критерии АФС:

- сосудистые тромбозы: один или несколько клинических эпизодов венозных, артериальных тромбозов или тромбозов мелких сосудов любой локализации, подтвержденные данными доплерометрии или гистологическим исследованием, причем при гистологическом исследовании тромбоз не должен сопровождаться признаками воспаления сосудистой стенки (васкулитом);
- патология беременности:
- одна и более необъяснимая антенатальная гибель морфологически нормального плода (подтвержденная ультразвуковым или патоморфологическим исследованием) в сроках более 10 недель беременности;
- одни и более преждевременные роды морфологически нормальным плодом до 34 недель беременности в связи с тяжелым течением преэклампсии или выраженной плацентарной недостаточностью;
- три и более необъяснимые самопроизвольные выкидыша до 10 недель беременности после исключения анатомических аномалий, гормональных нарушений у матери, хромосомной патологии родителей.

Лабораторные критерии АФС:

- выявление в крови антикардиолипидных антител иммуноглобулинов класса G (IgG) и/или иммуноглобулинов класса M (IgM) в среднем или высоком титре (повышение как минимум двукратное) с интервалом 6 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа для измерения P2-гликопротеинзависимых антител к кардиолипину (АКЛ);

- определение ВА в плазме (повышение как минимум двукратное) с интервалом минимум 6 недель по методикам, согласно рекомендациям Международного общества тромбоза и гемостаза, включающим следующие этапы:
 - установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время с разведением;
 - невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной плазмой;
 - укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов и исключение других коагулопатий, например наличие ингибитора фактора VIII или гепарина.

Диагноз АФС достоверен при наличии по крайней мере одного клинического и одного лабораторного критерия.

Предположить АФС можно при наличии аутоиммунных заболеваний, привычного невынашивания беременности, при раннем развитии тяжелых форм гестоза, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода в течении предыдущих беременностей, тромбоцитопении неясной этиологии, ложноположительных реакций Вассермана.

К другим клиническим проявлениям АФС относят:

- кожные проявления (сетчатое ливедо, акроцианоз, хронические язвы голеней, фотосенсибилизация, дискоидная сыпь, капилляриты);
- неврологические проявления (мигрень, хорея, эпилепсия);
- эндокардит;
- серозиты (плеврит, перикардит);
- асептический некроз головки бедренной кости;
- нарушения функции почек (протеинурия, цилиндрурия);
- аутоиммунная тромбоцитопения (петехиальная сыпь).

В литературе описаны следующие основные направления медикаментозной терапии больных с АФС:

- кортикостероиды в сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами;
- назначение кортикостероидов совместно с ацетилсалициловой кислотой;
- монотерапия гепарином натрия и низкомолекулярными гепаринами;
- высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов.

Установлено, что терапия антикоагулянтами и антиагрегантами совместно более эффективна, чем монотерапия ацетилсалициловой кислотой — 71 и 42% рождений жизнеспособных детей соответственно. Без проведения терапии рождение жизнеспособных детей наблюдается лишь в 6%. Применение низкомолекулярных гепаринов является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным для профилактики и терапии синдрома потери плода и тромботических осложнений у беременных с АФС. Патогенетическая терапия с применением низкомолекулярного гепарина (фраксипарина) непрерывно в профилактическом режиме с начала первого

триместра на протяжении всего срока гестации и в послеродовом периоде у беременных с АФС позволяет в 98,9% предотвратить потерю плода и тромботические осложнения, значительно снизить частоту преждевременных родов (7,6%), СЗРП (7,6%) и гестозов (19,2%).

По данным А.Д. Макацария и др. (2005) в некоторых наблюдениях пациенты с типичными проявлениями АФС могут быть серонегативны на наличие антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта или обоих тестов, несмотря на то, что имеют место тромботические осложнения (диагноз АФС «сомнителен»). К этим пациентам должен быть особый подход:

- наличие АКА и ВА не является абсолютным условием, и у 20–30% пациентов они могут отсутствовать. Тем не менее, оба указанных теста необходимо выполнять во всех наблюдениях при подозрении на АФС;
- пациенты, у которых не обнаружены АКА IgG, должны быть обследованы на наличие IgM и IgA изотипов АКА;
- у части пациентов с отсутствием АКА могут быть обнаружены антитела к другим фосфолипидам, например к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и др.;
- у пациентов с АФС могут быть ложноположительные серологические тесты на сифилис или положительные тесты на наличие антимитохондриальных антител, даже при отсутствии АКА и ВА;
- во время тромбоза наблюдается временное снижение уровня АКА и отсутствие ВА, обусловленное их «потреблением» в месте тромбообразования и окклюзии сосуда. Этот факт необходимо учитывать при определении уровня АФА. Исследование, проведенное во время или сразу после тромбоза, может дать ложноотрицательный результат;
- при отрицательных АКА, ВА тестах, при отсутствии антител к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, пациенты должны быть обследованы на наличие антител к кофакторам — β 2-гликопротеину I, протромбину, аннексину V, протеину C и др. (IgG, IgM).

«Сомнительная» форма АФС как возможная причина синдрома потери плода является у 42% женщин сотягощенным акушерским анамнезом. При этом у каждой четвертой беременной данная форма АФС сочетается с различными генетическими формами тромбофилии.

Таким образом, сложность и многовекторность этиологии и патогенеза невынашивания беременности определяет необходимость своевременной (до беременности) точной диагностики причины потери беременности, а также поэтапность, в зависимости от выявленной причины, предгравидарной подготовки женщины. Следует отметить, что при таком подходе проводится профилактика не только повторных репродуктивных неудач, но и других, перинатально значимых, осложнений беременности (гестоз, плацентарная недостаточность).

Глава 4.

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА И ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПРИ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Эхографическая оценка структур эмбриона

Визуализация эмбриона и оценка его биометрических параметров копчико-теменной размер–(КТР) в первом триместре. Особое внимание следует обращать на время визуализации эмбриона в полости плодного яйца у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе, учитывая данные, полученные при неосложненной беременности.

Так, в 97,2% наблюдений отмечается визуализация эмбриона при диаметре плодного яйца 14 мм и более, что соответствует 6 неделям беременности при наличии регулярного менструального цикла. У 2,78% пациенток зафиксировано его отсутствие при размере плодного яйца равного 16–20 мм, что является достоверным признаком анэмбрионии («слепое плодное яйцо») во всех наблюдениях (рис. 1).



Рис. 1. Анэмбриония («слепое плодное яйцо»)

У 15,2% женщин с угрожающим прерыванием беременности выявляется отставание КТР эмбриона от ожидаемых значений на 6–10 дней. У каждой четвертой из этих беременных сохраняется отставание КТР эмбриона от гестационного срока не более чем на 7 дней.

**Средний внутренний диаметр (СВД) плодного яйца
при неосложненной беременности**

СВД, мм	Срок беременности	СВД, мм	Срок беременности
6	5 нед и 2 дня	29	8 нед и 2 дня
7	5 нед и 3 дня	30	8 нед и 3 дня
8	5 нед и 4 дня	31	8 нед и 3 дня
9	5 нед и 5 дней	32	8 нед и 4 дня
10	5 нед и 6 дней	33	8 нед и 5 дней
11	6 нед	34	8 нед и 6 дней
12	6 нед и 1 день	35	9 нед
13	6 нед и 2 дня	36	9 нед и 1 день
14	6 нед и 3 дня	37	9 нед и 1 день
15	6 нед и 4 дня	38	9 нед и 2 дня
16	6 нед и 5 дней	39	9 нед и 3 дня
17	6 нед и 5 дней	40	9 нед и 4 дня
18	6 нед и 6 дней	41	9 нед и 4 дня
19	7 нед	42	9 нед и 5 дней
20	7 нед и 1 день	43	9 нед и 6 дней
21	7 нед и 2 дня	44	10 нед
22	7 нед и 3 дня	45	10 нед и 1 день
23	7 нед и 4 дня	46	10 нед и 1 день
24	7 нед и 5 дней	47	10 нед и 2 дня
25	7 нед и 5 дней	48	10 нед и 3 дня
26	7 нед и 6 дней	49	10 нед и 4 дня
27	8 нед	50	10 нед и 5 дней
28	8 нед и 1 день		

При динамическом ультразвуковом контроле и проведении фетометрии отмечается колебание биометрических параметров плода в нормативных пределах для срока. В то же время, у 15,6% пациенток прогрессирующее снижение КТР эмбриона в сочетании с уменьшением объема плодного яйца позволяет диагностировать задержку роста эмбриона, что является клиническим симптомом первичной фетоплацентарной недостаточности. Впоследствии в этих наблюдениях диагностируются различные осложнения гестационного процесса: неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш в I триместре беременности.

Нормальные биометрические параметры КТР эмбриона

Срок беременности	КТР, см	Срок беременности	КТР, см
2 недели	0,3	8 недель, 6 дней	3,5
3 недели, 2 дня	0,4	9 недель	3,6
4 недели, 3 дня	0,5	9 недель, 1 день	3,8
4 недели, 4 дня	0,6	9 недель, 2 дня	3,9
4 недели, 5 дней	0,7	9 недель, 3 дня	4,1
4 недели, 6 дней	0,8	9 недель, 4 дня	4,2
5 недель	0,9	9 недель, 5 дней	4,4
5 недель, 2 дня	1,0	9 недель, 6 дней	4,5

Срок беременности	КТР, см	Срок беременности	КТР, см
5 недель, 3 дня	1,1	10 недель	4,7
5 недель, 5 дней	1,2	10 недель, 1 день	4,9
5 недель, 6 дней	1,3	10 недель, 2 дня	5,1
6 недель, 1 день	1,4	10 недель, 3 дня	5,2
6 недель, 2 дня	1,5	10 недель, 4 дня	5,3
6 недель, 3 дня	1,6	10 недель, 5 дней	5,5
6 недель, 4 дня	1,7	10 недель, 6 дней	5,8
6 недель, 5 дней	1,8	11 недель	6,0
6 недель, 6 дней	1,9	11 недель, 1 день	6,1
7 недель	2,0	11 недель, 2 дня	6,3
7 недель, 1 день	2,1	11 недель, 3 дня	6,5
7 недель, 2 дня	2,2	11 недель, 4 дня	6,7
7 недель, 3 дня	2,3	11 недель, 5 дней	6,9
7 недель, 4 дня	2,4	11 недель, 6 дней	7,1
7 недель, 5 дней	2,5	12 недели	7,3
7 недель, 6 дней	2,6	12 недели, 1 день	7,5
8 недель	2,7	12 недели, 2 дня	7,7
8 недель, 1 день	2,9	12 недели, 3 дня	7,9
8 недель, 2 дня	3,0	12 недели, 4 дня	8,1
8 недель, 3 дня	3,1	12 недели, 5 дней	8,3
8 недель, 4 дня	3,3	12 недели, 6 дней	8,5
8 недель, 5 дней	3,4	13 недель	8,6

Следует отметить, что отставание эмбриометрических параметров (КТР) в два раза чаще диагностируется при угрожающем прерывании беременности, чем при неосложненном течении первого триместра гестации. При этом отчетливо прослеживается тенденция к адекватному приросту эмбриометрических показателей после купирования симптомов угрозы выкидыша. Только в 15,8% наблюдений с ранним отставанием размера эмбриона в дальнейшем в третьем триместре диагностируется синдром задержки роста плода на фоне развившегося гестоза.

Таким образом, значения КТР эмбриона наиболее информативны для прогноза течения и исхода гестационного процесса в *первом* триместре беременности.

Оценка показателей сердечной деятельности эмбриона. В большинстве наблюдений (74,3%) динамика изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) эмбриона соответствует параметрам физиологически протекающей беременности. Так, ЧСС эмбриона постепенно возрастает с 6 недель гестации (107 ± 12 уд/мин) до 9–10 недель (176 ± 11 уд/мин), затем к 12 неделям снижалась до 159 ± 6 уд/мин. Наибольшая частота сердечных сокращений (180 уд/мин) так же как и при неосложненной беременности отмечается в 9 недель гестации (рис. 2).

При КТР эмбриона 14 мм и более (14–26 мм) при отсутствии регистрации сердечной деятельности эмбриона, правомочно утверждать о неразвивающейся беременности.

У каждой пятой беременной с угрожающим прерыванием ЧСС эмбриона не соответствует нормативным значениям. Так, у беременных с частичной отслойкой хориона большого объема и/или с расположением гематомы в области проекции корня пуповины отмечается возрастание ЧСС (тахикардия ЧСС более 170 уд/мин).

