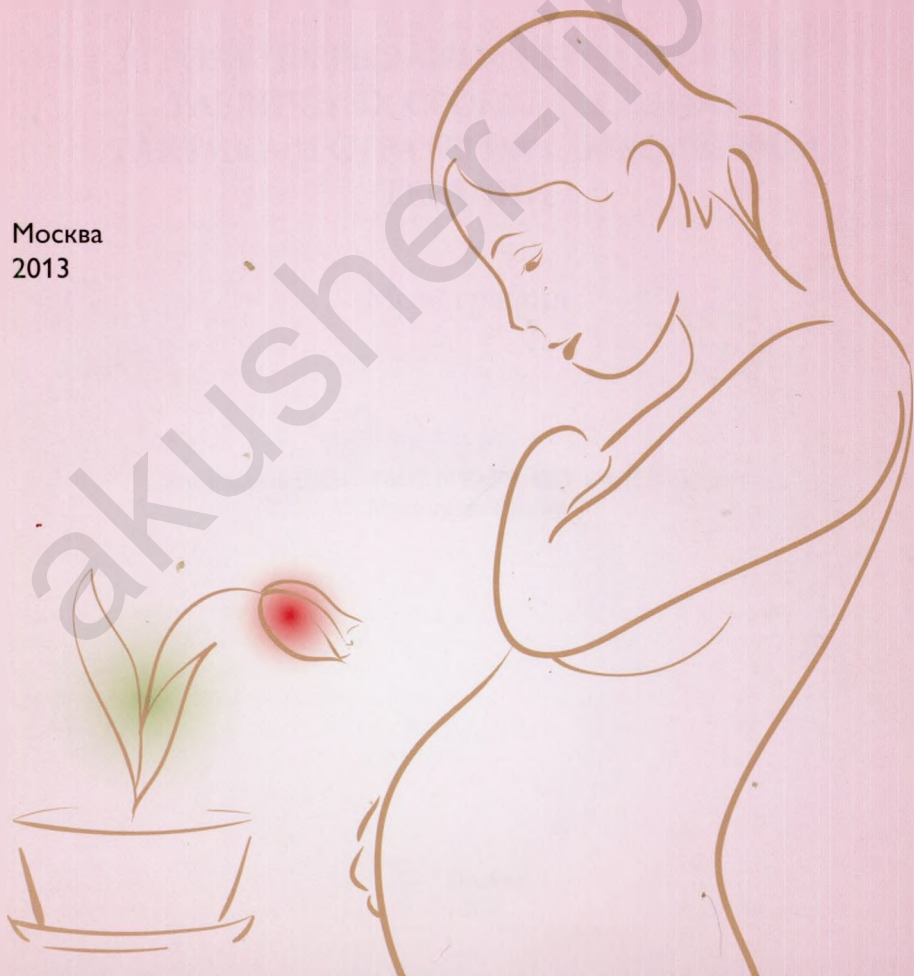


# Угроза прерывания беременности различных сроков гестации.

## Тактика и стратегия современной терапии

Монография

Москва  
2013



Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Кафедра акушерства и гинекологии №2 Лечебного факультета

**УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ.  
ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ СОВРЕМЕННОЙ  
ТЕРАПИИ**

**Монография**

Утверждено ЦКМС ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова  
Минздрава России

Москва  
2013

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
<b>Глава I. Классификация и этиология невынашивания беременности .....</b>	<b>7</b>
1.1. Классификация самопроизвольного прерывания беременности .....	7
1.2. Этиологические факторы невынашивания беременности .....	8
<b>Глава II. Угроза прерывания беременности первого триместра гестации.</b> <b>Некоторые аспекты современной этиотропной терапии. ....</b>	<b>26</b>
2.1. Ретрохориальная гематома – как форма невынашивания беременности. Алгоритм этапной терапии .....	26
2.2. Принципы терапии генетических форм тромбофилии и гипергомоцистеинемии в акушерстве .....	31
2.3. Витаминотерапия – как метод коррекции гипергомоцистеинемии при начавшемся аборте .....	32
2.4. Гирудофармакотерапия (пиявит) – как перспективный метод коррекции тромбофилических состояний .....	34
2.5. Пиявит в коррекции тромбофилических нарушений системы гемостаза во время беременности в составе комплексной терапии .....	36
<b>Глава III. Угроза прерывания беременности второго триместра гестации.</b> <b>Современная тактика ведения. ....</b>	<b>42</b>
3.1. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) .....	42
3.2. Гиперандрогения (ГА) .....	47
3.3. Инфекционные факторы и дисбиоз влагалища .....	50
3.4. Тактика и стратегия терапии угрозы прерывания беременности и ИЦН во 2 триместре гестации .....	52
3.4.1. Схемы лечения. Токолитическая терапия .....	52
3.4.2. Алгоритм ведения беременных с ИЦН .....	56
<b>Глава IV. Угроза прерывания беременности третьего триместра гестации –</b> <b>угроза преждевременных родов .....</b>	<b>58</b>
4.1. Этиология, классификация и диагностика ПР .....	58
4.2. Принципы токолитической терапии .....	60
4.3. Микронизированный прогестерон в терапии угрозы ПР .....	63
Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных и контролируемых исследований .....	63
4.4. Принципы современной токолитической терапии .....	72
с использованием микронизированного прогестерона и блокаторов кальциевых каналов .....	72
4.5. Алгоритм врачебной тактики при угрожающих ПР .....	76
Заключение .....	87
Список литературы .....	88

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГС –	адреногенитальный синдром	ИППП –	инфекции, передаваемые половым путем
АВР –	активированное время рекальцификации	ИПФР-1 –	инсулиноподобный фактор роста 1 типа
АД –	артериальное давление	ИТП –	индекс тромбодинамического потенциала
АТ-III –	антитромбин III	ИЦН –	истмико-цервикальная недостаточность
АТ-ЩЖ –	антитела к ткани щитовидной железы	КТГ –	кардиотокография
АТ-ХГЧ –	аутосенсбилизация к ХГЧ	КС –	кесарево сечение
АКЛ –	антитела к кардиолипинам	ЛПВ(Н)П –	липопротеиды высокой (низкой) плотности
АКТ –	антенатальная кортикостероидная терапия	МНО –	международное нормализованное отношение
АКТГ –	адренокортикотропный гормон	МКБ –	международная классификация болезней
АФС –	антифосфолипидный синдром	МТГФР –	метилентетрагидро-фолатредуктаза
АЧТВ –	активированное частично тромбластиновое время	НБ –	невынашивание беременности
БВ –	бактериальный вагиноз	НЛФ –	неполноценная лютеиновая фаза
ВА –	волчаночный антикоагулянт	НМГ –	низкомолекулярные гепарины
ВДКН –	врожденная дисфункция коры надпочечников	НМЭВ –	нарушения микроэкологии влагалища
ВЖК –	внутрижелудочковые кровоизлияния	НПВС –	нестероидные противовоспалительные средства
ВПГ –	вирус простого герпеса	НЭК –	некротизирующий энтероколит
ВПр –	врожденный порок развития	ОАГА –	отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ВРТ –	вспомогательные репродуктивные технологии	ПГ –	прогестерон
ВУИ –	внутриутробная инфекция	ПДФ –	продукты деградации фибрина
ГА –	гиперандрогения	ПИТ –	палата интенсивной терапии
ГГЦ –	гипергомоцистеинемия	ПН –	плацентарная недостаточность
ГСПС –	глобулин связывающий половые стероиды	ПНЖК –	полиненасыщенные жирные кислоты
ГЦ –	гомоцистеин ДИВ – дородовое излитие околоплодных вод	ПОНРП –	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ДВС –	диссеминированное внутрисосудистое свертывание		
ДГА-(С) –	дигидроэпиандростерон (сульфат)		
ДЦП –	детский церебральный паралич		
Е2 –	эстрадиол		

ПСИФР-1 – фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста	HLA – главный комплекс гистосовместимости
ПР – преждевременные роды	pH – кислотность среды
ПрЛ – пролактин	PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена I типа
ПТИ – протромбиновый индекс	CBS – цистатион В – синтаза
ПЭ – преэклампсия (гестоз)	
РДС – респираторный дистресс синдром	
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование	
РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина	
СЗРП – синдром задержки роста плода	
СППБ – синдром привычной потери беременности	
СПКЯ – синдром поликистозных яичников	
ТГ – тиреоглобулин	
ТТГ – тиреотропный гормон	
Т4 – тироксин	
Т3 – трийодтиронин	
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии	
ТПО – тиреопероксидаза	
УЗИ – ультразвуковое исследование	
УГИ – урогенитальная инфекция	
УГК – урогенитальный кандидоз	
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека	
ЦМВ – цитомегаловирус	
ЧСС – частота сердечных сокращений	
ЩЖ – щитовидная железа	
ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания	
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение	
17-ОН – 17-гидроксипрогестерон	

## Введение

Актуальность проблемы невынашивания беременности (потери беременности) определяется её стабильной и достаточно высокой частотой в РФ – в первые 12 недель прерывается каждая пятая желанная беременность, в абсолютных числах это составляет 170 тысяч беременностей в год [10, 14, 35].