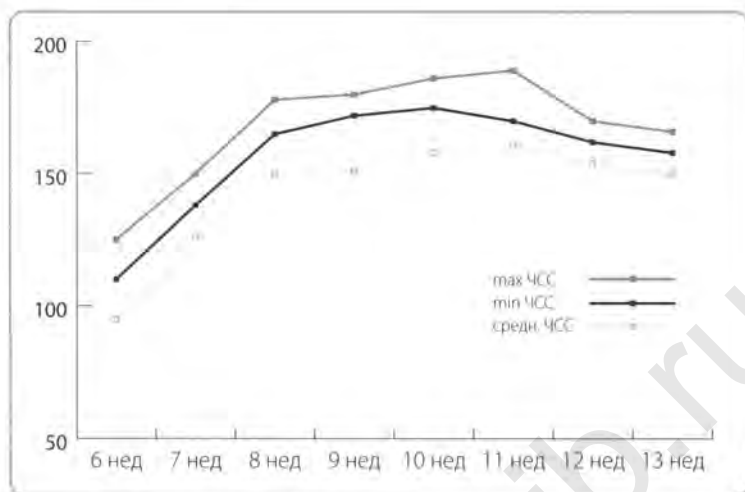


Рис. 2. Значения ЧСС в I триместре неосложненной беременности.

Среди беременных с клинической картиной угрожающего прерывания у 11% эмбрионов также отмечается тахикардия (ЧСС более 170 уд/мин). Из них в 34,8% наблюдениях выявляется нарастание ЧСС эмбриона в пределах 190–210 уд/мин на фоне начавшегося самопроизвольного прерывания беременности. На фоне адекватной терапии у 87,5% эмбрионов происходит нормализация ЧСС до значений, соответствующих сроку гестации. При длительной регистрации тахикардии беременность завершается самопроизвольным выкидышем.

Снижение ЧСС (брадикардия до 90 уд/мин) наблюдается у 3,3% пациенток с клинической картиной угрожающего самопроизвольного выкидыша и диагностированной впоследствии гибелью эмбриона.

Сравнение результатов исследования сердечной деятельности плода в первом триместре с дальнейшим течением и исходом беременности установило, что ЧСС эмбриона имеет прогностическое значение прежде всего для первых 12 недель гестации. Следовательно, брадикардия эмбриона/плода является ультразвуковым признаком, указывающим на возможность патологического исхода гестационного процесса у женщин с привычной потерей беременности с диагностической точностью 91% и специфичностью 87,6%.

Таким образом, при эхографической оценке роста и развития эмбриона у пациенток с привычной потерей беременности нами установлены основные прогностические критерии неблагоприятного течения и исхода беременности.

Эхографические особенности эмбриона при патологическом течении гестационного процесса у пациенток с привычной потерей беременности

Эхографический признак	Частота выявления	Течение беременности	Исход беременности
Отсутствие эмбриона в плодном яйце > 14 мм	2,8%	—	Анэмбриония
Отсутствие сердцебиения при КТР > 16 мм	3,8%	—	Неразвивающаяся беременность (100%*)
Отставание КТР от срока на 6–10 дней	15,2%	Без осложнений 19 (59,4%*)	При прогрессировании отставания КТР: самопроизвольный выкидыш (60%*), неразвивающаяся беременность (40%*)
Отставание КТР от срока > 14 дней	3,3%	Угроза прерывания (57,1%*), КТР > 18 мм	Самопроизвольное прерывание беременности (42,9%*), КТР < 18 мм
Брадикардия	3,3%	Угроза прерывания (100%*)	Самопроизвольное прерывание беременности (100%*)
Тахикардия	18,6%	Субхориальная гематома V > 25 мл (41,0%*) Угроза выкидыша (59,0%*)	Самопроизвольный выкидыш (при выраженной тахикардии на фоне начавшегося выкидыша) (12,5%)

* – процент рассчитан из числа беременных с указанными изменениями сердечной деятельности эмбриона/плода

Оценка ретрохориальной гематомы

Ретрохориальная гематома выявляется у 22,8% пациенток с привычной потерей беременности на сроке до 11 недель беременности. При этом самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель отмечается в анамнезе у 85,4%. У остальных в анамнезе — поздние самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды. В 64,6% наблюдениях при ультразвуковом сканировании выявляется корпоральное расположение гематомы, в 35,4% — супрацервикальное. При этом размер участка отслойки хориона в 66,7% наблюдений составляет не более 20 мл (в среднем $14,7 \pm 2,9$ мл). У остальных 33,3% беременных диагностирован большой (более 20 мл) объем ретрохориальной гематомы в среднем $23,1 \pm 5,8$ мл (рис. 3).

При этом жалобы на мажущие кровянистые выделения из половых путей в течение 1–2 дней предъявляют 31,3% женщин с диагностированной ретрохориальной гематомой. Вместе с тем, 43,8% пациенток отмечают наличие периодически возникающих тянущих болей в низу живота. При этом у всех беременных с указанными жалобами при ультразвуковом исследовании выявляется повышение тонуса матки. В остальных 25,0% наблюдений отмечается сочетание указанных симптомов. Сопоставление клинических признаков с данными ультразвуковой эхографии у женщин при частичной отслойке хориона позволяет выделить следующие особенности течения беременности. Так, симптомы угрожающего выкидыша, проявляющиеся болями в низу живота наиболее характерны для корпорально расположенной гематомы. В свою очередь, супрацервикальная отслойка хориона сопровождалась преимущественно кровянистыми выделениями из половых путей.



Рис. 3. Корпоральное расположение ретрохориальной гематомы объемом 27 мл

Кроме этого, анализ течения и исхода первого триместра беременности выявляет неблагоприятное прогностическое значение выявления корпорального расположения гематомы в отличие от супрацервикального. Так, у 41,7% беременных с выраженными симптомами угрожающего прерывания гематома локализовывалась в области одной из стенок матки. В 6,3% наблюдениях, закончившихся самопроизвольным выкидышем, отслойка хориона находилась в области проекции корня пуповины (прикорневое расположение). В то же время, при супрацервикальной гематоме во всех наблюдениях беременность прогрессирует. Таким образом, корпоральное расположение гематомы является прогностически неблагоприятным фактором в отношении дальнейшего течения беременности. Равным образом, помимо расположения большое значение имеет объем ретрохориальной гематомы. Доказано, что в 6,3% наблюдений, завершившихся самопроизвольным выкидышем, объем гематомы превышал 20 мл и составлял от 27 до 35 мл. Таким образом, при наличии субхориальной гематомы в задачи ультразвукового исследования следует включать оценку места расположения и расчет объема участка отслойки хориона.

Оценка объема плодного яйца и амниотической полости

Объем амниотической полости у 66,2% женщин с угрожающим прерыванием беременности соответствует параметрам, характерным для неосложненного течения беременности. В 33,8% наблюдениях выявляются отклонения от нормы. При этом уменьшение объема плодного яйца и амниотической полости (раннее маловодие) отмечено у 21,8% плодов, а возрастание (многоводие) — у 12%.

**Объем амниотической, хориальной полостей и экзоцелома
в первом триместре неосложненной беременности**

Срок геста- ции (нед)	Объем амниона	Объем плодн. яйца	Объем экзоце- лома	Упя./Вам.	Вам./Упя:
	Вам. (мл)	Упя. (мл)	Узк. (мл)		
6,5	0,61±0,37	5,32±1,77	4,71±1,64	1,25±7,16	0,12±0,07
7	0,82±0,51	5,86±2,67	5,04±2,30	7,15±3,2	0,16±0,08
8	3,25±1,95	11,55±5,86	8,35±4,21	3,8±1,16	0,28±0,07
9	10,05±6,2	24,17±6,40	14,17±3,27	2,27±0,77	0,48±0,14
10	20,49±9,2	40,63±11,02	20,14±7,20	1,98±0,47	0,53±0,12
11	34,93±12,41	58,73±16,31	23,82±7,41	1,73±0,36	0,60±0,13
12	94,8±23,68	119±23,68	10,5±9,30	1,1±0,14	0,75±0,14

Уменьшение объема плодного яйца происходит преимущественно за счет уменьшения объема амниотической полости, при этом уменьшение объема экзоцелома происходит в меньшей степени. Следует отметить, что уменьшение объема плодного яйца и амниотической полости является характерным эхографическим признаком для беременных с невынашиванием.

Во всех наблюдениях уменьшение объема плодного яйца и амниотической полости (раннее маловодие) сопровождается клиническими признаками угрозы прерывания беременности. У 38,3% беременных при наличии только болей в нижних отделах живота происходит изолированное уменьшение объема амниона, которое на фоне спазмолитической терапии возвращается к нормальным значениям. Однако в остальных 61,7% наблюдений при длительно сохраняющейся угрозе прерывания беременности, потребовавшей назначения гормональной терапии, отмечено сочетанное уменьшение объемов плодного яйца и амниона. При повторном трансвагинальном УЗИ через 2–3 недели значения объема амниотической полости в 79,3% наблюдений возвращается к норме, а объем плодного яйца продолжает оставаться сниженным. В связи с этим, в данной группе беременных в 2 раза чаще наблюдается преждевременная облитерация экзоцелома до 11 недель беременности.

Однако при наличии ретрохориальной гематомы без выраженных признаков угрозы прерывания беременности характерным является изолированное уменьшение объема хориальной полости (12,5%). В то же время, несоответствие КТР гестационному сроку в каждом четвертом наблюдении сопровождалось умеренным уменьшением объема амниона и плодного яйца.

Выраженное прогрессирующее уменьшение объема плодного яйца на фоне терапии отмечается у 10,6% пациенток с последующим самопроизвольным прерыванием беременности.

Таким образом, при выраженных клинических проявлениях угрожающего выкидыша наиболее чувствительным эхографическим признаком явилось уменьшение объема плодного яйца, которое является маркером дальнейшего неблагоприятного течения и исхода беременности. Однако при изолированном повышении тонуса мио-

метрия при отсутствии клинических проявлений угрожающего прерывания беременности наблюдалось преимущественно изолированное снижение объема амниотической полости, легко корригируемое назначением спазмолитической терапии.

При выраженном уменьшении объема плодного яйца и амниотической полости, в 12,8% наблюдениях с ранним маловодием в I триместре происходит самопроизвольный выкидыш, в 10,6% — гибель эмбриона. У 76,6% пациенток беременность прогрессирует. В последующем у данных беременных гестационный процесс осложняется: угрозой прерывания во II (36,1%) и III (16,7%) триместрах, преждевременным созреванием плаценты (30,6%), маловодием (19,4%), гестозом (16,7%), фетоплацентарной недостаточностью (22,2%), в том числе СЗРП (19,4%). В 6,4% наблюдений происходят преждевременные роды в сроки 34–37 недель.

Таким образом, прогрессирующее уменьшение объема полостей плодного яйца в 23,4% наблюдений являются ультразвуковыми маркерами самопроизвольного прерывания беременности. В то же время, сохраняющийся малый объем плодного яйца представляет собой прогностический критерий возникновения угрозы выкидыша и преждевременных родов с чувствительностью 77,8% и специфичностью 57,1%.

Раннее многоводие выявляется у 11,1% женщин с привычной потерей беременности. Из них в 66,7% наблюдений отмечается изолированное увеличение объема плодного яйца, у остальных 33,3% плодов возрастал также объем амниотической полости.

В отличие от маловодия эхографические признаки угрожающего прерывания при выявлении возрастания объема плодного яйца и амниона отсутствуют у 83,3% пациенток. Напротив, для беременных этой группы характерными являются жалобы на мажущие кровянистые выделения из половых путей, не сопровождающиеся болевым синдромом. В связи с чем, в каждом 3 наблюдении диагностируется ретрохориальная гематома объемом до 20 мл. При обследовании на генитальные инфекции у 58,3% пациенток выявлена генитальная (уреаплазменная и бактериальная смешанная) инфекция, у 25% — кандидоз.

В 4,2% наблюдений на сроке 8–9 недель при увеличении объема амниотической и хориальной полостей диагностируется неразвивающаяся беременность. При этом отмечается сочетание выраженного многоводия с наличием «грубой» экхопозитивной взвеси в амниотической и хориальной полостях. У женщин выявляется бактериальная или бактериально-вирусная микст-инфекция.

Следует отметить, что во всех остальных наблюдениях содержимое амниона полностью анэхогенное. Вместе с тем, мелкодисперсная сетчатая взвесь в полости экзоцеломы визуализируется у 97,7% беременных как при неосложненной беременности, так и у женщин с ППБ в анамнезе, что не является признаком внутриутробной инфекции.

При динамическом УЗИ-исследовании во II и III триместрах у 41,7% женщин с ранним многоводием отмечается увеличение объема околоплодных вод, что в 80% сочетается с наличием у беременной генитальной инфекции и/или кандидоза.

При этом в 60% наблюдений во II триместре диагностируется утолщение плаценты. Угрожающие преждевременные роды отмечаются у 58,3%, гестоз — у 54,2%, преждевременное созревание плаценты — у 37,5%. Таким образом, раннее многоводие является более благоприятным ультразвуковым признаком в прогнозировании исхода беременности. Однако обращает на себя внимание высокая частота встречаемости при данном осложнении у беременных урогенитальной инфекции, увеличивающей число осложнений при дальнейшем течении беременности и в родах.