Частота прерывания беременности в I триместре составляет 50% (25% из них приходится на привычное невынашивание беременности), во II триместре составляет около 20%, а в III триместре – до 30%. Преждевременные роды при этом составляют от 5 до 10% [21]. На долю недоношенных детей приходится более 50% мертворождений, от 70 до 80% приходится на долю ранней неонатальной смертности, а детской смертности от 60 до 70%. Недоношенные дети умирают в 30–35 раз чаще, чем доношенные, а перинатальная смертность при невынашивании беременности в 30–40 раз выше, чем при срочных родах [5].

Невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации.

Самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд называют привычным невынашиванием беременности или синдромом привычной потери беременности (СППБ). Частота привычного невынашивания в популяции составляет 2% от общего числа беременностей. В структуре невынашивания частота привычной потери беременности составляет от 5 до 20% [35].

Прерывание беременности до 22 недель называется самопроизвольным абортom. Прерывание в сроки 22–37 недель – преждевременными родами (ПР). Преждевременные роды являются одним из частных случаев невынашивания беременности. Если происходит прерывание беременности в сроки 22–28 недель, то согласно номенклатуре ВОЗ, это относят к очень ранним преждевременным родам. По рекомендациям ВОЗ, учет перинатальной смертности осуществляется с 22 недели беременности с массой плода 500 г [1].

Выделяют несколько основных групп причин СППБ, к которым относятся: гиперандрогения (21–32%), патология щитовидной железы (12–21%), сахарный диабет (8–30%), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (40%), инфекция (в том числе нарушения интерферонового статуса) (67–70%), тромбофилия (генетические формы, в том числе гипергомоцистеинемия (ГГЦ)) (30–50%), генетические аномалии эмбриона (10–15%), антифосфолипидный синдром (АФС) (27–42%), сенсибилизация к хорионическому гонадотропину (Ат-ХГЧ) (17–20%), совместимость по главному комплексу гистосовместимости (HLA) (10%), другие иммунологические факторы (антиспермальные, антинуклеарные, антигистоновые антитела) (32%), пороки развития матки (10–15%). Как правило, при СППБ не бывает какой-то изолированной причины, очень часто имеет место ассоциация нескольких факторов. [12, 16, 35]

# Глава 1. Классификация и этиология невынашивания беременности

Невынашивание беременности – одна из основных проблем современной репродуктологии [1]. При учёте беременностей по определению уровня хорионического гонадотропина количество выкидышей возрастает до 31%, причём в 70% из них беременность прерывается до того момента, когда она может быть распознана клинически. Особое значение СППБ приобретает в 1 триместре беременности, когда происходит инвазия трофобласта и формирование будущей плаценты, потому что именно успех этого процесса оказывает влияние на все дальнейшее течение беременности [16, 35].

Особой клинической формой невынашивания беременности 1 и 2 триместра гестации является неразвивающаяся беременность.

## 1.1. Классификация самопроизвольного прерывания беременности

Классификация самопроизвольных абортов базируется на основании различных критериев:

I. Срок беременности при самопроизвольном аборте:

- ранние (до 12 нед.)
- поздние (от 12 до 22 нед.)

II. Клинические формы самопроизвольного аборта:

- угрожающий
- начавшийся
- аборт в ходу
- неполный
- полный
- несостоявшийся
- инфицированный
- привычный аборт

Прерывание беременности в сроке от 22 до 37 недель называют преждевременными родами (ПР). Классификация ПР проводится на основании срока гестации при ПР и перинатального прогноза для новорожденного. Выделяют:

1. Преждевременные роды в 22–27 недель (масса плода 500–1000 гр., неблагоприятный прогноз).
2. Преждевременные роды в 28–33 недели (масса плода 1000–1800 гр., сомнительный перинатальный прогноз).
3. Преждевременные роды в 34–37 недель гестации (масса плода 1900–2500 гр., достаточно благоприятный прогноз).

На основании срока беременности в классификации самопроизвольных выкидышей (абортов) выделяют ранние, до 12 недель гестации и поздние в сроках от 12 до 22 недель

самопроизвольные прерывания беременности. На основании клинической картины выделяют [28]:

- **угрожающий** – повышение сократительной активности матки, плодное яйцо сохраняет связь со стенкой матки;
- **начавшийся** – на фоне усилившихся сокращений матки происходит частичная отслойка плодного яйца от её стенки, при этом усиливаются боли, нередко приобретающие схваткообразный характер, и появляются кровяные выделения из влагалища, величина матки соответствует сроку беременности, шейка матки сохранена, канал её закрыт или незначительно приоткрыт;
- **аборт в ходу** – плодное яйцо полностью отслаивается от стенки матки и опускается в её нижние отделы, в том числе в цервикальный канал.

**Неполный аборт** характеризуется наличием остатков плодного яйца после его изгнания из полости матки (плодные оболочки, плацента или её части), болями внизу живота схваткообразными, кровотечением различной интенсивности, цервикальный канал свободно пропускает палец, размеры матки не соответствуют предполагаемому сроку беременности. По данным УЗИ полость матки расширена, в полости матки визуализируются остатки плодного яйца.

**Полный** – плодное яйцо выходит из полости матки (наблюдается чаще в поздние сроки беременности), кровотечения нет, цервикальный канал может быть закрыт, матка сократилась, не соответствует сроку гестации, по данным УЗИ полость матки неоднородной эхоструктуры, не расширена или расширена незначительно с гипер-, гипо- и анэхогенным содержимым, представляющее собой сгустки.

Одним из клинических вариантов самопроизвольного прерывания беременности является **несостоявшийся выкидыш или неразвивающаяся беременность**, при которой происходит гибель эмбриона, но признаки угрозы прерывания беременности отсутствуют [35]. Часто этот тип прерывания беременности наблюдается при привычном (missed abortion) невынашивании и после вирусных инфекций. При этом размер матки меньше, чем должен быть при данном сроке гестации, сердцебиение плода не определяется, иногда могут быть мажущие кровяные выделения из половых путей. В случае анэмбрионии отсутствует эмбрион в плодном яйце. Ультразвуковое исследование позволяет установить отсутствие сформированного эмбриона в полости плодного яйца и несоответствие его размеров ожидаемым размерам при данном сроке беременности. Известно, что срок, до которого продолжается развитие плодных оболочек в полости матки варьирует от 5 до 12 недель [28, 35].

## 1.2. Этиологические факторы невынашивания беременности (НВ)

### Социально-демографические причины:

- неустроенность семейной жизни
- экстремально высокий или низкий репродуктивный возраст матери
- низкий социальный статус
- недостаточное питание
- профессиональные вредности
- действие неблагоприятных условий внешней среды
- вредные привычки



**Медицинские причины:**

*Со стороны эмбриона/плода:*

- генные и хромосомные аномалии

*Со стороны организма отца:*

- генетические причины (хромосомные аномалии)
- эндокринные причины
- патология спермы и/или семенной плазмы
- инфекция гениталий
- иммунологический фактор
- системные заболевания

*Со стороны организма матери:*

1. Генетические факторы
2. Особенности акушерско – гинекологического анамнеза матери
3. Соматический статус женщины
4. Анатомические факторы:
  - миома матки (наиболее неблагоприятно – наличие субмукозного узла миомы)
  - аномалии строения матки (седловидная, двурогая матка, внутриматочная перегородка)
  - внутриматочные синехии
  - истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), в том числе вследствие гиперандрогении
5. Эндокринные нарушения:
  - недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла при наступлении беременности
  - гиперандрогения (стертые формы нарушения функции коры надпочечников, СПКЯ, сочетанные формы)
  - нарушение жирового обмена
  - сахарный диабет
  - нарушение функций щитовидной железы
6. Факторы воспалительного генеза:
  - воспалительные заболевания органов малого таза
  - хронические инфекции (мочевыделительной, дыхательной системы)
  - инфекции, перенесенные во время беременности (острые инфекции бактериального и вирусного генеза любой локализации)
7. Осложнения/особенности течения данной беременности:
  - длительно существующая угроза прерывания беременности
  - гестоз (ПЭ)
  - плацентарная недостаточность (ПН)
  - многоводие
  - многоплодие
  - аномалии расположения плаценты
  - анемии беременных

8. Иммунологические нарушения (аутоиммунные и аллоиммунные):
  - антифосфолипидный синдром связанный с циркулирующей антифосфолипидных антител
  - конфликт по системе ABO или резус-фактору
  - совместимость супругов по HLA-системе
  - иммунологические нарушения антинуклеарные, антигистоновые антитела
  - антиспермальные антитела
  - иммунологические нарушения связанные с увеличением содержания в крови естественных киллеров CD56
  - продукция антител к гормонам – эстрадиолу, прогестерону, хорионическому гонадотропину.
9. Тромбофилические факторы.
  - генетические формы тромбофилии (мутации МТГФР, PAI-1)
  - молекулярные факторы тромбофилии (ГПЦ)

**Социально-биологические аспекты невынашивания беременности.** В промышленных городах и крупных населенных пунктах частота невынашивания статистически выше, чем в мелких населенных пунктах [28, 35]. Установлена прямая зависимость преждевременного прерывания беременности от профессии матери, характера труда, от наличия профессиональных вредностей, даже при условии облегченного труда во время беременности. По-видимому, воздействию вредных условий труда (химические вредности, вибрация, радиация и др.) значительно нарушают репродуктивную функцию и в дальнейшем могут привести к невынашиванию беременности [28, 35]. Существенное влияние оказывают на течение беременности вредные привычки, курение, алкоголь, наркотики. Многие исследователи связывают выкидыши со стрессовыми ситуациями [35]. Возможна роль психо-цитокинного механизма потери беременности [35]. Из факторов, влияющих на уровень невынашивания, следует отметить возраст матери и паритет [16, 35].