4.2. Эхографическая характеристика желточного мешка

При проведении эхографической оценки желточного мешка у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем происходит двухфазный рост желточного мешка с максимальной скоростью с 5-й по 9-ю неделю (0,6 мм/нед) и минимальной на сроке 10–11 недель (0,2 мм/нед), что соответствует неосложненной беременности. После 11 недель обнаружено значительное уменьшение диаметра желточного мешка. При этом максимальный размер желточного мешка $6,2 \pm 0,8$ мм зафиксирован в 10 недель беременности.

По результатам ультразвукового исследования у 66,2% беременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем размеры желточного мешка соответствуют нормативным параметрам. В 2,3% наблюдений (неразвивающаяся беременность) желточный мешок не визуализируется. Эхографические отклонения в размере, форме и структуре желточного мешка выявляются у 31,5% беременных с осложненным акушерским анамнезом. Следует отметить, что у 48,5% пациенток эти изменения встречаются изолированно, у остальных 51,5% они сочетаются с другими отклонениями в развитии структур плодного яйца. Так, увеличение размера желточного мешка более 7 мм в сроки 7–9 нед отмечается у 7,4% беременных. Из них в каждом четвертом наблюдении дополнительно отмечается малый объем амниотической полости или сочетанное уменьшение размеров амниотической и хориальной полостей. В 12,5% наблюдений увеличение размера желточного мешка сопровождалось отставанием КТР от гестационного срока на 2 недели, выраженным маловодием, что приводит к самопроизвольному прерыванию беременности на сроке 7–8 нед.

Следует отметить, что сочетанное выявление нескольких неблагоприятных ультразвуковых маркеров значительно повышает риск неразвивающейся беременности. Так, например визуализация увеличенного желточного мешка с эхопозитивным содержимым, многоводия и частичной корпоральной отслойкой хориона сопровождаются ранними потерями беременности до 10 недель гестации.

В дальнейшем течение беременности у пациенток с большим размером желточного мешка осложняется угрозой прерывания в 37,5%, преждевременным созреванием плаценты — в 43,8%, гестозом — в 31,3% наблюдений.

Уменьшение диаметра желточного мешка менее 2 мм регистрируется у 2,3% беременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем. Уменьшение объема жел-

точного мешка выявляется значительно реже, чем увеличение, однако данный признак является прогностически более неблагоприятным. Возможно, плохой прогноз обусловлен значительным нарушением трофики эмбриона при уменьшении желточного мешка, или, что более вероятно, эмбриональное становление данной структуры тесно связано с генетическими особенностями эмбриона. При этом неблагоприятный исход (неразвивающаяся беременность) может быть объяснен патологией всего плодного яйца.

Неправильная форма (овальная) желточного мешка выявляется у 2,8% пациенток с невынашиванием. Утолщенная стенка желточного мешка обнаружена у 5,1% плодов на сроке 6–8 недель. Данный эхографический признак чаще регистрируется у беременных с угрожающим выкидышем. При выявлении на сроке 8–9 недель утолщения стенки желточного мешка и повышении ее эхогенности в 10% в дальнейшем диагностируется неразвивающаяся беременность.

Преждевременная редукция желточного мешка отмечается в 3,2% наблюдений, при регистрации преждевременная облитерация экзоцелома. В свою очередь, задержка редукции диагностируется крайне редко — в 0,5% наблюдений. Влияние данных изменений желточного мешка на течение и исход беременности при динамическом наблюдении не установлено.

Таким образом, при осложненном течении беременности морфологические изменения желточного мешка всегда сочетаются с аномальным развитием других структур плодного яйца.

4.3. Эхографическая оценка хориона

При ультразвуковом исследовании в первом триместре у 21,8% женщин с отягощенным акушерским анамнезом выявляются эхографические особенности хориона, в основном касающиеся его структуры.

Так, в 7% наблюдений визуализируется хорион неоднородной эхогенности с эхонегативными включениями небольших размеров. У 40% беременных отмечено табакокурение, у 60% при тщательном клиническом и лабораторном обследовании выявлены генитальные инфекции. У остальных 14,8% беременных эхографические особенности хориона заключаются в повышении эхогенности хориальной ткани. При этом его толщина на всем протяжении исследования достоверно не отличается от параметров, характерных для неосложненной беременности. Обследование на генитальные инфекции в 53,3% наблюдений выявляет наличие бактериальной микст-инфекции.

Уменьшение толщины хориона при ультразвуковом обследовании в первом триместре гестации диагностируется крайне редко (0,5%) и как правило сочетается с выраженными признаками угрожающего прерывания беременности и раннего токсикоза. При адекватной терапии (с обязательным включением гестагенов) при повторном трансвагинальном УЗИ отмечается нормализация толщины хориона, а в дальнейшем — пролонгирование беременности до доношенного срока.

Существенное увеличение толщины хориона до 15 мм и неровный контур его плодовой поверхности зарегистрированы в 9 и 10 нед беременности у 8% пациенток с ретрохориальной гематомой, увеличением желточного мешка и ранним маловодием. При обследовании выявлена уреаплазменная инфекция и повышение коагуляционных свойств крови.

При неразвивающейся беременности в 33,3% наблюдений в хорионе вблизи материнской поверхности визуализируются анэхогенные включения с четким неровным контуром.

Следует отметить, что у всех без исключения беременных с эхографически измененным хорионом параллельно регистрируются изменения других экстраэмбриональных образований. Таким образом, эхографические особенности хориона как правило сочетаются с другими изменениями плодного яйца и самостоятельно прогностического значения не имеют.

С учетом изложенного можно выделить следующие эхографические **маркеры неблагоприятного течения и исхода беременности** у женщин с ППБ:

- отставание КТР эмбриона на 2 недели и более при ультразвуковом исследовании в сроки до 9 недель гестации;
- брадикардия до 90 уд/мин и менее в сроки до 8–12 недель гестации;
- корпоральное или прикорневое (вблизи стебля тела эмбриона) расположение отслойки хориона с образованием ретрохориальной гематомы объемом более 25 мл;
- тахикардия более 200 уд/мин на фоне клинических проявлений начавшегося самопроизвольного выкидыша;
- выраженное прогрессирующее снижение объема плодного яйца и амниотической полости;
- выраженное многоводие с наличием грубой эхопозитивной взвеси в амниотической полости на фоне генитальной инфекции беременной;
- увеличение диаметра желточного мешка более 7 мм в сроки 7–9 недель;
- уменьшение диаметра желточного мешка менее 2,5 мм в сроки 7–9 недель.

Вероятность самопроизвольного выкидыша и формирования плацентарной недостаточности выше при одновременном выявлении 2 и более эхографических маркеров.

Глава 5.

ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО И ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Кровоток в *межворсинчатом пространстве* регистрируется с помощью цветового доплеровского картирования, начиная с 6 недель беременности, у всех пациенток независимо от особенностей анамнеза и течения беременности. При этом спектр кровотока во всех наблюдениях характеризуется артериальной и венозной формами волн, что соответствует параметрам при неосложненной беременности. Анализ результатов доплерометрического исследования межворсинчатого кровотока выявляет у 38,5% пациенток с клинической картиной угрожающего прерывания беременности гемодинамические нарушения. У остальных женщин, несмотря на наличие симптомов угрожающего выкидыша, результаты доплерометрического исследования не отличаются от таковых при неосложненной беременности.

При неразвивающейся беременности в 13,9% на сроке 7–11 недель зарегистрировано отсутствие артериального типа кровотока, а в 3,1% наблюдениях — полное отсутствие циркуляции крови в межворсинчатом пространстве.

Таблица 6

Варианты изменений межворсинчатого кровотока у беременных с ППБ

Осложнения беременности	Характеристика межворсинчатого кровотока
Неразвивающаяся беременность	Регистрация только венозного спектра кровотока (13,9%)*
	Отсутствие кровотока (3,1%)*
Анэмбриония	Снижение ПИ и ИР (9,2%)*
Субхориальная гематома	
до 20 мл	Снижение ПИ и ИР (76,7%)**
более 20 мл	Повышение ПИ и ИР (23,3%)**

* — процент рассчитан из числа беременных с нарушениями межворсинчатого кровотока

** — процент рассчитан из числа беременных с ретрохориальной гематомой

При наличии ретрохориальной гематомы значительно страдают процессы становления кровообращения в системе мать – плацента – плод, что определяет возможность самопроизвольного прерывания беременности, а также развития первичной плацентарной недостаточности. При доплерометрическом исследовании кровотока в межворсинчатом пространстве при ретрохориальной гематоме у 62,5% пациенток диагностируются изменения показателей кровотока. При этом для 76,7% беременных с небольшим объемом гематомы (не более 20 мл) характерным является снижение индексов сосудистого сопротивления (в сроки 8–13 недель $ИР=0,36\pm 0,03$,

ПИ=0,49±0,06). В то время как в 23,3% наблюдений при больших объемах ретрохориальной гематомы (более 25 мл), регистрировалось увеличение пульсационного индекса и индекса резистентности кровотока в межворсинчатом пространстве (в сроки 8–13 недель ИР=0,51±0,06, ПИ=0,72±0,06).

Динамическое обследование пациенток с данным осложнением выявило, что по мере организации гематомы в 85,4% наблюдений с благоприятным исходом беременности в среднем к 14 неделям беременности происходит нормализация межворсинчатого кровотока. Тогда как у 14,6% женщин с большими по объему ретрохориальными гематомами (25–35 мл) и повышением индексов сосудистого сопротивления в межворсинчатом пространстве исход гестационного процесса является неблагоприятным — беременности заканчиваются самопроизвольными выкидышами.

При отсутствии клинических проявлений угрожающего выкидыша, показатели межворсинчатого кровотока изменяются в соответствии с гестационным сроком аналогично таковым у беременных с неосложненным течением гестационного процесса. При этом ни в одном наблюдении не зарегистрировано самопроизвольного прерывания беременности.

Таким образом, самопроизвольное прерывание беременности, осложненное субхориальной гематомой, изменяет гемодинамику в межворсинчатом пространстве. При этом последующая нормализация межворсинчатого кровотока является прогностическим критерием положительного исхода беременности, тогда как отсутствие улучшений увеличивает риск самопроизвольного прерывания беременности.

Допплерометрическое исследование кровотока в маточных и спиральных артериях установило определенные закономерности гемодинамических изменений при привычной потере беременности.

Результаты доплерометрического исследования в 2,8% наблюдений с анэмбрионией зафиксировали снижение сосудистого сопротивления в спиральных артериях, подобно межворсинчатому кровотоку. При этом показатели ПИ и ИР в маточных артериях соответствуют нормативным значениям. Вместе с тем, при неразвивающейся беременности кровотоки в спиральных и маточных артериях не изменяются.

Допплерометрическое исследование сосудистого сопротивления в спиральных артериях, проведенное у беременных с ретрохориальной гематомой, показало во всех наблюдениях повышение сосудистого сопротивления. При оценке кровотока в маточных артериях отмечается повышение сосудистого сопротивления (ПИ≥0,67) в области проекции ретрохориальной гематомы (ипсилатеральных). Выявляется четкая взаимозависимость между объемом гематомы и степенью нарушения кровотока. У 6,7% беременных с большими по объему ретрохориальными гематомами объемом 30 и 40 мл, расположенными в теле матки, нами зарегистрировано полное отсутствие диастолического компонента в спиральных артериях на стороне расположения гематомы (рис. 4). Указанные изменения свидетельствуют о вторичности вовлечения спиральных артерий (внешняя компрессия стенок сосудов за счет повышения внутриматочного давления при наличии ретрохориальной гематомы большого объема).

При дальнейшем динамическом наблюдении за данными беременными у обеих отмечался неблагоприятный исход — самопроизвольное ее прерывание в сроки 10 и 11 недель соответственно, несмотря на проводимую терапию.

В 14,6% наблюдений, закончившихся самопроизвольным выкидышем, интенсивность перфузии спиральных артерий прогрессивно снижалась, о чем свидетельствует повышение значений индексов сосудистой резистентности. Таким образом, отсутствие нормализации кровотока в спиральных артериях при ретрохориальных гематомах является фактором риска самопроизвольного прерывания беременности.

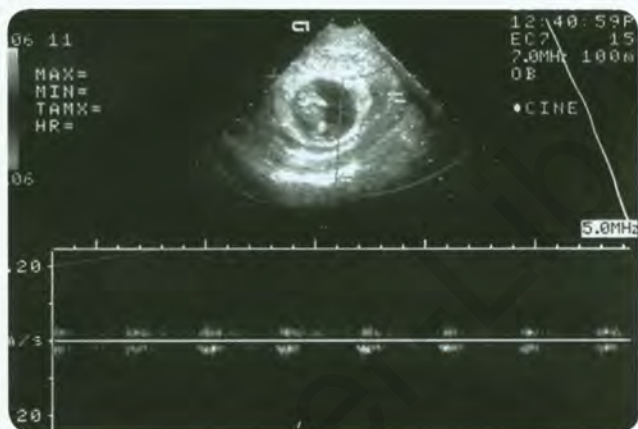


Рис. 4. Отсутствие диастолического компонента кровотока в спиральных артериях у беременных с большими по объему корпоральными ретрохориальными гематомами

При импульсной доплерографии в наблюдениях с благоприятным исходом беременности установлено наличие артериального и венозного спектра кровотока в сосудах желточного мешка. При этом, показатели артериального кровотока также отличались постоянно низкой максимальной систолической ($1,6 \pm 0,3$ см/с) и средней ($1,0 \pm 0,1$ см/с) скоростями кровотока. Равным образом не изменялись величины ПИ ($0,78 \pm 0,3$) и ИР ($0,40 \pm 0,2$) по сравнению с неосложненным течением гестационного процесса.