**Экстрагенитальные заболевания матери.** Невынашивание при экстрагенитальной патологии обусловлено, с одной стороны, основным заболеванием, при котором патологические нарушения в организме беременной, способствуют развитию гипоксических и обменных изменений, а с другой, нарушением маточно-плацентарного кровообращения и эндокринного статуса в связи с патологией плаценты. Наряду с этим вносит свой вклад и фармакотерапия основных заболеваний матери (эмбрио- и тератогенные воздействия лекарственных препаратов) [21, 35].

**Анатомические факторы, как причина самопроизвольного прерывания беременности.** Внутриматочные синехии, образующиеся после инструментальных вмешательств или перенесённого эндометрита, диагностируются у 13,2% пациенток [35]. Неблагоприятные исходы беременности, связанные с аномалиями строения женских половых органов, наблюдаются в 10,8–14,3% случаев [21, 28, 35]. Самопроизвольное прерывание беременности у женщин с миомой матки встречается в 15% случаев [16]. Согласно данным литературы прерывание беременности в случаях аномалий строения женских половых органов, как правило, может быть связано с нарушенной имплантацией плодного яйца, недостаточно развитой васкуляризацией и рецепцией эндометрия, тесными пространственными взаимоотношениями [32].

**Мужской фактор.** Наряду с материнскими причинами невынашивания беременности не на последнем месте стоит мужской фактор. При этом считается, что нарушения

у мужчин связаны в основном с нарушением сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия и лейкоцитоспермия, а также с ранним «старением» сперматозоидов [29, 35]. По данным ряда авторов, немаловажными изменениями у мужчин считаются: эндокринные факторы, инфекции гениталий, системные заболевания, алкоголизм, иммунологические (совместимость по системе HLA) и генетические причины (хромосомные аномалии) [35, 59].

**Инфекционные заболевания матери.** В невынашивании беременности определённую роль играют как острые, так и хронические, а также латентно протекающие инфекции. Следует помнить, что большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной (стресс, простудные заболевания, переохлаждение и др.) [22]. Острые вирусные инфекции у матери (краснуха, герпес, аденовирус, цитомегаловирус и др.) в большинстве случаев приводят к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, спонтанным абортам, мёртворождениям, рождением детей с врождёнными пороками развития [21, 22, 28]. Наиболее часто, вирусы проникают к плоду трансплацентарно (для ЦМВ и ВПГ более характерен восходящий путь инфицирования) и оказывают прямое повреждающее действие на плодное яйцо [37]. Возможна также передача инфекционного агента с половыми клетками, особенно сперматозоидами. При этом происходит самопроизвольный выкидыш на очень ранних стадиях развития эмбриона [28].

Определённую роль в невынашивании беременности имеет и латентно протекающая инфекция (токсоплазмоз, листериоз и др.), хронические экстрагенитальные инфекционные заболевания (тонзиллит, пиелонефрит и др.), а также непосредственно инфекции урогенитального тракта [13, 21, 28]. При наличии генитальной инфекции прерывание беременности может произойти на любом сроке. У беременных с угрозой прерывания кольпиты и цервициты регистрируются в 50–67% случаев [13, 21, 28]. Чаще всего встречаются следующие инфекции: микоплазменная (25%), хламидийная (8–20%), кандидозная (11–15%), бактериальный вагиноз (20%), [13, 21, 28, 35]. Самопроизвольные выкидыши при наличии хламидийной инфекции встречаются в 2,2–12,9%, микоплазменной инфекции в 6,3–9,4%, кандидозе в 3,5–5%, бактериальном вагинозе в 8% случаев [28, 35]. По мнению большинства исследователей, для невынашивания беременности характерна не моноинфекция, а сочетанная урогенитальная инфекция, которая часто протекает в субклинической форме, что затрудняет ее выявление. В 15–20% случаев генитальная инфекция сочетается с пиелонефритом [13, 35].

Проявления инфекции острой или обострение хронической часто сопровождаются тромбофилическими нарушениями, что является одной из причин определяющих течение и исход беременности для матери и плода.

**Тромбофилические факторы.** Ряд авторов тромбофилией – называют состояние системы гемостаза, приводящие к тромбозу. Этот термин клиницисты обычно используют применительно к больным с некоторыми особенностями возникновения тромбозов (ранний возраст начала заболевания, частые рецидивы, семейный характер заболевания, резистентность к стандартной терапии, необычная локализация поражений – нижняя полая, мезентериальные и церебральные вены) [19, 35]. Аномалии свертывающей системы крови, приводящие к генетически обусловленным тромбозам, могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов.

В последние годы отмечается большое число публикаций указывающих на значительную роль тромбофилических осложнений в невынашивании беременности. При этом у 50–60% женщин с невынашиванием беременности ранних сроков отмечают скрытый дефект коагуляции [19]. На сегодняшний день накоплены клинические данные и проведен анализ результатов исследований, позволяющий выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [19].

Наиболее частыми нарушениями свёртывающей системы крови при невынашивании беременности являются: дефекты факторов XIII и XII свёртывающей системы крови, дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром, дефекты плазминогена, наследственный дефицит протеина S, синдром слипчивых тромбоцитов и др. Прерывание беременности при дефектах коагуляции может осуществляться по нескольким механизмам: нарушения с тенденцией к геморрагиям или нарушения с тенденцией к тромбозам [19, 35]. Самопроизвольное прерывание беременности происходит в результате нарушения фибринообразования в месте имплантации оплодотворённой яйцеклетки в эндометрий. В данном случае значение имеет дефицит факторов XIII, X, VII V и II (протромбина). Тромбофилические дефекты связаны с тромбообразованием в сосудах плаценты. Прерывание беременности возможно в течение всей беременности, но чаще всего в I триместре [12].

Выделяют приобретенные тромбофилические состояния (приобретённая ГЦ, антифосфолипидный синдром (АФС), эссенциальная тромбоцитемия), а также генетически обусловленные тромбофилии: генетически обусловленная гипергомоцистеинемия, недостаток XII фактора, дисфибриногенемия, связанную с тромбозами, дефицит протеина С и S, Лейденовская мутация гена V фактора свёртывания крови, дефицит антипротромбина, дефицит фактора II гепарина и нарушения в системе фибринолиза (дефицит плазминогена, дефицит тканевого активатора плазминогена и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа) [19].

Абсолютное большинство генетических форм тромбофилии клинически проявляются именно во время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Наблюдается возрастание коагулянтного потенциала в связи с увеличением почти в два раза всех факторов свертывания крови, кроме XI и XIII, на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности [19, 35]. Организм как бы готовится к возможному кровотечению в процессе родов. Увеличение уровня фибриногена начинается с 9–10 недель беременности. Также возрастает активность фактора VIII. Отмечено небольшое снижение XI фактора, и выраженное – XIII (фибринстабилизирующего); при этом снижается уровень антитромбина III (АТ – III) и протеина S. Также снижается фибринолиз в конце беременности и процессе родов [19, 35]. В раннем послеродовом периоде его активность возвращается к норме. Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. Помимо этого, в III триместре на 50% уменьшается скорость кровотока в венах нижних конечностей, за счет снижения тонуса венозной стенки вследствие гормональных изменений во время беременности, а также из-за частичной обструкции беременной маткой венозного оттока [19]. Все эти факторы создают дополнительные условия для развития тромбоза на фоне уже существующей генетической тромбофилии.

К наиболее частым и значимым формам наследственной тромбофилии относятся дефициты протеина С и протеина S, антитромбина III (АТ III), мутация фактора V Leiden,

мутация протромбина, генетически обусловленная гипергомоцистеинемия, дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, PAI-1, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и некоторые другие [12, 19, 35]. Все они в значительной степени предрасполагают в первую очередь к тромбозам, но так же и к акушерским осложнениям (ПОНРП, гестозы, антенатальная гибель плода, синдром задержки роста плода – СЗРП).

В последние годы появились данные о взаимосвязи такого молекулярного фактора тромбофилии как гипергомоцистеинемия (ГГЦ) с патогенезом микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике. Впервые связь между гомотеинурией и сосудистыми расстройствами описал Gibson et al. в 1964 году. В дальнейшем McCully обнаружил связь между повышенным уровнем гомотеина в крови и ранним развитием атеросклероза [19]. Впоследствии, во многих исследованиях была выявлена связь ГГЦ с патогенезом раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитием тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и других [19]. Имеются данные о связи ГГЦ с развитием синдрома Дауна [19]. В последние же годы подтвердилась связь ГГЦ с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, ПОНРП, дефекты нервной трубки у плода, плацентарную недостаточность, СЗРП [12, 19, 35].

ГГЦ сама по себе является мультифакториальным процессом, с вовлечением различных аспектов метаболизма гомотеина. Нормальное содержание гомотеина в крови составляет 5–15 мкмоль/л. Уровень выше его разделяют на легкую (16–30 мкмоль/л), среднюю (31–100 мкмоль/л) и тяжелую (более 100 мкмоль/л) ГГЦ. В течение жизни концентрация ГЦ увеличивается. В раннем детстве она составляет 5 мкмоль/л. У мужчин она на 1–2 мкмоль/л выше, чем у женщин [41, 20]. Во время беременности уровень гомотеина существенно снижается, и в среднем не превышает 3–5 мкмоль/л [19, 20].

По нашим данным средний уровень ГЦ в группах риска по НБ выше, чем у беременных с физиологическим течением беременности, и составляет в группе с НБ – 8,55+4,10 мкмоль/л, в группе с угрозой прерывания беременности и начавшимся выкидышем до 24 нед беременности – 9,06+2,50 мкмоль/л, а в группе с физиологически протекавшей беременностью – 4,35+1,87 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). У беременных с физиологическим течением беременности в 65% наблюдений уровень ГЦ не превышает 5 мкмоль/л. ГГЦ определяется у большинства пациенток с НБ и у беременных с угрозой прерывания и начавшимся выкидышем до 24 недель гестации – 85% и 97,5%, при этом чаще всего концентрация ГЦ выявляется в пределах 5,1–8 мкмоль/л.

По данным различных исследований существует множество факторов, способных влиять на повышение уровня ГЦ в плазме крови [12, 19, 20]. Практически все они в той или иной степени влияют на метаболизм основных кофакторов – фолиевой кислоты, витаминов В1, В6, В12, либо связаны с их недостатком. Учитывая вышеизложенное, эти факторы разделяются следующим образом [19, 20]:

#### I. Генетические дефекты в метаболизме гомотеина

1. CBS

2. MTHFR

3. Метионинсинтаза

#### II. Пищевой дефицит витаминных кофакторов

1. Фолат
2. Витамин В12 (кобаламин)
3. Витамин В6 (пиридоксин)

### III. Заболевания

1. Пернициозная анемия
2. Почечная недостаточность
3. Гипотирозидизм
4. Злокачественные опухоли: острый лимфобластный лейкоз; рак молочной железы, яичников или поджелудочной железы
5. Тяжелый псориаз
6. Сахарный диабет
7. Заболевания кишечника (болезнь Крона)
8. Системные заболевания (ревматоидный артрит и др.)

### IV. Лекарства / токсины

1. Антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат, фенитоин, карбамазепин)
2. Антагонисты витамина В6 (теофиллин, азарабин, эстроген-содержащие оральные контрацептивы, курение сигарет)
3. Тиазиды, закись азота, колестипол, никотиновая кислота, омега-3, метформин

### V. Возраст / пол

1. Старение
2. Мужской пол
3. Менопауза

### VI. Образ жизни

1. Курение
2. Алкоголь
3. Потребление большого количества кофе
4. Плохое питание

Особого внимания заслуживают генетические дефекты. Наиболее яркой генетической причиной тяжелой ГЦ и классической гомоцистинурии (врожденной) является гомозиготная мутация CBS. Частота встречаемости этой патологии в общей популяции 1 на 300 тысяч, а результатом является увеличение уровня ГЦ натощак вплоть до 40 – кратного от нормы [20]. Такой дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления включают дислокацию хрусталика и другие глазные осложнения, задержку умственного развития, примерно в 50% случаев, деформации скелета, ранний атеросклероз и атеротромботические (сосудистые) осложнения. Примерно у половины не леченных гомозигот сосудистые осложнения наблюдаются до 30-летнего возраста. Гетерозиготная форма проявляется ГЦ средней степени, встречается чаще и составляет 0,3–1% в общей популяции [20]. Ген CBS локализован в хромосоме 21q 22. 3. Мутация CBS проявляется в уменьшении сродства фермента к одному из его субстра-

тов, а, следовательно, в снижении активности фермента. В настоящее время описано около 92 мутаций гена CBS. Самыми частыми считают I278T и G307S, а также G919A, T833C, C341T. Частота специфических мутаций сильно варьирует в различных странах и этнических группах [20].

Менее частыми и значимыми являются мутации генов, кодирующих **метионин-синтазу (MS)** и **метионин-синтазу-редуктазу (MTRR)**. MS катализирует реметиляцию ГЦ в метионин и обладает полиморфизмом. Описанные варианты (A2756G и D919G) не коррелируют с уровнем ГЦ и не являются факторами риска сосудистых заболеваний [3, 20]. В отношении MTRR, активирующей кофакторы для MS, чей полиморфизм проявляется в варианте A66G, существуют исследования, которые доказывают ее влияние на ГЦ, и на связь с риском развития кардиоваскулярной болезни, дефектов нервной трубки у плода [3, 20].

Наиболее же частым ферментным дефектом, который связан с умеренным повышением уровня ГЦ, является **мутация в гене, кодирующем метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР)**. МТГФР катализирует реакцию деметилирования 5,10-метилтетрагидрофолата [3, 20]. На сегодняшний день описано 9 мутаций гена МТГФР, расположенного в хромосоме 1p36.3. Самой частой из них является вставка С677Т (в белке МТГФР – замещение аланина на валин), которая проявляется термолабильностью и снижением активности фермента МТГФР. Инактивация при нагревании до 46 градусов отличает мутантный фермент от нормального [20]. Частота данной мутации сильно варьирует в популяциях. Гомозиготная форма колеблется от 1,4% у африканцев и афроамериканцев до 15% у европейцев, азиатов, японцев [20].

По нашим данным частота мутации МТГФР значительно выше у пациенток с НБ (57,5%) и прогрессирующей беременностью с явлениями начавшегося выкидыша (52,5%) по сравнению с беременными с физиологическим течением беременности (10%) [12].

По некоторым литературным данным мутация МТГФР рассматривается как возможная генетическая предрасположенность к варикозной болезни у беременных. Полиморфизм МТГФР, в частности термолабильный, в половине случаев коррелирует с развитием ГЦ средней и легкой степеней. Особый интерес представляет взаимосвязь между генотипом и низким содержанием фолатов в крови. Повышение содержания фолатов в пище способно предотвратить повышение концентрации ГЦ в плазме [20].

**АФС** является наиболее значимой причиной тромбофилических осложнений при невынашивании беременности, патогенез его связан с образованием антител к фосфолипидам. При этом гибель плода при АФС характерна после 10 недель беременности [12, 18, 35]. Согласно литературным данным частота встречаемости АФС среди пациенток с невынашиванием беременности составляет 27–42% [18], что свидетельствует о его ведущей роли среди иммунных механизмов, приводящих к осложнениям и потере беременности. Согласно данным литературы [18], иммунологические факторы и гормональная регуляция в процессе гестации имеют тесные молекулярно – ферментативные взаимоотношения.

**Нейроэндокринные аспекты.** В этиологии самопроизвольного прерывания беременности в I триместре большую роль играют гормональные нарушения в организме матери, и составляют по данным литературы 30–40% [35]. Ведущими являются неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ), гиперандрогения (ГА), гормональные изменения, связанные с патологией щитовидной железы, гиперпролактинемия, сахарный диабет и ожирение.

При гипоталамическом варианте ожирения угроза прерывания встречается в 70% случаев, а преждевременные роды в 30% и развитие гестоза у 100% беременных [21, 35]. При обменно-алиментарном варианте эти показатели составляют 19–32% и 5–10%, а гестоз у 25–63% [21].

Спонтанные аборт при сахарном диабете (СД) наступают в 8,5–30% случаев, а преждевременные роды у 25–60% женщин [21].

Различные гормональные расстройства и дефекты метаболизма в щитовидной железе у беременных нередко приводят к самопроизвольным абортам или нарушениям морфологической и функциональной дифференциации органов плода, обуславливающим высокую антенатальную и раннюю детскую смертность [21].