В ходе регистрации кровотока в желточном протоке у пациенток с благоприятным исходом беременности средние значения ПИ и ИР составили $1,1 \pm 0,5$ и $0,52 \pm 0,2$, что достоверно не отличалось от таковых при неосложненной беременности.

Однако при неразвивающейся беременности в 41,2% наблюдений не удается зарегистрировать кровоток в стенке желточного мешка и желточного протока. У 58,8% женщин с неразвивающейся беременностью регистрируется только венозный спектр кровотока в сосудах желточного мешка. При обследовании женщин,

у которых беременность закончилась самопроизвольным выкидышем у 69,2% — был зарегистрирован только венозный кровоток в сосудах желточного мешка и кровотока в желточном протоке, а артериальный кровоток в сосудах желточного мешка не регистрировался.

В 15,4% наблюдений визуализируется венозный спектр кровотока, параллельно с которым было отмечено повышение сосудистой резистентности в артериальных сосудах желточного мешка (ПИ $(1,05 \pm 0,09)$ и ИР $(0,62 \pm 0,08)$) и желточного протока (ПИ $(1,34 \pm 0,12)$ и ИР $(0,68 \pm 0,14)$). При этом обращала на себя внимание повышенная экзогенность стенок данной структуры в сочетании с большим количеством цветовых сигналов в области межворсинчатого пространства. В то же время, гемодинамика в желточном мешке у 15,4% пациенток с привычной потерей беременности не зависимо от течения и исхода беременности соответствовала характеру кровотока при неосложненной беременности.

Таким образом, аномальная васкуляризация желточного мешка характерна для неразвивающейся беременности и беременности, закончившейся самопроизвольным выкидышем. Во всех остальных наблюдениях (наличие клинической картины угрожающего выкидыша при благоприятном исходе беременности) характер кровотока не изменяется и соответствует таковому при неосложненной беременности.

Результаты доплерометрического исследования при угрожающем прерывании беременности показали, что первые цветовые сигналы кровотока в аорте и артерии пуповины плода начинают отчетливо регистрироваться с 7 недель беременности.

Спектр кровотока до 10 недель представлен только систолическим компонентом. Позднее начинает визуализироваться незначительный ток крови в фазу диастолы. Непрерывный кровоток в артерии пуповины к 12 неделям беременности отмечается у 17,1% плодов. В 13 недель частота регистрации диастолического компонента возрастает до 81,9%. После 14 недель при импульсной доплерографии у всех плодов выявляется постоянный диастолический кровоток в артерии пуповины.

Количественная оценка кровотока в артерии пуповины позволяет установить, что значения ПИ на протяжении I триместра беременности имеют выраженную тенденцию к снижению и в 95,7% соответствуют данным, полученным при неосложненном течении гестационного процесса.

Вместе с тем, у 4,3% плодов на сроке 10–11 недель зарегистрированы высокие значения пульсационного индекса (ПИ $= 3,53 \pm 0,16$). Причем данные нарушения сочетаются с наличием корпорально расположенной субхориальной гематомы объемом более 20 мл, а также повышенной сосудистой резистентностью в маточных артериях и венозном протоке плода. Появление постоянного диастолического кровотока у данных плодов происходит в 16 недель беременности. В дальнейшем на фоне проведения комплексной патогенетической терапии отмечается нормализация всех сосудистых нарушений к 18–20 неделям гестации и успешное прогрессирование и вынашивание беременности до доношенного срока.

Следует отметить, что значения ПИ в артерии пуповины у пациенток с неразвивающейся беременностью также выше ($PI=3,87\pm 0,21$), чем при неосложненной беременности. Однако в аорте плода не отмечаются изменения параметров кровотока.

Итак, при неблагоприятном исходе беременности отмечается повышение показателей сосудистого сопротивления в артерии пуповины плода и не диагностируются изменения аортального кровотока.

При исследовании кровотока в *вене пуповины* в первом триместре беременности при угрожающем прерывании беременности регистрировались пульсирующий и постоянный типы кривых скоростей кровотока, как и при неосложненной беременности. Двухфазные пульсации отмечались у 70,8% плодов преимущественно до 10 недель гестации. Тогда как после этого срока в большинстве наблюдений (88,6%), спектр кровотока в вене пуповины имеет вид ровной полосы с характерным специфическим «дующим» акустическим сигналом. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении интенсивности кровотока в вене пуповины в I триместре гестации. Вместе с тем, за период наблюдения ни у одного из этих плодов не отмечено трехфазных пульсаций и реверсных значений кровотока в исследуемом сосуде.

При клинических проявлениях угрожающего прерывания беременности у 11,4% беременных кровотоки в вене пуповины сохраняет пульсирующий характер. Однако при этом отмечается достоверное возрастание скорости кровотока, наряду с уменьшением индекса пульсаций. В 66,7% наблюдений в дальнейшем беременность заканчивалась самопроизвольным выкидышем в 10–13 недель.

Таким образом, кровоток в вене пуповины плода при невынашивании беременности в большинстве наблюдений (88,6%) полностью соответствует показателям контрольной группы. Однако сохранение пульсирующего спектра кровотока при наличии клинических проявлений угрожающего прерывания беременности в 66,7% наблюдениях является неблагоприятным прогностическим признаком.

У 52,4% пациенток с угрожающим прерыванием беременности результаты доплерометрического исследования кровотока в *венозном протоке* в первом триместре соответствуют данным при неосложненном течении гестации. Как и при неосложненной беременности развитие сосудистой сети плаценты и емкости артериального русла плода сопровождалось снижением показателей сосудистого сопротивления в венозном протоке. При этом достоверные изменения значений систола-атриального отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности отмечены с начала II триместра беременности. В дальнейшем, вплоть до 34 недель беременности происходит постепенное снижение значений углонезависимых индексов. Однако с 38 недель отмечено увеличение показателей сосудистой резистентности за счет уменьшения скоростей кровотока в фазу желудочковой систолы (S) и ранней желудочковой диастолы (D).

Анализ показателей кровотока в венозном протоке плодов установил снижение по отношению к показателям при неосложненной беременности (в среднем на 37,8%) всех трех компонентов — максимальной систолической, диастолической скоростей,

а также скорости кровотока в фазу предсердного сокращения. Следует отметить, что параллельное снижение всех скоростных величин явилось характерным признаком для женщин с клиническими проявлениями угрожающего прерывания в 9–14 недель гестации. Тогда как, во II триместре беременности до 20 недель изменения кровотока на фоне угрожающего прерывания в 18,6% наблюдений происходили за счет уменьшения минимальной скорости в фазу систолы предсердий (А), при нормальных или повышенных значениях максимальных скоростей в желудочковую систолу (S) и раннюю желудочковую диастолу (D).

При угрожающем выкидыше независимо от срока беременности в венозном протоке снижалась величина средневременной скорости кровотока (Tmax). В I триместре это происходило за счет уменьшения значений всех скоростей, а во второй половине беременности за счет снижения скорости кровотока в течении предсердного сокращения (А). При этом ни в одном наблюдении не выявлено нулевых или реверсных значений показателя А. Установленные изменения скоростей кровотока при угрожающем выкидыше сопровождались достоверным увеличением всех уголнезависимых индексов. Так, численные значения соотношения S/A возрастали в среднем на 32,8%, ПИВ — на 29,9% и ИВП — на 14,7% ($p < 0,05$). При этом наиболее заметно изменялся ПИВ.

Сопоставление показателей доплерометрического исследования в венозном протоке и артериальных сосудах плода до 20 недель беременности, в 87,0% наблюдений выявило снижение скоростей венозного кровотока при неизменных индексах сосудистого сопротивления в артериях пуповины и маточных артериях беременной. Вместе с тем, у 9,0% беременных на сроке 12–13 недель уменьшение кровотока в венозном протоке плода сочеталось с повышением пульсационного индекса в артерии пуповины.

В 10,0% наблюдений с выявленными изолированными нарушениями в ранние сроки произошел самопроизвольный выкидыш. В 13,0% была диагностирована неразвивающаяся беременность. У 44,4% беременных с выявленными сочетанными нарушениями кровотока в венозном протоке и артерии пуповины плода в 9–11 недель беременности в среднем через 10,8 дней была диагностирована неразвивающаяся беременность, у 50,0% беременных с выявленными нарушениями в венозном протоке и маточных артериях — произошел самопроизвольный выкидыш.

По мере купирования симптомов угрожающего выкидыша у 91,6% беременных на сроках 18–20 недель отмечена постепенная нормализация показателей кровотока в венозном протоке плода. При этом максимальная систолическая и максимальная диастолическая скорости кровотока достигали величин, характерных для неосложненного течения беременности.

В свою очередь, на фоне нормализации скоростей кровотока наблюдалось снижение индексов сосудистого сопротивления. Так, численные значения соотношения S/A максимально уменьшались до 1,64; ИВП-0,39; ПИВ-0,43.

Таким образом, прогностически неблагоприятными в отношении исходов первого триместра беременности следует считать выявление сочетанных нарушений

кровотока в венозном протоке, артерии пуповины и маточных артериях. Причем для самопроизвольного выкидыша более характерными являются сочетанные нарушения в венозном протоке и маточных артериях, что свидетельствует о неадекватной плацентации у беременных с ППБ. При неразвивающейся беременности мы отмечаем сочетанные нарушения кровотока в венозном протоке и артерии пуповины, что может быть обусловлено патологией самого плодного яйца или отклонениями в нормальном развитии эмбриона.

Четкая взаимосвязь неблагоприятных исходов беременности в первом триместре с выявленными нарушениями кровотока в различных сосудистых звеньях системы мать – плацента – плод, сосудистой сети провизорных органов, артериальной и венозной гемодинамики плода позволяет трактовать некоторые из них как **прогностически неблагоприятные признаки**, что позволяет скорректировать терапию и тактику ведения беременной. К таким признакам **при неразвивающейся беременности** следует отнести:

- отсутствие артериального кровотока, невозможность регистрации циркуляции крови в межворсинчатом пространстве;
- отсутствие регистрации или регистрация только венозного типа кровотока в сосудах желточного мешка и желточного протока;
- повышение ПИ в артерии пуповины более 4,0;
- сочетанные нарушения кровотока в венозном протоке и артерии пуповины плода.

Для самопроизвольного прерывания беременности прогностически неблагоприятными являются:

- наличие ретрохориальной гематомы большого (более 20 мл) объема и повышение сосудистого сопротивления в межворсинчатом пространстве и спиральных артериях;
- повышение сосудистого сопротивления в артериях желточного мешка и желточного протока;
- сохранение пульсирующего спектра кровотока в вене пуповины.

Таким образом, на основании комплексной оценки состояния фетоплацентарной системы, эмбриона и плода у женщин с привычной потерей беременности нами выявлены особенности патогенеза плацентарной недостаточности при данной патологии. К ним следует отнести:

- ранние признаки задержки роста эмбриона;
- нарушение сердечной деятельности эмбриона;
- изменения структуры провизорных органов и трофики эмбриона;
- недостаточные гестационные изменения в спиральных артериях;
- патология амниона;
- нарушение сопряженности становления маточно-плацентарного кровотока, кровотока в сосудах желточного мешка и плодово-плацентарной гемодинамики.

6.1. Тактика ведения беременных с самопроизвольным выкидышем

Ведение беременных с угрозой прерывания беременности независимо от того, спорадический это выкидыш или привычный, определяется точностью клинической классификации.

В зависимости от клинической симптоматики различают *угрожающий самопроизвольный аборт, начавшийся аборт, аборт в ходу (неполный или полный), неразвивающуюся беременность, инфицированный аборт*.

Угрожающий аборт проявляется тянущими болями в низу живота и в пояснице, иногда скудными кровянистыми выделениями из половых путей. Тонус матки повышен, шейка матки не укорочена, внутренний зев закрыт, тело матки соответствует сроку беременности. При УЗИ регистрируется сердцебиение плода.

При **начавшемся аборте** боли и кровянистые выделения из влагалища более выражены, цервикальный канал приоткрыт. Необходимо диагностировать следующие акушерские осложнения: отслойку хориона (плаценты) и ее размеры, предлежание или низкое расположение хориона (плаценты), кровотечение из второго рога матки при пороках ее развития, гибель одного плодного яйца при многоплодной беременности.