У пациенток с привычным невынашиванием по данным В. М. Сидельниковой (1994), нарушение функции щитовидной железы встречается не чаще, чем в популяции (гипотиреоз – у 12,7%, гипертиреоз – у 2,5%, аутоиммунный тиреоидит – у 21%) [36]. При не леченом гипотиреозе, или отсутствии его терапии, течение беременности осложняется угрозой её прерывания (61%), самопроизвольным выкидышем (19,8%), плацентарной недостаточностью (70%) [36]. При не лечёном гипертиреозе со срока 6–8 недель беременности появляется угроза её прерывания, причём в 70% случаев по типу спонтанного аборта, в 26% отмечается угроза преждевременных родов, в 74% плацентарная недостаточность [8]. При декомпенсированном течении гипертиреоза риск рождения детей с врождёнными пороками развития повышается до 6%, а при адекватном лечении не превышает 1% [23].

По нашим данным у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности при обследовании, клинических и ультразвуковых признаков патологии щитовидной железы выявлено не было. Содержание ТТГ, Т3, и Т4 гормонов у беременных показал, что численные значения гормонов щитовидной железы соответствовали нормам. При этом антитела к ТПО обнаружены в 1,7% с неразвивающейся беременностью и в 5% с самопроизвольным абортom и угрозой прерывания беременности, а у пациенток с физиологическим течением беременности антитела к ТПО не диагностированы. Антитела к тиреоглобулину преимущественно диагностировались у пациенток с прервавшейся беременностью в 1,7% с неразвивающейся беременностью и 8,3% с самопроизвольным абортom, с угрозой прерывания беременности в 6,7%, а при физиологическом течении беременности – антитела к тиреоглобулину выявлены не были [17].

Исследования, проведённые на базе МОНИИАГ, показали, что при УЗИ патология ЩЖ в целом была выявлена у 15,2% беременных (ранее у эндокринолога не наблюдавшихся), при этом диффузное увеличение щитовидной железы имело место в 5,1% случаев. Распространённость узлового зоба составила 10,70%, первичный гипотиреоз выявлен у 4,95% беременных, повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе наблюдался у 4,97% женщин [35].

В физиологических условиях у беременных уровень пролактина (ПрЛ) начинает возрастать в I триместре беременности и увеличивается к концу беременности. С невынашиванием беременности связаны нетяжелые нарушения синтеза пролактина за счет андрогенного эффекта избытка пролактина. У 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов, отмечается повышенный уровень ДГА и ДГА-С, сниженный уровень глобулина связывающего половые стероиды (ГСПС). При этом чаще всего, клинические признаки гиперандрогении (ГА) отсутству-



ют [33]. По данным многих исследователей, при гиперпролактинемии, как правило, часто наблюдается бесплодие именно из-за его влияния на стероидогенез и избытка андрогенов, но, если беременность наступила, обычно она протекает без существенных осложнений [33, 35].

Среди эндокринных причин, приводящих к невынашиванию беременности, рассматривается **гиперандрогения** (ГА) – патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов. В структуре гормональных нарушений ГА составляет 21–48% [35]. По данным многочисленных исследований именно ГА обусловлены 21–32% невынашивания беременности [12, 35]. Характерной особенностью акушерского статуса у больных с ГА было прерывание более половины беременностей (52,9%) в первом триместре, причем каждая третья беременность была неразвивающейся, а каждая четвертая – по типу анэмбрионии, или беременность прерывалась во втором триместре в связи с развитием функциональной истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), либо плацентарной недостаточности [12].

**НЛФ** как причина эндокринного бесплодия и невынашивания беременности впервые была описана в 1949 году G. Jones и соавт. НЛФ у женщин с невынашиванием беременности, возможно, связана с частыми выскабливаниями полости матки, хроническим эндометритом, вторичными иммунными нарушениями, внутриматочными синехиями, пороками развития матки, генитальным инфантилизмом и, возможно, с нарушенной экспрессией гена рецепторов ПГ [35]. Развитие НЛФ предполагает несколько путей или факторов, вовлекаемых в патологический процесс: это снижение гонадотропинрилизинг гормона (ГнРГ), снижение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), неадекватный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), неадекватный стероидогенез или нарушения рецепторного аппарата эндометрия [30]. В настоящее время проведены исследования, в которых подчеркивается, что снижение уровня гормонов при беременности обусловлено не тем, что в организме матери есть нарушения, а что неадекватное плодное яйцо не стимулирует организм матери к должной продукции гормонов [30]. Гиперсекреция ЛГ и гипосекреция ФСГ в I фазу цикла могут быть причиной неполноценного плодного яйца. Снижение продукции E2 ведет к неполноценной продукции ПГ [30, 35]. Наличие желтого тела само по себе не может служить маркером адекватной насыщенности организма прогестероном.

Концентрация прогестерона в плазме крови в целом зависит от следующих параметров:

- объём жёлтого тела (количество и размер лютеиновых клеток);
- кровоснабжение (прямо пропорционально возрастанию концентрации прогестерона);
- функциональная способность лютеиновых клеток синтезировать прогестерон (степень экспрессии рецепторов к ЛПНП, ЛПВП, ЛГ, гормон роста, ИПФР-1);
- адекватное функционирование ферментных систем.

В процессе имплантации плодного яйца и развитии нормальной беременности ключевая роль принадлежит именно **прогестерону**. Недостаточный уровень прогестерона может привести к бесплодию или привычному невынашиванию беременности. Еще до оплодотворения прогестерон вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина, снижает синтез простагландинов.

Прогестерон является основным гормоном, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода [30].

Установлено, что в лимфоцитах периферической крови в норме присутствуют рецепторы прогестерона. При отсутствии беременности количество лимфоцитов, содержащих рецепторы прогестерона, невелико. Однако количество этих клеток увеличивается при наступлении беременности и возрастает пропорционально ее сроку. Вероятно, такое увеличение числа рецепторов прогестерона может быть вызвано эмбрионом, который выступает в роли аллоантигена, стимулирующего лимфоциты крови [30, 35].

В связи с этим важным является не только продукция прогестерона, но и оценка состояния рецепторного аппарата. В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами Т-клетки CD56+ продуцируют медиаторный белок 34-kDa – ПИБФ (прогестерон индуцированный блокирующий фактор), который, воздействуя на NK-клетки, направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK-клеток – больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56+ CD16- [68]. ПИБФ появляется в крови женщин с ранних сроков беременности, его концентрация нарастает, достигая максимума к 40 неделям гестации, и резко снижается после родов. ПИБФ определяется иммуноферментным методом.

Введение антител, нейтрализующих эффект ПИБФ, приводит к тому, что соответствующие рецепторы оказываются недоступными для молекул прогестерона, вследствие чего прекращалась выработка ПИБФ. Недостаток ПИБФ в свою очередь приводит к прерыванию беременности [37].

**Генетические причины самопроизвольного прерывания беременности.** В настоящее время одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков принято считать генетический фактор, под которым понимают спонтанное прерывание развития эмбриона с хромосомным дисбалансом [16, 35]. Потери гамет начинаются с момента овуляции. По данным Weathersbee P.S. (1980) из оплодотворённых яйцеклеток 10–15% не может имплантироваться [35]. По данным Wilcox и соавт. (1988) преглинические потери беременности составляют 22% [35]. По данным French F. и Bierman J (1972), из 1000 беременностей, зарегистрированных с 5 нед, к 28 нед заканчивается самопроизвольным абортom 227, причём, чем меньше срок гестации, тем чаще потери [35].

Многочисленными исследованиями установлена высокая частота хромосомных нарушений у плода при самопроизвольных абортах, в связи с этим считается, что хромосомные аномалии являются основной причиной этой патологии [17, 35]. По данным литературы [35], при цитогенетическом исследовании абортусов в 50–65% случаев выявляются хромосомные аномалии.

По нашим данным, у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности до 7–8 недель в 40% случаев диагностировано изменение кариотипа эмбриона, в виде количественных aberrаций. Причем, данные изменения выявлены у 50% обследованных с анэмбрионией, 50% с неразвивающейся беременностью и у 20% при самопроизвольном аборте. Хотя изменений в кариотипе супружеской пары данных выявлено не было [17]. Таким образом, ранние потери беременности можно считать своеобразным инструментом естественного отбора [35], направленным на устранение хромосомных мутаций.

Согласно данным Алиповой В. И. и соавт. [2], суммарные репродуктивные потери у человека составляют около 50% от числа зачатий, причём доминирующее значение в генезе потерь принадлежит хромосомным и геномным мутациям. Большинство хромо-

сомных нарушений наследственно не обусловлены и возникают *de novo* в гаметах родителей вследствие нарушений процессов мейоза или на ранних стадиях деления зиготы как следствие нарушений митоза [34].

При цитогенетическом исследовании самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, анэмбрионий, выявляют различные варианты хромосомных aberrаций [4, 25]. Выделяют два основных типа хромосомных нарушений: нарушения числа хромосом (количественные aberrации) и нарушения структуры хромосом (структурные aberrации) [4, 10, 17]. Изменение количественного набора хромосом (анэуплоидия) – присутствие дополнительной хромосомы (трисомия) или отсутствие хромосомы (моносомия) – возникает вследствие нарушения расхождения хромосом в процессе деления клетки: генетический материал распределяется неравномерно среди дочерних клеток (нерасхождение хромосом, non-disjunction). Полиплоидии (триплоидия, тетраплоидия) обычно возникают при оплодотворении двумя и более сперматозоидами, что приводит к формированию зиготы, содержащей три набора хромосом вместо двух, или при нарушении экстрезии (выбрасывания) полярных телец в мейозе [4, 25].

По данным различных авторов [10, 11] у 44,5–49,8% ранних абортусов встречаются полные трисомии по аутосомам, X-моносомии обнаруживаются у 23,7–24,2%, у 15,1–17,4% обследованных диагностированы полиплоидии [17, 22, 25]. Такая аномалия, как моносомия 45, X0, летальна для эмбриона и в 98% беременностей заканчивается её прерыванием на ранних сроках, а выживание (2%) связано с мозаицизмом [4, 17].

По нашим данным у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности количественные aberrации в исследуемом абортивном материале были преимущественно представлены трисомиями в 18,3% и тетраплоидиями в 16,7% случаев, тогда как триплоидиями всего в 5% [17].

Частота возникновения трисомий увеличивается с возрастом матери [17, 35, 71]. По данным многочисленных исследований [4, 71], трисомии составляют основную долю хромосомной патологии. Трисомия хромосомы 16 встречается в 31% случаев, хромосомы 22 – в 10,4%, хромосомы 21 – в 9,5%, хромосомы 15 – в 7,2%, хромосомы 13 – в 5,1% [4, 35]. В то же время, считают, что трисомия некоторых аутосом у абортусов встречается крайне редко, нарушая развитие плодного яйца ещё в доимплантационном периоде, и может свидетельствовать о высокой генетической значимости этих аутосом [2, 6]. Aberrации числа хромосом, как правило, носят спорадический характер и не повторяются в последующих беременностях [71].

Aberrации структуры хромосом представляют собой нарушение в строении одной или более хромосом. Примерами структурных aberrаций являются инверсии (поворота участка хромосомы на 180°), кольца (хромосома формирует кольцевую структуру), транслокации (перенос участка хромосомы на негомологическую хромосому) [4, 71]. Наиболее частой цитогенетической причиной повторных выкидышей является реципрокная транслокация, реже – инверсия, делеция и мозаицизм сегмента хромосомы одного из родителей [25, 38]. Транслокации могут быть реципрокными или робертсоновскими. При реципрокных транслокациях происходит взаимный обмен участками между негомологичными хромосомами; в случае робертсоновской транслокации происходит соединение вместе двух акроцентрических хромосом (хромосомы с одним длинным плечом). К акроцентрическим хромосомам относятся хромосомы 13, 14, 24, 15, 21, 22. При сбалансированных структурных нарушениях хромосом количество представленного хромосомного материала соответствует норме, но конфигурация хромосом нарушена. Человек, имею-

щий сбалансированную перестройку хромосом, как правило, не имеет фенотипических проявлений, кроме возможных проблем с воспроизведением здорового потомства [4, 71].

Структурные aberrации встречаются приблизительно с частотой 1 на 500 человек [71]. В популяции частота супружеских пар, в которых один из партнёров является носителем сбалансированной транслокации, составляет 0,2% [25]. У супружеских пар с привычным невынашиванием беременности структурные аномалии хромосом встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции – до 2,4% [35], по некоторым данным – до 10% [2]. Такие супружеские пары имеют повышенный риск зачатия ребёнка с несбалансированным кариотипом, что может привести к самопроизвольным выкидышам или к рождению ребёнка с множественными пороками развития [2]. Нарушения структуры хромосом могут передаваться от родителей к ребёнку, поэтому в случае диагностики структурных нарушений хромосом у плода или индивидуума желательно обследование родителей (кариотипирование) и возможно, других близких родственников [71].

В последние годы, внимание ученых привлекают иммунологические аспекты самопроизвольного прерывания беременности, которые в 40–50% случаев проявляются в виде патологических изменений на различных уровнях иммунной системы, а также неадекватной реакцией организма матери на отцовские антигены [35, 37].

**Иммунологические факторы самопроизвольного прерывания беременности.** Среди иммунологических аспектов невынашивания беременности различают аутоиммунные и аллоиммунные. Примером аллоиммунных нарушений является: гемолитическая болезнь новорожденных в связи с Rh- или ABO – сенсбилизацией, или с сенсбилизацией к другим эритроцитарным антигенам Kell, Duffy, Pp и др., а также, прерывание беременности вследствие того, что в материнском организме не вырабатываются антитела, защищающие плод от её иммунной агрессии, вследствие совместимости супругов по системе HLA (human leucocyte antigens). Синоним: МНС – major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости [35, 42].

HLA систему определяет группа генов, белки которых служат маркерами идентичности на поверхности различных клеток, с которыми Т-лимфоциты взаимодействуют через собственные рецепторы в иммунной реакции. Группа генов системы HLA I, II, III классов расположены на коротком плече 6-ой хромосомы. Для репродукции наиболее значимыми являются I класс локусы HLA – A, B, C – эти гены представляют собой семейство пептидов, реагирующие с цитотоксичными-Т-клетками (CD8+).

Недавно было открыто, что I класс взаимодействует с NK-клетками, предотвращая лизис клеток [17, 35]. II класс локусы HLA DP, DQ, DR – присутствуют преимущественно на клетках иммунной системы, макрофагах, эпителиальных клетках. В основном взаимодействуют с Т-хелперами (CD4+) [35]. III класс генов принимает основное участие в процессах воспаления, содержит аллели компонентов комплекса C2, C4 и Bf (пропердиновый фактор), а также TNF (фактор некроза опухоли). Большая группа иммуноглобулинов, подобных рецепторам NK клеток, обнаружена на 19 хромосоме – это так называемые неклассические локусы HLA – E, F и G [35].

По данным А. Веер и J. Kwak (1999, 2000) выделяют 5 категорий иммунных нарушений, приводящих к потере беременности в I триместре гестации, привычного невынашивания, неудач ЭКО и некоторых форм бесплодия [35,42].

I категория – совместимость супругов по системе HLA и связь ныне известных антигенов системы HLA с нарушением репродуктивной функции.

- II категория – антифосфолипидный синдром, связанный с циркулирующей антифосфолипидных антител.
- III категория – иммунологические нарушения, такие как антинуклеарные, антигистоновые антитела.
- IV категория – антиспермальные антитела.
- V категория – 1-й раздел связан с увеличением содержания в крови естественных киллеров CD56; 2-ой раздел связан с продукцией антител к гормонам – эстрадиолу, прогестерону, хорионическому гонадотропину.

Несмотря на то, что исследователями выделено 5 категорий иммунологических нарушений, чёткого деления в клинической практике не происходит. По данным Серовой Л. Д. и соавт., (1998) при совместимости супругов более чем по 2 антигенам HLA риск невынашивания составляет практически 100% [34, 39]. Совместимость супругов по антигенам HLA ведёт к низкому уровню блокирующих антител, защищающих эмбрион от иммунной агрессии матери. При НВ совместимость по данному локусу HLA I класса выявлена в 55,5% случаев, по двум локусам – в 18,5%, гомозиготность по 1–2 локусам HLA II класса выявлена в каждом третьем случае [39].

Известно, что невынашивание беременности является маркером аутоиммунной патологии в организме женщины, а основным триггером аутоиммунных нарушений являются инфекционные агенты, низковирулентные, способные длительно и бессимптомно персистировать в организме [35]. Имея в своей структуре антигены, сходные с антигенами хозяина, они вызывают его иммунологическое «ослепление», индуцируя в то же время каскад аутоиммунных реакций, развитие вторичных иммунодефицитов и иммуносупрессий [37].

Многочисленные исследования клеточного звена иммунитета показали, что при беременности, прежде всего, происходят изменения в соотношении регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону супрессии: наблюдается увеличение процента Т-лимфоцитов с фенотипом супрессоров/цитотоксических клеток (CD8+) и уменьшении количества Т-клеток с фенотипом хелперов (CD4+). Уменьшение относительного содержания CD4+ лимфоцитов наблюдается в I половине беременности [26, 37].

По нашим данным у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности, в том числе с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортom, обнаружено уменьшение CD4+ клеток (средние относительные значения в I –  $29,1 \pm 1,7\%$ ,  $28,9 \pm 1,4\%$  во II группах и  $36,8 \pm 1,6\%$  в группе с физиологическим течением беременности). Наряду с уменьшением CD4+ отмечается снижение CD8+ клеток (средние относительные значения в I –  $15,4 \pm 0,8\%$ ,  $15,3 \pm 1,1\%$  во II группах и  $20,1 \pm 1,2\%$  в контрольной группе) и Т-лимфоцитов (CD3+) (средние относительные значения  $54,3 \pm 1,8\%$  в I,  $53,7 \pm 2,1\%$  во II группах в противоположность к  $66,9 \pm 1,3\%$  в контроле). О снижении количества цитотоксических Т-клеток (CD8+) у женщин с НВ указывают и другие авторы [54,111,172]. Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) в группах пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности  $1,89 \pm 0,16$  в I,  $1,89 \pm 0,14$  во II и  $1,83 \pm 0,1$  при физиологическом течении беременности [26].