При **аборте в ходу** определяются регулярные схваткообразные сокращения миометрия, величина матки меньше предполагаемого срока беременности, в более поздние сроки беременности возможно подтекание околоплодных вод. Внутренний и наружный зев открыты, элементы плодного яйца в цервикальном канале или во влагалище. Кровянистые выделения могут быть различной интенсивности, чаще обильные.

Неполный аборт — состояние, сопряженное с задержкой в полости матки элементов плодного яйца. Отсутствие полноценного сокращения матки и смыкания ее полости приводят к продолжающемуся кровотечению, что в некоторых наблюдениях может вести к большой кровопотере и гиповолемическому шоку. Чаще встречается после 12 недель беременности, когда выкидыш начинается с излития околоплодных вод. При бимануальном исследовании матка меньше предполагаемого срока беременности, кровянистые выделения из цервикального канала обильные, при УЗИ в полости матки определяются остатки плодного яйца, во II триместре — остатки плацентарной ткани.

Инфицированный аборт — состояние, сопровождающееся лихорадкой, ознобом, недомоганием, болями в низу живота, кровянистыми или гнойными выделениями из половых путей. При физикальном осмотре обнаруживаются тахикардия, тахипноэ, дефанс мышц передней брюшной стенки, при бимануальном исследовании — болезненная, мягкой консистенции матка, шейка матки расширена. Воспалительный процесс чаще всего вызван золотистым стафилококком, стрептококком, грамотрицательными микроорганизмами, грамположительными кокками. При отсутствии лечения возможна генерализация инфекции в виде сальпингита, локального или разлитого перитонита, септицемии.

Неразвивающаяся беременность (антенатальная гибель плода) — гибель эмбриона или плода в сроках до 20 недель беременности при отсутствии экспульсии элементов плодного яйца из полости матки.

Для уточнения диагноза необходимо провести осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах (при подозрении на новообразования шейки матки производят кольпоскопию и биопсию), осторожное бимануальное исследование, определение уровня хорионического гонадотропина.

В выработке тактики ведения беременности при кровотечении в I триместре беременности решающая роль принадлежит УЗИ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с внематочной беременностью, пузырным заносом, нарушениями менструального цикла (олигоменореей), доброкачественными и злокачественными заболеваниями шейки, тела матки и влагалища.

Таблица 7

Дифференциальная диагностика при угрожающем и начавшемся самопроизвольном выкидыше

Заболевания и состояния	Жалобы	Осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование	Хорионический гонадотропин	УЗИ матки и ее придатков
Угрожающий и начавшийся выкидыш	<i>Кровянистые выделения и тянущие боли в низу живота</i>	Кровянистые выделения из цервикального канала, матка увеличена соответственно сроку беременности, ее тонус повышен	Соответствует сроку беременности или незначительно меньше нормативных значений	В полости матки определяется плодное яйцо, могут быть участки отслойки с образованием гематом

Заболевания и состояния	Жалобы	Осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование	Хорионический гонадотропин	УЗИ матки и ее придатков
Внематочная беременность	Интенсивные боли в низу живота, могут быть коллапс, потливость, головокружение, возможны скудные кровянистые выделения из половых путей. При прогрессирующей трубной беременности боли в низу живота могут быть ноющими и неинтенсивными	Скудные кровянистые выделения из цервикального канала, увеличение матки меньше предполагаемого срока беременности, с одной стороны пальпируется болезненное образование. При наличии жидкости в позадиматочном пространстве задний свод влагалища провисает	Меньше нормы, принятой для данного срока беременности. В ряде случаев в ранние сроки при прогрессирующей внематочной беременности может быть в пределах нормы в данный срок беременности	В полости матки плодное яйцо не определяется. В области придатков матки определяется образование, в некоторых случаях при прогрессирующей беременности возможно визуализация эмбриона и его сердцебиения вне полости матки. Может определяться свободная жидкость в брюшной полости
Пузырный занос	Кровянистые выделения из половых путей, задержка менструации, могут быть тянущие боли в низу живота	Увеличение матки может быть больше предполагаемого срока беременности, матка тугоэластической консистенции, из цервикального канала кровянистые выделения, иногда отторгаются пузырьки — гидрорически измененные ворсины хориона	Превосходит нормативные значения для данного срока беременности	Характерная ультразвуковая картина, в матке определяется измененный хорион, состоящий из пузырьков эмбриона нет
Нарушения менструального цикла	Жалобы на задержку менструации, скудные кровянистые выделения, боли в низу живота (редко бывают интенсивными). Как правило, у пациентки это не первый эпизод подобных нарушений	Матка не увеличена	Тест отрицательный	В полости матки плодное яйцо не определяется. Ультразвуковая картина в области придатков матки может быть различной в зависимости от причины фактора нарушений менструального цикла
Заболевания шейки матки	Кровянистые выделения часто возникают контактно, после осмотра, полового акта, нет задержки менструации	Матка не увеличена. При осмотре шейки матки в зеркалах и кольпоскопии определяется патология шейки матки	Тест отрицательный	В полости матки плодное яйцо не определяется. Придатки матки могут быть нормальных размеров и структуры
Заболевания тела матки (опухоли, субмукозная миома матки)	Кровянистые выделения могут быть обильными, нет задержки менструации	Размеры тела матки могут быть увеличены, матка плотной консистенции, иногда ее поверхность неровная, бугристая	Тест отрицательный	В полости матки плодное яйцо не определяется. Удаётся обнаружить патологию эндометрия или узлы миомы

Лечение

Цель терапии — расслабление матки, остановка кровотечения и сохранение беременности при наличии в матке жизнеспособного эмбриона или плода.

Согласно рекомендациям, принятым в нашей стране, угрожающий выкидыш — показание к госпитализации в стационар.

При угрожающем выкидыше назначают постельный режим (физический и сексуальный покой), гестагены (дидрогестерон, микронизированный прогестерон), спазмолитические препараты (дротаверина гидрохлорид, ректальные свечи с папаверина гидрохлоридом, препараты магния), растительные седативные лекарственные средства (отвар пустырника, валерианы).

Лекарственная терапия:

- гестагены: при кровянистых выделениях из половых путей следует отдать предпочтение дидрогестерону (Дюфастону), так как это единственный гестаген, разрешенный для перорального применения во время беременности. При угрожающем и начавшемся выкидыше Дюфастон® назначается в дозе 40 мг (4 таблетки) одномоментно, затем по 10 мг каждые 8 часов до полного исчезновения симптомов;
- препарат фолиевой кислоты назначают по 0,4 мг/сут ежедневно до 16 недель беременности;
- дротаверина гидрохлорид применяют при выраженных болевых ощущениях по 40 мг (2 мл) в/м 2–3 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием от 3 до 6 таблеток в сутки (40 мг в 1 таблетке);
- свечи с папаверина гидрохлоридом — ректально по 20–40 мг 2 раза в сутки;
- препараты магния (в 1 таблетке: магния лактат 470 мг + пиридоксина гидрохлорид 5 мг), обладающие спазмолитической и седативной активностью, назначают по 2 таблетки 2 раза в сутки или по 1 таблетке утром, 1 таблетке днем и 2 таблеткам на ночь, длительность приема 2 недели и более;
- при выраженных кровянистых выделениях из половых путей с гемостатической целью применяют этамзилат по 250 мг в 1 мл — по 2 мл в/м 2 раза в сутки с переходом на пероральный прием по 1 таблетке (250 мг) 2–3 раза в сутки; длительность лечения устанавливается индивидуально в зависимости от интенсивности и длительности кровянистых выделений.

6.2. Лечение при неразвивающейся беременности

Хирургическое лечение

Выскабливание стенок полости матки или вакуум-аспирация — метод выбора при неполном выкидыше и обусловленном им кровотечении, а также инфицированном выкидыше. Хирургическое лечение позволяет удалить остатки хориальной или плацентарной ткани, остановить кровотечение, при инфицированном выкидыше —

эвакуировать ткани, пораженные воспалительным процессом. В отдельных наблюдениях при неразвивающейся беременности используется гистерорезектоскопия.

Ведение послеоперационного периода

Рекомендована профилактическая антибактериальная терапия 100 мг доксицилина перорально в день проведения вакуум-аспирации или выскабливания стенок полости матки. У пациенток с наличием в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит) антибактериальное лечение продолжают в течение 5–7 дней (антибиотики широко спектра действия в сочетании с метронидазолом).

У резус-отрицательных женщин (при беременности от резус-положительного партнера) в первые 72 ч после вакуум-аспирации или выскабливания в срок беременности более 7 недель даже при отсутствии резус-антител проводится профилактика резус-иммунизации путем введения анти-резус-иммуноглобулина в дозе 300 мкг в/м.

После выскабливания стенок полости матки или вакуум-аспирации рекомендуется не пользоваться тампонами и воздерживаться от половой жизни в течение 2 недель. Наступление следующей беременности желательно не ранее чем через 3 месяца, в связи с чем даются советы о методах контрацепции на протяжении 3 менструальных циклов.

Консервативное ведение

Тактика, принятая в европейских странах при неразвивающейся беременности в I триместре, включает консервативный подход, заключающийся в ожидании самопроизвольной эвакуации содержимого полости матки при отсутствии интенсивного кровотечения и признаков инфекции.

Наиболее часто самопроизвольный выкидыш происходит через 2 недели после остановки развития плодного яйца. При возникновении интенсивного кровотечения, неполного аборта, появлении признаков инфекции производят вакуум-аспирацию или выскабливание. Подобная выжидательная тактика продиктована повышенным риском травмы шейки матки, перфорации матки, образования синехий, развития воспалительных заболеваний органов малого таза, побочными эффектами от анестезии при проведении хирургического лечения.

В нашей стране при неразвивающейся беременности предпочтение отдают хирургическому лечению. Хирургическое лечение не проводится при полном самопроизвольном выкидыше. При полной эвакуации плодного яйца из полости матки шейка матки закрыта, нет кровотечения, кровянистые выделения скудные, матка сократилась хорошо, плотная. Обязателен ультразвуковой контроль для исключения задержки элементов плодного яйца в полости матки.

Лекарственная терапия

В последние годы обсуждают альтернативный путь ведения при неразвивающейся беременности — введение аналогов простагландинов. При вагиналь-

ном использовании аналога простагландина E₁ — мизопростола в дозе 80 мг однократно в 83% происходил полный самопроизвольный выкидыш в течение 5 дней.

Однако мизопропрост противопоказан к применению при бронхиальной астме и глаукоме. В США этот препарат не используется.

Прогноз, как правило, благоприятный. После первого самопроизвольного выкидыша риск последующего выкидыша возрастает незначительно и достигает 18–20% по сравнению с 15% при отсутствии выкидышей в анамнезе. При наличии двух последовательных самопроизвольных прерываний беременности необходимо провести клиничко-лабораторное обследование для выявления причин невынашивания у данной супружеской пары до наступления желанной беременности.

6.3. Терапия при гормональных причинах невынашивания беременности

6.3.1. Терапия при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла

Несмотря на подготовку к беременности, у большинства женщин с недостаточностью лютеиновой фазы в предшествующих циклах беременность протекает с осложнениями. Наибольшие проблемы возникают в I триместре при формировании плаценты, но они нередко возникают и во II и III триместрах в результате формирования первичной плацентарной недостаточности, недоразвития миометрия при гипоплазии и инфантилизме матки. Поэтому с первых недель беременности необходим контроль развития плаценты и всех образований плодного яйца. У этой категории беременных матка отстает в размерах от срока гестации, по данным гормонального исследования отмечается низкий и медленный подъем ХГ, ТБГ. По данным УЗИ, более длительное время, чем в норме, отмечается кольцевидный хорион, наблюдается раннее исчезновение желточного мешка.

Для поддержания нормального развития беременности следует возобновить терапию гестагенами с момента положительного теста на беременность. Для этого назначают дидрогестерон (Дюфастон®) в дозе 10 мг 2 раза в сутки перорально, или микронизированный прогестерон 100 мг 2–3 раза в сутки интравагинально. Гормональная терапия может быть продолжена до 16–20 недель беременности в комбинации с физиотерапией — эндоназальная гальванизация, иглорефлексотерапия и др. Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что назначение гормональных препаратов (прогестагенов) с целью сохранения беременности целесообразно и эффективно. К прогестинам, используемым в отечественной акушерской практике, относят микронизированный прогестерон и дидрогестерон (Дюфастон®). Оба препарата относятся к синтезированным стероидам. Гестагенное действие прогестинов обусловлено их сродством к рецепторам прогестерона. Прогестины различаются по выраженности гестагенной активности вследствие различно-

го аффинитета к рецепторам прогестерона. Помимо гестагенного эффекта прогестины имеют «остаточные» эффекты, обусловленные их взаимодействием с рецепторами других стероидных гормонов — андрогенов, минералокортикоидов, глюкокортикоидов. Исключение составляет дидрогестерон (Дюфастон®), который обладает высокой аффинностью к рецепторам прогестерона (в 1,5 раза превышающую таковую для прогестерона), и не связывается с рецепторами других стероидных гормонов, поэтому клинический эффект достигается при применении низких доз препарата. Избирательность гестагенного действия обеспечивает отсутствие нежелательных гормональных эффектов Дюфастона, а также безопасность, в том числе в отношении правильного формирования половой системы и полового поведения ребенка. Дидрогестерон лишен прокоагулянтной активности, не оказывает влияния на гемостаз, создавая благоприятные условия для течения беременности. Высокое сродство к прогестероновым рецепторам обеспечивает выраженный иммуномодулирующий эффект, необходимый для сохранения и пролонгирования беременности. Доказано отсутствие тератогенного эффекта Дюфастона (по исходам беременности у 10 млн женщин).

6.3.2. Особенности ведения беременности при гиперандрогении надпочечникового генеза

Лечение проводят дексаметазоном в течение всей беременности, учитывая врожденный дефект коры надпочечников. При отмене терапии дексаметазоном беременность может и не прерваться за счет того, что плод возьмет на себя снабжение глюкокортикоидами. В связи с этим может быть внутриутробно гиперфункция коры надпочечников, а в момент стресса (родовой процесс) ребенок может погибнуть. При патологоанатомическом исследовании находят атрофию коры надпочечников. Поэтому, если под влиянием терапии дексаметазоном уровень 17КС снижается больше, чем нам бы хотелось, доза дексаметазона может быть уменьшена до 1/4 таблетки через день, но прекращать прием нецелесообразно. Особое внимание следует уделять срокам беременности 13, 24 и 28 недель. Эти сроки связаны с вступлением в активную продукцию плодовых эндокринных органов, что может провоцировать повышенную секрецию андрогенов. На 3–4-й день после родов дозу дексаметазона постепенно снижают и прекращают терапию на 7–8-й день послеродового периода.

При АГС с нормальным уровнем 17КС или 17ОП и повышенным содержанием ДЭАС, терапию дексаметазоном проводят только до 16 недель беременности. Назначение гестагенов при гиперандрогении надпочечникового генеза нецелесообразно, так как у них, как правило, наблюдается гиперпрогестеронемия. Проводится контроль состояния шейки матки, так как возможно развитие ИЦН, которая наблюдается у 2/3 беременных с АГС. При ведении беременности проводится тщательный эхографический и доплерометрический контроль за состоянием плода и гемодинамикой матери. При выработке тактики ведения родов с данной патологией следует обратить внимание на анатомические размеры таза, так как у беременных с гиперандрогени-

ей наблюдается сужение выхода полости малого таза, что может осложнить течение родов. При отягощенном анамнезе, тазовом предлежании и анатомических особенностях таза целесообразно родоразрешение путем операции кесарева сечения. При рождении ребенка необходимо сообщить неонатологу о дозах и длительности приема дексаметазона во время беременности, так как у ребенка может развиваться синдром отмены глюкокортикоидов.

В настоящее время доказано, что беременные с АГС могут передать ген АГС плоду, поэтому обязательно проводят пренатальную диагностику АГС, одновременно с диагностикой у плода болезни Дауна. В 17–18 недель гестации проводится исследование крови матери для определения уровней α -ФП, ХГ, E_2 и 17-ОП. При повышенном уровне 17-ОП проводят амниоцентез для определения концентрации 17-ОП в амниотической жидкости. При высоком уровне 17-ОП устанавливается АГС у плода. Однако по современным тестам трудно определить степень тяжести АГС, которая может быть от неклассической легкой формы заболевания до сольтерющей тяжелой формы. Вопрос о том, сохранять беременность или прерывать ее в связи с АГС у плода решают родители совместно. В тех ситуациях, когда у матери нет АГС, а муж — носитель гена АГС и в семье есть дети с АГС, то в настоящее время принята следующая тактика ведения беременности. Беременная получает дексаметазон с момента диагностики беременности на протяжении всего периода гестации у плода, если установлен АГС у плода.

В I триместре (9–11 недель) проводится биопсия хориона или амниоцентез, для решения вопроса о выборе тактики лечения.

6.3.3. Особенности ведения беременности с яичниковой и смешанной формой гиперандрогении

При наступлении беременности необходимо проводить эхографическое и доплерометрическое исследование матери и плода, а также определение уровня и динамики ХГ, ДГЭА-С, 17-КС, E_2 и прогестерона. Терапия дексаметазоном беременной предлагается для уменьшения сочетанного действия андрогенов на развитие эмбриона. Гиперандрогения в большей степени нарушает развитие эмбриона, чем доза не более 0,5 мг дексаметазона. Одновременно, учитывая НЛФ у этих женщин, а также стимуляцию овуляции, при относительной гиперэстрогении целесообразно назначать гидрогестерон (Дюфастон®) или микронизированный прогестерон в общепринятых дозах.

Гормональную терапию гестагенами продолжают до 16–20 недель беременности, когда завершается формирование плаценты. При яичниковой форме гиперандрогении лечение дексаметазоном проводят до 16 недель, а при смешанной форме — до 35–36 недель. Однако во всех наблюдениях угрозы преждевременного прерывания беременности необходимо проводить лечение глюкокортикоидами.

При ведении второго триместра беременности проводится ультразвуковой контроль состояния шейки матки из-за возможности развития ИЦН у каждой третьей беременной.

6.4. Ведение беременности и терапия при истмико-цервикальной недостаточности

Клинический и ультразвуковой мониторинг состояния шейки матки во время беременности. Мониторинг включает осмотр шейки матки с помощью зеркал, влагалищное исследование и ультразвуковую оценку длины шейки матки и состояния внутреннего зева. У пациенток высокого риска (страдающих привычным невынашиванием беременности во II триместре) мониторинг состояния шейки матки необходимо проводить с 12 недель гестации с посттравматической ИЦН, а с 16 недель — при функциональной ИЦН с двухнедельным интервалом, при необходимости — еженедельно.

Клинические проявления ИЦН:

- ощущение давления, распирания, колющие боли во влагалище;
- дискомфорт в низу живота и пояснице;
- слизистые выделения из влагалища, иногда с прожилками крови;
- скудные кровянистые выделения из влагалища.

Необходимо отметить, что ИЦН может протекать бессимптомно.

Разработаны ультразвуковые признаки ИЦН, полученные при обследовании трансвагинальным датчиком, в том числе с нагрузочными тестами (проба с давлением на дно матки, кашлевой тест, позиционный тест при вставании пациентки).

По данным УЗИ измерение длины шейки матки позволяет выделить группу высокого риска развития преждевременных родов.

До 20 недель беременности длина шейки матки очень вариабельна и не может служить критерием развития преждевременных родов. Однако нарастающая динамика состояния шейки матки (укорочение, раскрытие внутреннего зева) у конкретной пациентки указывает на ИЦН.

В срок 24–28 недель средняя длина шейки матки равна 45–35 мм, 32 недель и более — 35–30 мм. Укорочение шейки матки до 25 мм и менее в срок 20–30 недель является фактором риска преждевременных родов.

Критерии диагностики ИЦН во время беременности:

- анамнестические данные (малоболезненный поздний выкидыш) или быстрые преждевременные роды, причем с каждой последующей беременностью на более раннем гестационном сроке;
- пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал в исходе предыдущей беременности;
- данные УЗИ — укорочение шейки матки менее 25–20 мм и раскрытие внутреннего зева или цервикального канала;
- размягчение и укорочение влагалищной части шейки матки при ее осмотре с помощью зеркал и влагалищном исследовании. Исследования последних лет показали, что наложение швов на шейку матки у женщин с ИЦН снижает частоту преждевременных родов до 33 недель беременности. Таким пациенткам требуются госпитализация и применение токолитических препаратов, антибактериальная терапия.

Наиболее общепринятыми методиками *хирургической коррекции* ИЦН являются: наложение швов по Shirodkar, McDonald в модификациях, П-образный шов по А.И. Любимовой. Для хирургической коррекции ИЦН необходимы следующие условия:

- живой плод без пороков развития;
- срок беременности не более 25 недель;
- целый плодный пузырь;
- нормальный тонус матки;
- отсутствие признаков хориоамнионита;
- отсутствие вульвовагинита;
- отсутствие кровянистых выделений из половых путей.

В послеоперационном периоде назначают спазмолитические средства (дротаверина гидрохлорид в дозе 40 мг в/м 2 раза в сутки), антибактериальную терапию, и при повышенном тонусе матки — токолитическую терапию. Желательно применение прогестагенов. При ведении беременности после зашивания шейки матки проводят бактериоскопию вагинального отделяемого и осмотр швов на шейке матки каждые 2 недели. Показания к снятию швов с шейки матки:

- срок беременности — 37 недель;
- на любом сроке беременности при высоком боковом разрыве плодного пузыря (подтекании околоплодных вод) или излитии околоплодных вод, кровянистых выделениях из полости матки, прорезывании швов (формирование свища), начале регулярной родовой деятельности.

В сложных наблюдениях, когда влагалищная порция шейки матки настолько мала, что нет возможности наложения швов трансвагинальным путем (после ампутации шейки матки), производят наложение швов трансабдоминально лапароскопическим доступом (в мировой литературе описано около 30 таких операций во время беременности). В нашей стране подобный метод не применяют.

6.5. Ведение беременности и терапия при антифосфолипидном синдроме

Ведение беременности

- С ранних сроков гестации проводят контроль активности аутоиммунного процесса, включающий определение волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител, антикардиолипидных антител, гемостазиологический контроль с индивидуальным подбором доз антикоагулянтных, антиагрегантных и глюкокортикоидных препаратов.
- При проведении антикоагулянтной терапии в первые 3 нед необходим ежедневный клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов для своевременной диагностики тромбоцитопении, в последующем — не реже 1 раза в 2 нед.

- Ультразвуковую фетометрию проводят с 16 недель беременности фетометрию с 3–4-недельным интервалом с целью контроля темпов роста и развития плода, количества околоплодных вод.
- Во II триместре беременности проводят обследование и лечение инфекций, передающихся половым путем, а также контролируют состояние шейки матки.
- Во II и III триместрах обследуют функции печени и почек: оценка наличия протеинурии, уровня креатинина, мочевины, ферментов — аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы.
- Ультразвуковую доплерометрию применяют для своевременной диагностики и контроля лечения плацентарной недостаточности.
- С 33–34-й недели беременности для оценки состояния плода и выбора сроков и метода родоразрешения используют КТГ.
- В родах проводят тщательный кардиомониторный контроль в связи с хронической внутриутробной гипоксией плода и возможностью развития острой внутриутробной гипоксии, а также из-за повышенного риска отслойки нормально расположенной плаценты.
- Продолжается мониторинг состояния родильниц, так как в послеродовом периоде возрастает риск тромбозомболических осложнений. Глюкокортикоидная терапия продолжается в течение 2 недель после родоразрешения.
- Контроль системы гемостаза проводят непосредственно перед родами, в родах и на 3–5-е сутки после родов. При выраженной гиперкоагуляции необходимо назначение гепарина натрия 10–15 тыс. ЕД/сут п/к в течение 10 дней, ацетилсалициловой кислоты до 100 мг/сут в течение 1 мес. При кратковременных изменениях в системе гемостаза, поддающихся медикаментозной терапии гепарином, кормление грудью не прекращают (так как нет сведений о проникновении гепарина в материнское молоко). В связи с ограниченными данными относительно выделения низкомолекулярного гепарина с грудным молоком и последующего всасывания его у новорожденного не рекомендуют применять в период лактации. При назначении его в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Лечение

В настоящее время разработана и применяется следующая тактика лечения больных с АФС:

- терапия глюкокортикоидами в низких дозах — 5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон;
- коррекция гемостазиологических нарушений антиагрегантами и антикоагулянтами;
- профилактика и лечение плацентарной недостаточности;
- профилактика реактивации вирусной инфекции при носительстве вируса простого герпеса II типа и цитомегаловируса;
- лечебный плазмаферез.

По данным многих исследователей, использование больших доз глюкокортикоидов (40–60 мг/сут) признано неоправданным, в связи с высоким риском развития тяжелых осложнений. Применяется глюкокортикоидная терапия в низких и средних дозах (5–15 мг в пересчете на преднизолон) на протяжении всей беременности и 10–15 дней послеродового периода с последующей постепенной отменой.

Особое внимание необходимо уделять коррекции гемостазиологических сосудисто-тромбоцитарных, микроциркуляторных нарушений. При гиперфункции тромбоцитов патогенетически обосновано применение дипиридамола (курантил) (75–150 мг ежедневно). Препарат улучшает маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток на ранних сроках беременности и редуцирует морфофункциональные нарушения в плаценте. Контроль гемостазиологических показателей проводят 1 раз в 2 недели.