По нашим данным было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение средних значений относительного содержания естественных киллеров (CD16+) у больных с самопроизвольным прерыванием беременности ( $21,7 \pm 1,1\%$  в I и  $21,4 \pm 1,3\%$  во II группах) по сравнению с контрольной группой ( $12,3 \pm 1,2\%$ ). Аналогичные данные об увеличении

количества клеток с цитотоксической активностью (естественных киллеров) в периферической крови у женщин с невынашиванием беременности отмечены в работах других авторов [111,150,161,162,167,170]. Снижение CD3+ и иммунорегуляторных субпопуляций (CD4+ и CD8+), повышение содержания естественных киллеров (CD16+) в периферической крови могут свидетельствовать об умеренно выраженном вторичном иммунодефиците.

Согласно мнению Т. Wegmann и соавт. (1993), при нормальной беременности имеется склонность иммунной системы матери к уходу от потенциально повреждающего ответа I-го типа (Th1-воспалительного) к ответу 2-го типа (Th2-супрессорному) [26].

По нашим данным внутриклеточное определение в лимфоцитах CD4+ провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  и продукта Th2 - IL-4, позволило оценить соотношение цитокинов Th1/Th2. Процентное содержание CD4+, синтезирующих IFN- $\gamma$ , у обследованных с самопроизвольным прерыванием беременности колебалось от 8,8% до 21,3%, средние значения составили  $15,3 \pm 1,06\%$  в группе женщин с НБ и  $15,0 \pm 1,04$  в группе пациенток с самопроизвольным абортom, что достоверно превышает показатели беременных с несложным течением I триместра -  $7,3 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,05$ ). IL-4 является одним из цитокинов, продуцируемый Th2 субпопуляцией лимфоцитов. В 100% случаев контрольной группы определялись CD4+ клетки, синтезирующие IL-4, у 8,6% пациенток с самопроизвольным абортom IL-4 не определялся. Средние значения процентного содержания CD4+, синтезирующих IL-4 у беременных с физиологическим течением гестационного периода, составили  $6,6 \pm 0,1\%$ , что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает средние значения в группе женщин с НБ (I группа) ( $2,7 \pm 1,1\%$ ) и самопроизвольным абортom (II группа) ( $2,9 \pm 1,03\%$ ). Среднее значение соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 в группе женщин с патологическим течением гестационного периода было равно  $5,7 \pm 0,12$  в I группе и  $5,2 \pm 0,14$  во II группе, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало показатели в контрольной группе  $1,1 \pm 0,04$  [26].

Таким образом, у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности, в том числе с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортom, преобладают эффекты активации Th1-лимфоцитов. Об изменении баланса Th1/Th2 с преобладанием эффектов цитокинов Th1 у женщин с невынашиванием беременности указывают и другие авторы [26].

У пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортom в I триместре гестации уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 в содержимом цервикального канала значительно повышен, что достоверно различается ( $p < 0,05$ ) с группой женщин с физиологическим течением гестационного периода. В исследуемых группах с самопроизвольным прерыванием беременности содержание IL-6 в содержимом цервикального канала колебалось от 76,4 до 229,7 pg/ml, при этом не выявлено различий ( $p > 0,05$ ) в показателях этого цитокина у женщин с НБ (I группа) и пациенток с самопроизвольным абортom (II группа). Средние значения IL-6 в I группе  $170,0 \pm 45,8$  pg/ml и  $162,8 \pm 37,3$  pg/ml во II группе, что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе -  $53,4 \pm 3,9$  pg/ml [26].

Показатели IL-1 $\beta$  колебались от 78,6 до 226,4 pg/ml в группах пациенток с осложненным течением гестационного периода. При этом средние значения IL-1 $\beta$  в группе пациенток с физиологическим течением беременности были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) ( $69,7 \pm 16,7$  pg/ml), чем у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности:  $138,8 \pm 47,1$  pg/ml в группе пациенток с НБ (I группа) и  $139,3 \pm 44,3$  pg/ml в группе больных с самопроизвольным абортom (II группа) [26].

Аналогичные тенденции отмечены и по отношению к TNF- $\alpha$ , уровни которого колебались в интервале от 32,2 до 208,9 pg/ml у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и от 31,1 до 64,8 pg/ml в контрольной группе. TNF- $\alpha$  в I группе – 118,9 $\pm$ 49,3 pg/ml, во II группе – 123,8 $\pm$ 45,9 pg/ml, что достоверно различается ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой – 43,6 $\pm$ 21,2 pg/ml. В ряде научных исследований также сообщается о повышении уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в соскобе из цервикального канала у женщин с осложненным течением гестационного периода, в том числе и с невынашиванием беременности [26].

Анализ результатов исследования иммунокомпетентных клеток в децидуальной ткани, полученной при удалении неразвивающейся беременности и остатков плацентарной ткани, показал, что относительное число больших гранулярных лимфоцитов (CD56+) при физиологической беременности колеблется от 22% до 40%, а среднее относительное содержание составило 30,7 $\pm$ 5,4%. При самопроизвольном прерывании беременности в децидуальной ткани обнаружено повышение числа БЛ (CD56+) в 1,5 раза – средние значения были 46,9 $\pm$ 8,4% в группе с НБ и 47,5 $\pm$ 7,7% в группе женщин с самопроизвольным абортom ( $p < 0,05$ ). Содержание БЛ у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности колебалось в пределах 30% – 62%. Следует отметить, что у 30 (81,1%) женщин с НБ и 28 (80%) пациенток с самопроизвольным абортom уровни CD56+ клеток были выше, чем у беременных контрольной группы [26].

Содержание Т-лимфоцитов (CD3+) у подавляющего большинства женщин с самопроизвольным прерыванием беременности не различалось по сравнению с беременными с физиологическим течением гестационного периода и колебалось в широких пределах от 47% до 80%. В 3 (8,1%) случаях с НБ и у 2 (5,7%) обследованных с самопроизвольным абортom содержание CD3+ клеток было повышено до 82%. Средние значения составили в группе с НБ 68,2 $\pm$ 9,3%; 67,7 $\pm$ 8,9% у пациенток с самопроизвольным абортom и 65,2 $\pm$ 8,4% при физиологической беременности, что достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ) между обследуемыми группами [26].

При физиологической беременности содержание в децидуальной ткани Т-хелперов колебалось в пределах 25% – 38%, тогда как у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности – от 25% до 44%. Средние значения составили в группе с НБ 32,6 $\pm$ 5,2%; 33,1 $\pm$ 5,01% у пациенток с самопроизвольным абортom, что достоверно различалось ( $p < 0,05$ ) со значениями (26,7 $\pm$ 1,4%) при физиологической беременности [26].

Содержание цитотоксических Т-клеток в децидуальной ткани у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности достоверно не различалось по сравнению с обследованными с физиологическим течением гестационного периода и колебалось в пределах 18 – 38%. Средние значения содержания CD8+ были в группе с НБ 27,9 $\pm$ 5,5%; 28,5 $\pm$ 5,1% во II группе и 26,8 $\pm$ 4,9% в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной цитолитической активности в виде увеличения относительного содержания БЛ (CD56+) и Т-хелперов (CD4+) у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности по сравнению с группой женщин с физиологическим течением гестационного периода. Более высокое содержание цитотоксически активных клеток в децидуальной ткани у женщин с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным абортom отмечают и другие авторы [26].

**Аутоиммунные процессы при беременности раннего срока.** Антитела являются ярким проявлением аутоиммунитета, вырабатываются против собственного организма и называются аутоантителами. С одной стороны, аутоантитела рассматривают как

нормальный продукт иммунной системы, который участвует в поддержании гомеостаза в организме [35, 37], а с другой стороны – как факторы патогенеза различных заболеваний [67].

Различия между нормой и патологией носят количественный характер. Считается, что к развитию патологических изменений в организме могут привести чрезмерное повышение концентрации и/или аффинности или снижение этих параметров ниже допустимых значений. Характер патологии определяется конкретной антигенной специфичностью аутоантител [37, 67]. Экспериментальным путём доказано, что в организме здоровых людей постоянно присутствует какое-то количество аутоантител к ДНК, гистонам, белкам цитоскелета клеток, компонентам межклеточного матрикса, ко многим ферментам и другим компонентам клеток собственного организма.