При сочетании патологической активности тромбоцитов с гиперкоагуляцией в плазменном звене и появлением маркеров внутрисосудистого свертывания крови, патогенетически обосновано раннее применение малых доз гепарина натрия (по 5000 ЕД 2–3 раза в сутки подкожно). Длительность гепаринотерапии определяет степень выраженности гемостазиологических нарушений. Назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты (80–100 мг/сут) способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) является главным методом патогенетической терапии АФС.

При применении НМГ реже развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения, связанная с иммунным ответом на образование комплекса гепарин-антигепариновый фактор тромбоцитов. НМГ в меньшей степени способствуют развитию остеопороза даже при длительном использовании, что делает более безопасным и обоснованным их применение во время беременности. В целях предотвращения остеопороза назначают препараты кальция. НМГ реже, по сравнению с гепарином натрия, вызывают геморрагические осложнения в виде гематом. НМГ как правило не стимулируют и не усиливают агрегацию тромбоцитов, а наоборот, ослабляют ее, что делает предпочтительным их применение с целью профилактики тромбозов. НМГ не проникают через плацентарный барьер и их применяют для профилактики и лечения у беременных без отрицательных последствий для плода и новорожденного.

Основные НМГ, используемые в акушерской практике — эноксапарин натрия (клексан), далтепарин натрия (фрагмин), надропарин кальция (фраксипарин). В терапевтических целях оправдано применение НМГ 2 раза в сутки, так как период их полувыведения составляет до 4 ч, однако эффект препаратов сохраняется до суток. Применение НМГ в малых дозах не требует строгого гемостазиологического контроля, как при использовании гепарина натрия. Дозы НМГ:

- эноксапарин натрия — профилактическая доза 20–40 мг 1 раз в сутки, лечебная — 1 мг/кг массы (распределение суточной дозы на 1 или 2 подкожных введения);

- далтепарин натрия — по 2500–5000 МЕ 1–2 раза в сутки или 50 МЕ/кг массы;
- надропарин кальция — по 0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1–2 раза в сутки, лечебная доза — 0,01 мл (95 МЕ)/кг 2 раза в сутки.

Следует отметить, что комплексная терапия глюкокортикоидами, иммуноглобулинами, антикоагулянтами и антиагрегантами не всегда приводит к положительному результату из-за возможного развития непереносимости лекарственных средств, недостаточной эффективности используемых доз, а также вследствие возникновения побочных эффектов. Кроме того, существует категория больных, резистентных к лекарственной терапии.

Плазмаферез способствует детоксикации, коррекции реологических свойств крови, иммунокоррекции, повышению чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам. Это создает предпосылки для его использования у больных с АФС. Применение плазмафереза вне беременности позволяет снизить активность аутоиммунного процесса, нормализовать гемостазиологические нарушения перед периодом гестации, так как беременность становится критическим моментом для течения АФС в связи с развитием у этих беременных гиперкоагуляции. Показания к проведению плазмафереза во время беременности:

- высокая активность аутоиммунного процесса;
- гиперкоагуляция как проявление хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, не соответствующая сроку беременности и неподдающаяся коррекции медикаментозными средствами;
- аллергические реакции на введение антикоагулянтов и антиагрегантов;
- активация бактериально-вирусной инфекции (хориоамнионит) во время беременности в ответ на используемые глюкокортикоиды;
- обострение хронического гастрита и/или язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, требующее снижения доз глюкокортикоидов или прекращения иммуносупрессивной терапии.

Во время беременности и в послеродовом периоде **хирургическое лечение** проводят при тромбозах. Вопрос об объеме хирургического лечения, решают совместно с сосудистыми хирургами, в том числе о постановке кава-фильтра для профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

Больных с тромбозами в анамнезе акушеры-гинекологи ведут совместно с сосудистыми хирургами. При возникновении венозных тромбозов в послеродовом периоде вопрос о замене прямых антикоагулянтов (гепарин натрия) непрямыми (антагонист витамина К — варфарин) и продолжительности антитромботического лечения решают совместно акушер-гинеколог, сосудистый хирург и другие специалисты. При возникновении тромбоза мозговых сосудов, печеночной недостаточности (тромбоз печеночных вен — синдром Бадда-Киари), тромбоза мезентериальных сосудов (некроз кишечника, перитонит), нефротического синдрома, почечной недостаточности, тромбоза артерий сетчатки необходимы консультации невропатолога, нейрохирурга, сосудистого хирурга, гепатолога, нефролога, хирурга, ревматолога, окулиста и др.

6.6. Лечение при других аутоиммунных нарушениях

Сенсибилизация к хорионическому гонадотропину

Лечение пациенток с сенсибилизацией к ХГ состоит в коррекции тромбофилии низкомолекулярными гепаринами под контролем гемостазиограммы и назначении глюкокортикоидов в дозе 5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон. Лечение нужно начинать в I триместре беременности, так как пик выработки ХГ и антител приходится на первые недели беременности.

Генетически обусловленные тромбофилии

К тромбофилическим состояниям во время беременности, приводящим к привычному невынашиванию, относят следующие формы генетически обусловленных тромбофилий:

- дефицит антитромбина III;
- мутация фактора V (лейденская мутация);
- дефицит протеина C;
- дефицит протеина S;
- мутация гена протромбина G20210A;
- гипергомоцистеинемия.

Обследование для выявления редких причин тромбофилии следует проводить в наблюдениях, если были:

- в семейном анамнезе у родственников — тромбоэмболии в возрасте до 40 лет;
- достоверные эпизоды венозных и/или артериальных тромбозов в возрасте до 40 лет;
- рецидивирующие тромбозы у больной и ближайших родственников;
- тромбозоэмболические осложнения при беременности и после родов после использования гормональной контрацепции;
- повторные потери беременности, мертворождения, задержка внутриутробного роста плода, отслойки плаценты;
- раннее начало тяжелого гестоза, HELLP-синдром.

Наследственный дефицит антитромбина III

У здоровых людей уровень антитромбина III составляет 85–110%. При беременности он снижен и колеблется от 75 до 100%. Однако при уровне антитромбина III ниже 30% больные погибают от массивных тромбозов.

При наличии симптомов тромбофилии используют свежезамороженную плазму (как источник антитромбина III), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия). При низком уровне антитромбина III гепарин натрия не применяют, так как возможны гепаринорезистентность и гепарининдуцированные тромбозы. При беременности препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины, дозы их подбирают индивидуально под контролем

гемостазиограммы. Критическими признают II и III триместры беременности, когда растет коагуляционный потенциал крови, а уровень антитромбина III снижается. Вне беременности пациенткам может быть рекомендован длительный прием антагонистов витамина К (варфарин).

Дефицит протеинов С и S

Пациенты с дефицитом протеинов С и S рефрактерны к гепарину натрия и антиагрегантам. Однако при острых тромботических осложнениях обосновано применение гепарина натрия и затем низкомолекулярных гепаринов. Как источник протеинов С и S используют свежезамороженную плазму в сочетании с гепарином натрия. Вне беременности при тромбофилии длительное время применяют варфарин.

Мутация фактора V (лейденовская мутация)

До настоящего времени нет контролируемых рандомизированных исследований эффективности лечения носителей этой мутации.

- Острые тромбозы при беременности — гепарин натрия в дозе 10 000–15 000 ЕД в/в каждые 8–12 ч под контролем АЧТВ, курс 5–10 дней с учетом тяжести состояния, затем переходят на НМГ — далтепарин натрия в дозе 5000–10 000 МЕ 2 раза в сутки, надропарин кальция в дозе 0,4–0,6 мл 2 раза в сутки; эноксапарин натрия в дозе 40–60 мг 2 раза в сутки.
- Течение беременности, осложненное тромбофилией, и тромбоемболические осложнения в анамнезе — гепарин натрия и НМГ.
- При отсутствии тромбоемболических осложнений, но наличии мутации и тромбофилии — НМГ в профилактических дозах в течение всей беременности.
- После родов — гепарин натрия, затем варфарин в течение 2–3 мес, так как возникает высокий риск тромбоемболии.

В последние годы внимание исследователей привлекают методы терапии, проводимые путем **иммунизации лимфоцитами мужа или доноров** в зависимости **от совместимости по системе HLA**. Общеизвестно, что лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ) — эффективный метод терапии привычного невынашивания I триместра при совместимости по системе HLA (используются только лимфоциты от пула доноров).

ЛИТ эффективна при начале терапии с 4–5 недель и эффект продолжается 4 недели (затем ЛИТ повторяют). ЛИТ стимулирует развитие плаценты, значительно уменьшая частоту плацентарной недостаточности, гестоза, синдрома задержки роста плода. ЛИТ противопоказана при аутоиммунных нарушениях.

Донором аллогенных лимфоцитов может быть муж или другой донор, являющийся практически здоровым человеком, согласно действующей инструкции о медицинском освидетельствовании доноров. Полученную взвесь вводят подкожно на переднюю часть предплечья в 8–10 точек. После введения контролируют реакцию на ЛИТ: в месте введения — покраснение, припухлость, небольшой зуд. Все эти яв-

ления проходят через 5–7 дней. Если нет реакции, то это означает, что скорее всего имеется совместимость по системе HLA. При этом если нельзя проверить HLA, то целесообразнее брать кровь не мужа, а от пула доноров. Через 4 недели ЛИТ следует повторить. Реакция будет меньше, чем в первый раз, это — нормально. Проведенные исследования показали, что субпопуляционный состав лимфоцитов после ЛИТ практически не изменяется, и отмечается повышение уровней ХГ, эстрогенов и прогестерона, трофобластического бета-глобулина.

Таким образом, тактика ведения женщин с прерыванием беременности в первую очередь определяется клинической стадией, данными клинико-лабораторного обследования, а также во многом зависит от установленной причины.

Глава 7.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЕ

Наличие в ранние сроки беременности угрозы прерывания и отслойки хориона в дальнейшем является фактором высокого риска акушерских и перинатальных проблем, что подтверждают данные многих отечественных и зарубежных авторов. Применение высокотехнологичных методов исследования (эхография, доплерометрия, кардиотокография) и современных лабораторных тестов (диагностика тромбофилий, определение уровня факторов роста) с учетом новых представлений о патогенезе угрозы прерывания беременности (с формированием ретрохориальной гематомы) позволяет оптимизировать акушерскую тактику при данном осложнении, снизить частоту репродуктивных потерь, перинатальную заболеваемость и смертность.

В обследовании беременных с угрозой прерывания в I триместре гестации рекомендуется включать трансвагинальное ультразвуковое исследование с обязательной оценкой роста эмбриона, развития экстраэмбриональных структур плодного яйца, сердечной деятельности эмбриона, кровотока в спиральных артериях и венозном протоке плода. Обязательным является обследование беременной на врожденные и приобретенные тромбофилии, определение маркеров ДВС-синдрома, тромбоцитопатий, а также уровня ФРП и СЭФР.

Обнаружение ретрохориальной гематомы до 6 недели гестации в 33,3–50% является маркером ранних репродуктивных потерь. При этом наиболее неблагоприятно сочетание ретрохориальной гематомы большого объема (более 20 мл) с корпоральным ее расположением и отставанием КТР от нормативных параметров на 10 и более дней.

Прогностически неблагоприятными **ультразвуковыми критериями при угрозе прерывания беременности являются:**

- отсутствие желточного мешка при СВД_п > 10 мм;

- отсутствие визуализации эмбриона при СВДпя > 14 мм;
- отсутствие сердечной деятельности при КТР > 16 мм;
- отставание роста эмбриона более чем на 2 недели при КТР < 18 мм;
- брадикардия (ЧСС ≤ 90 уд/мин);
- прогрессирующее уменьшение объемов амниотической и хориальной полостей;
- ретрохориальная гематома в области проекции корня пуповины.

Эхографическими критериями патологического течения беременности (ранние репродуктивные потери, плацентарная недостаточность, гестоз) при **наличии ретрохориальной гематомы следует считать:**

- позднюю визуализацию эмбриона (после 6 нед);
- уменьшение ($d < 2$ мм) и увеличение ($d > 7$ мм) диаметра желточного мешка на сроке 5–12 недель;
- нарушение сердечной деятельности плода;
- раннее маловодие плодного яйца, наличие корпорально расположенной ретрохориальной гематомы;
- нарушение кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве.

Сочетание двух вышеперечисленных признаков увеличивает риск самопроизвольного выкидыша в 4,5 раза, трех и более факторов — в 6,2 раза.

У женщин с ретрохориальной гематомой выявлена высокая частота генетически обусловленной тромбофилии 44,2%. У 8,14% беременных с ретрохориальной гематомой имеет место мультигенная форма тромбофилии. У пациенток с комплексом метаболических, гормональных и клинических нарушений генетические формы тромбофилии выявляются в 100% наблюдений. У 64,29% беременных с ретрохориальной гематомой выявляются:

- гиперкоагуляция,
- повышения маркеров тромбофилии (Д-димер, РКМФ) — у 62,7% беременных, повышенная агрегация тромбоцитов — у 26,19% беременных,
- тромбоцитопения (менее 140 тыс./ 10^9) — у 14,29% беременных.

АФА обнаруживаются у 22%, циркуляция ВА — у 5,8%, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину — у 16,25%, антитела к протромбину — у 3,6%, антитела к аннексину V — у 2,35% беременных, что является неблагоприятным патогенетическим фоном ранних репродуктивных потерь, плацентарной недостаточности и гестоза.

В первом триместре (6–10 недель) при наличии ретрохориальной гематомы на фоне угрожающего прерывания беременности показатели ФРП и СЭФР изменяются. Так, средний уровень СЭФР выше значений при неосложненной беременности в 2,04 раза, а средний уровень ФРП в 2,7 раза ниже. У 4,55% беременных с диагностированной в последующем неразвивающейся беременностью отмечалось отсутствие ФРП. Повышенная выработка СЭФР отмечалась во всех наблюдениях независимо от исхода беременности при ретрохориальной гематоме.

Дифференцированный подход к терапии зависит от полученных эхографических и клинико-лабораторных данных.

Основные эхографические параметры и тактика ведения пациенток с ретрохориальной гематомой

Эхографический признак	Дополнительные показатели	Терапия
Отставание КТР ≥ 10 дней	– изменение сердечной деятельности эмбриона (бради-тахикардия); – снижение продукции ФРП (более чем в 2 раза, либо нулевой уровень ФРП).	– мониторинг УЗ-контроль (каждые 3–5 сут) из-за высокой вероятности неразвивающейся беременности; – гестагены; – аспирин (до 100 мг/сут); – метипред (при выявлении гиперандрогении, гематоме большого объема).
Уменьшение объемов амниотической и хориальной полостей	– повышение тонуса матки; – снижение продукции ФРП (более чем в 2 раза), повышение продукции СЭФР; – отсутствие признаков организации гематомы.	– гестагены; – метипред (при выявлении гиперандрогении) – актовегин – магне В6
Уменьшение объема амниотической полости	– повышение тонуса миометрия; – отсутствие признаков организации гематомы.	– спазмолитическая (магне В6, но-шпа и т.д.) терапия; – гестагены (беременным с ППБ) – метипред до появления активной организации, далее — при гиперандрогении
Раннее многоводие + увеличение диаметра желточного мешка	– обнаружение возбудителей ИППП	– ранняя антибиотикотерапия (по показаниям), иммуностимулирующая терапия; – Дюфастон® !! (нет прокоагулянтной активности, есть иммуномодулирующий эффект) – актовегин
Нарушения кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве	– повышение агрегационной активности тромбоцитов – снижение уровня прогестерона, – снижение продукции ФРП (более чем в 2 раза) или повышение уровня ФРП (более чем в 1,3 раза), повышение продукции СЭФР.	– антиагреганты (курантил, аспирин) – гестагены до 24 нед – магне В ₆ – актовегин
Нарушение кровотока в венозном протоке с 10 нед	– отставание КТР ≥ 10 дней; – изменение сердечной деятельности эмбриона (бради- или тахикардия); – увеличение ТВП	– мониторинг УЗ-контроль (каждые 3–5 сут) из-за высокой вероятности неразвивающейся беременности; – кардиотипирование; – антиагреганты (курантил, аспирин); – гестагены;
Любые эхографические изменения при наличии врожденных и приобретенных тромбофилий	при наличии организации гематомы по УЗИ, после прекращения кровянистых выделений из половых путей	антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины) антиагрегантная терапия (аспирин, курантил) – фолиевая кислота 1 мг 3 р/сут – далее — Дюфастон® (нет прокоагулянтной активности)

Анализируя данные литературы, можно обратить внимание на результаты открытого исследования D. Pelinescu-Onciul, 2007, которые свидетельствует о том, что при применении дидрогестерона в дозе 40 мг/сут на ранних сроках беременности у женщин с вагинальным кровотечением и УЗ-признаками ретрохориальной гематомы беременность была сохранена в 93% случаев. В аналогичном исследовании с применением 400 мг микронизированного прогестерона в сутки удалось добиться сохранения беременности лишь в 81 % случаев.

В 16–18 недель беременности для ранней диагностики и профилактики гестоза и плацентарной недостаточности необходимо проводить динамическое эхографическое и доплерометрическое исследование маточно-плацентарного, плодового и внутриплацентарного кровотока. Проводится контроль показателей гемостаза и их своевременная коррекция низкомолекулярными гепаринами — фраксипарин 0,3–0,6 мл/сут, фраксипарин — 0,2–0,6 мл/сут, клексан — 0,2–0,8 мл/сут под контролем показателей коагулограммы, антиагрегантами (аспирин до 100 мг/сут, курантил — 75 мг/сут, трентал — 300 мг/сут). При нарушениях плодового кровотока показано применение актовегина по 200 мг 3 р/сут курсами по 3 нед. В 20–22 недели проводится контрольное эхографическое исследование для исключения аномалий развития плода. В 28–32 недели беременности показано проведение эхографии, детального доплерометрического и кардиотокографического исследования для оценки состояния фетоплацентарного комплекса, гемодинамики и гемостаза матери. Для оценки степени тяжести плацентарной недостаточности необходимо определять уровень СЭФР и ФРП в сроки 28–30 недель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкое внедрение современных медицинских технологий, частота невынашивания беременности остается достаточно высокой. Невынашивание беременности оказывает влияние на уровень рождаемости, перинатальной и ранней детской заболеваемости и смертности, что связано с недостаточной эффективностью терапевтических мероприятий, проводимых как правило во II и III триместре беременности, когда идет клиническая манифестация осложнений. В связи с этим, отмечается тенденция к поиску ранних прогностических маркеров диагностики осложнений беременности уже в I триместре гестации, в период закладки и развития основных структур плодного яйца. Решение данной задачи стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику метода трансвагинальной эхографии, исследованию состояния гемостаза, антифосфолипидных антител, кофакторов к фосфолипидам, волчаночного антикоагулянта, исследованию факторов роста (в частности СЭФР, ФРП) в первом триместре беременности. Трансвагинальная эхография позволяет оценить жизнеспособность эмбриона, его соответствие гестационному сроку, состояние экстраэмбриональных структур, оценить объем, локализацию отслойки хориона в I триместре, а также провести доплерометрическое исследование с I триместра беременности.

Если ранее участие тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений рассматривалось только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа и, соответственно, нарушение маточно-плацентарного кровотока за счет только этой составляющей, то в последние годы стали рассматриваться и изучаться нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений еще на этапе имплантации плодного яйца и в раннюю эмбрионическую фазу. Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции. Наличием тромбофилии как постоянно персистирующего фактора представляется возможным объяснить нарушения имплантации плодного яйца, недостаточную глубину инвазии трофобласта и неполноценную плацентацию. Дополнительным фактором, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, является тромбирование маточно-плацентарных сосудов вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка хориона/плаценты, самопроизвольное прерывание беременности, СЗРП, гестоз, хроническое внутриутробное страдание плода, антенатальная гибель плода.

Исследование состояния гемостаза позволяет выявить частоту и особенности тромбофилии, АФС и структуру антител к кофакторам фосфолипидов у пациенток с угрозой прерывания с ранних сроков гестации.

В последние годы большое значение приобретает исследование факторов роста плаценты в I триместре, с целью прогнозирования осложнений уже во II и в III триместрах. Важную роль в развитии плацентарной ткани играют следующие эндогенные регуляторы ангиогенеза (сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР, VEGF) и фактор роста плаценты (ФРП, PlGF)).

В настоящее время для снижения частоты репродуктивных потерь и перинатальной заболеваемости и смертности необходимо внедрение новых технологий ведения беременности с ранних сроков гестации, основанных на объективной оценке нарушений плацентации и начальных этапов формирования системы мать – плацента – плод, оценке состояния эмбриона и плода, эффективности лечения при комплексном клинико-инструментальном и лабораторном обследовании с помощью современных высокотехнологичных методов и своевременном дифференцированном подходе к терапии пациенток с угрозой прерывания беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство. Под редакцией Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М., ГЭОТАР-Медиа, 2007, 1200 с.
2. Антитела к фосфолипидам и синдром потери плода. В книге «Антифосфолипидный синдром в акушерской практике» под ред. А.Д. Макацария. М., 2001; С. 209–252.
3. Бескакова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э. Генетические факторы, предрасполагающие к привычному невынашиванию беременности ранних сроков. Журнал акуш. и женск. болезней. 2001; 2: С. 8–13.
4. Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром (от сомнительных до катастрофических форм) в акушерской практике. Омский научный вестник 2005; 1:27–29.
5. Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушением микроциркуляции родовых путей и внутриутробным инфицированием плода. Дисс. ... канд мед наук М., 2001
6. Буданов П.В., Баев О.Р. Диагностика и варианты комплексного лечения нарушений микроциркуляции влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002; 1(2): 73–77
7. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). М.: Триада-Х 1997:188 с.
8. Волков С.Л. Клинико-иммунологическая характеристика женщин с внутриутробной инфекцией плода и новорожденного. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск 1999
9. Гвинджилия Л.Э. Подготовка к беременности и основные принципы ее ведения у женщин с синдромом задержки внутриутробного роста плода в анамнезе и тромбофилией. М., 2005:26.
10. Гениевская М.Г. Патогенетическое обоснование противотромботической терапии невынашивания беременности у больных с антифосфолипидным синдромом. М., 2000:24.
11. Гринуо А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции. М.: 2000:288
12. Демидова Е.М., Анкирская А.С., Земляная А.А. и др. Ведение женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Акуш. и гинек. 1996; 4: С.45–47.
13. Иванова Н.Л. Роль плаценты и плацентарного ложе матки в генезе недонашивания беременности. Автореф. Дисс. ... канд.мед.наук. Москва, 2002; 21 с.
14. Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Верясов В.Н. Современные подходы к лечению невынашивания малых сроков беременности иммунологического генеза. Вестн. Рос. Асс. акуш. и гинек., 2001; 1: С. 53–55.
15. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Филинь 1997; 515
16. Кузьмин В.Н., Шабанова Е.Н. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение беременности и здоровье новорожденных. Вопросы гинекол акуш и перинатол 2003;2(2):30–33
17. Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. М., 2002;26.
18. Матвиенко Н.А. Система мать-плацента-плод при высоком риске внутриутробного инфицирования. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.:2001
19. Медведев М.В. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности. М.: Реальное время, 2000. 160с.

20. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность. Автореф. Дисс... докт.мед.наук. М., 1998; 44.
21. Семенова Ю.И., Саидова Р.А., Макацария А.Д. Основные принципы гормональной коррекции эндокринных нарушений при невынашивании беременности в первом триместре. М., 2004:28.
22. Семенова Ю.И. Основные принципы профилактики синдрома потери плода у больных с эндокринными формами невынашивания беременности. М., 2006:26.
23. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности). Автореф. дисс. ... док. мед. наук. Москва, 2000: С.43.
24. Сидельникова В.М., Ледина А.В. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и хронической энтеровирусной инфекцией. Гинекология 2000;2(3):72–76
25. Сидельникова В.М., Дадалян Л.Г., Ванько Л.В. Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Акуш. и гинек. 1996; 4: С. 21–24.
26. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., Триада-Х, 2002: 304 с.
27. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике. Под редакцией А.Д. Макацария., М., Медицинское информационное агенство, 2000, 888 с.
28. Хизроева Д.Х. Дифференцированные подходы к профилактике и диагностике синдрома потери плода, обусловленного циркуляцией антифосфолипидных антител. М., 2005:26.
29. Черниенко И.Н. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.:1999
30. Abele-Horn M., Peters J., Genzel-Boroviczeny O., Wolf C. et al. Vaginal *Ureaplasma urealiticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. Infection 1997;25(5):286–291
31. Blanchier H., Huraux J.M. et al. Genital herpes and pregnancy — preventive measures. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;53:33–38
32. Fedele L Habitual abortion: endocrinological aspects. Curr Opin Obstet Gynecol. 1995; 7(5): 351–6
33. Freij B.J., Sever J.L. Herpes virus infections in pregnancy: risk to embryo, fetus and neonate. Clin Perinatol 1988;15:203–231
34. Halperin R., Peller S., Rotschild M. et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. Gynecol Obstet investing. 2000; 50 (2): 84–87
35. Horowitz J. et al. *Ureaplasma urealiticum* cervical colonization as a marker for pregnancy complications. Int J Gynaecol Obstet 1995;48:15–19
36. Parham P. The immune System, 2000
37. Paul W. Fundamental Immunology, 4-th edition, 1998.
38. Pearlstone M., Baxi L. Subcorionic hematoma; a reviw. Obstet. Gynecol. Surv. 1993; 48: P. 65–68.
39. Poehlmann J., Fiese BH. The interaction of maternal and infant vulnerabilities on developing attachment relationships.Dev Psychopathol. 2001;13 (1):1–11
40. Sadler T.W. Langman's medical embryology. 8th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2000
41. Wheeler D., Sinosich M. Prenatal screening in the first trimester of pregnancy. Prenat diagn 1998;18:537–543.