Описано более 100 естественных аутоантител разной эпитопной направленности. продуцируются эти антитела субпопуляцией В-лимфоцитов, несущих поверхностный антиген CD5 [34]. CD5+ лимфоциты составляют от 10 до 30% всех В-клеток [34]. Титры аутоантител повышаются: при стрессе, беременности, старении и практически при всех заболеваниях [34]. Начало активной продукции аутоантител совпадает во времени с началом важнейших этапов, таких как дифференцировка и морфогенез плода. Имеются сведения о роли аутоантител к гормонам как возможном факторе нарушения репродуктивной функции [35].

Уже с 30-х годов прошлого столетия начались разработки о роли антител к стероидам, в это время была сформулирована концепция аллергии на гормоны яичников. С 70-х годов стали проводиться исследования роли аутоенсибилизации к прогестерону, разрабатывались контрацептивные средства на основе моноклональных антипрогестероновых антител [17, 35]. В последние годы появились публикации о роли аутоантител к прогестерону в генезе предменструального синдрома, дисменореи, аутоиммунного дерматита [35]. По данным Сидельниковой В. М. 2008, около 10% женщин с привычной потерей беременности имеют антитела к эндогенному прогестерону [36].

Особое место уделяется исследованию репродуктивной функции у женщин с высоким уровнем антител, способных связывать ХГЧ – один из ключевых гормонов, определяющих становление и развитие беременности, особенно в ранние сроки [37]. Антитела, способные связывать ХГЧ, могут быть обнаружены у женщин без введения экзогенного ХГЧ как во время беременности, так и вне её. Однако вопрос о том, что индуцировало их образование, мало изучен. Неоднозначно мнение о том, что эти антитела синтезируются в ответ на антигены именно молекулы ХГЧ, даже если они распознают  $\beta$ -субъединицу, т. к. она близка по антигенной структуре к  $\beta$ -субъединицам гонадотропинов ЛГ и ФСГ, а также ТТГ. В то же время факт частого выявления у женщин с невынашиванием беременности высокого уровня антител, способных связывать ХГЧ, являлся важным независимо от того, вносят ли они вклад в патогенез прерывания беременности или просто являются одним из маркеров аутоиммунных процессов, сопровождающих патологию беременности [37].

Проведённые исследования показали [37], что спектр выявляемых антител представлен антителами как к нативной молекуле ХГЧ, так и к её субъединицам ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Наличие антител к ХГЧ часто сопутствуют другие аутоиммунные состояния, в частности АФС. Согласно данным литературы предрасполагающими факторами к развитию сенсибилизации к ХГЧ, в том числе инфекционные заболевания, отягощённый аллергологический анамнез, использование с целью стимуляции овуляции гонадотропных препаратов,



искусственные аборт и самопроизвольные репродуктивные потери, особенно в I триместре [37]. В ряде исследований диагностирован волнообразный характер динамики уровня антител к ХГЧ во время беременности с 3 характерными пиками, что позволяет патогенетически обосновать усиление глюкокортикоидной терапии в эти сроки [37]. Характерными сроками повышения уровня антител к ХГЧ являются 12–14, 22–24 и 32–34 нед гестации. Антитела к ХГЧ длительно циркулируют в крови и вне беременности. У женщин с высоким уровнем антител к ХГЧ отмечается ранее (3–8 нед. гестации) развитие хронической формы ДВС синдрома (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови), что, по-видимому, является одной из основных причин внутриутробной гибели эмбриона и плода [35, 37].

В настоящее время не существует единой точки зрения на роль антител к ткани ЩЖ (АТ-ЩЖ) в генезе бесплодия и невынашивания беременности. АТ-ЩЖ, как известно, могут обнаруживаться у абсолютно здоровых людей, при этом в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Среди женщин репродуктивного возраста распространённость классических АТ-ЩЖ (к тиреоглобулину – АТ-ТГ и пероксидазе тиреоцитов – АТ-ТПО) достигает 5–10% [27]. ТПО – это фермент, участвующий в процессе йодирования тиреоглобулина и синтезе гормонов щитовидной железы, является основным компонентом тиреоидного микросомального антигена белковой природы. Ингибируя пироксидазную активность, АТ к ТПО тормозят процесс окисления йодида, т.е. переход его в активную форму, в результате чего не происходит снижение синтеза тиреоидных гормонов и развивается состояние гипертиреоза. Антитела к тиреоглобулину – это антитела к предшественнику гормонов щитовидной железы – тиреоглобулину. Антитела, связывая тиреоглобулин, нарушают синтез гормонов, что способствует развитию гипотиреоза. Чаще всего проводят исследование на наличие АТ-ТГ и АТ-ТПО, однако наиболее информативно определение только уровня АТ-ТПО, поскольку изолированное носительство АТ-ТГ наблюдают редко и оно имеет меньшее диагностическое значение. Под носительством АТ-ЩЖ понимают выявление последних на фоне нормальной структуры и функции ЩЖ. Носительство АТ-ЩЖ без нарушения ЩЖ не требует проведения какого-либо лечения. Тем не менее, результаты ряда исследователей 90-х годов показали, что риск спонтанного прерывания беременности у женщин с АТ-ЩЖ превышает таковой у женщин без АТ-ЩЖ в 2–4 раза [27]. Наиболее велик риск в I триместре беременности. В дальнейшем у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание, этот риск повышается с увеличением срока беременности [27, 35]. Существует точка зрения, что аутоиммунные тиреопатии могут способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желёз, в том числе аутоиммунной патологии в репродуктивной системе, а также являться маркёром аутоиммунного неблагополучия при развитии беременности [35].

## **Глава 2. Угроза прерывания беременности первого триместра гестации. Некоторые аспекты современной этиотропной терапии**

### **2.1. Ретрохориальная гематома – как форма невынашивания беременности. Алгоритм этапной терапии**

Кровотечения и образование ретрохориальных гематом в первом триместре беременности являются клиническими формами невынашивания беременности и в 10–15% случаев осложняют течение беременности у женщин с привычным ее невынашиванием [35]. В половине этих случаев данные клинические проявления носят рецидивирующий характер и распространяются не только на первый триместр беременности (до 12 недель), но так же и на второй – (до 16–18 недель). Однако в таких сроках гестации уже сформирована плацента, и гематомы имеют ретроплацентарный характер и являются проявлением преждевременной отслойки плаценты [24, 35]. Именно рецидивирующее течение ретрохориальной гематомы представляет наибольшую сложность в тактике ведения.

В исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета РНИМУ им Пирогова было включено 105 беременных со сроком беременности 6-16 недель в возрасте от 22 до 35 лет. Группы были разделены следующим образом:

1 группу составили 35 беременных с ретрохориальной гематомой, впервые возникшей в данную беременность.

Во 2 группу было включено 35 беременных, у которых формирование ретрохориальной гематомы имело рецидивирующий характер (2 и более раз). Необходимо отметить, что максимальное количество рецидивов было отмечено как 8 раз.

Третью группу составили 35 беременных с физиологическим течением беременности.

Критериями исключения являлись: экстрагенитальная патология (артериальная гипертонзия, сахарный диабет, варикозная болезнь, и др.), ранний токсикоз беременных. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не являлись критериями исключения.

Было проведено соответствующее обследование, направленное на выявление возможных факторов и причин невынашивания беременности. Так же проводилось обследование на генетические формы тромбофилии: мутация V фактора Лейдена, мутация гена протромбина, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и мутация гена активатора плазминогена 1 типа (РАI-1).

Для определения функциональной адекватности желтого тела определяли так же соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона (Е2/ПГ). Наряду с вышеизложенными методами проводилось расширенное исследование системы гемостаза.

По нашим данным невынашиванием беременности в 1 и 2 группе исследования страдали 22,9% и 25,7% пациенток соответственно, а в 3 группе лишь – 5,7%. Привычное невынашивание беременности было выявлено у 8,6% и 11,4% беременных 1 и 2 группы, и у 2,9% беременных 3 группы. Беременность в результате использования ВРТ и ЭКО была у 14,3% и 17,1% пациенток 1 и 2 групп, в 3 же группе исследования таких беременных не было. Своевременные роды в анамнезе имели 14,3%, 11,4% и 57,1% беременных 1, 2 и 3 групп соответственно.

Пациентки 1 и 2 групп исследования при поступлении в стационар в 57,1% и 68,6% случаев соответственно предъявляли жалобы на тянущие боли или чувство дискомфорта внизу живота. Лишь у 34,3% и 31,5% беременных 1 и 2 группы отмечались кровяные выделения из половых путей различной интенсивности. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) определялись повышение тонуса миометрия, отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы объемом от 5 до 35 мл. Объем гематомы был в пределах от 0,32 до 44,1 см<sup>3</sup>, в среднем составил 7,3 см<sup>3</sup>. Также определялось «жёлтое тело беременности», размеры которого, соответствовали норме у 85,7% беременных 1 группы и 88,6% пациенток 2 группы, в остальных случаях определялась киста «жёлтого тела». У всех беременных патологии шейки матки и патологии придатков по данным УЗИ выявлено не было.

У 2 пациенток в 8 и 9 недель беременности (из 1 и 2 группы) были выявлены по УЗИ гипоплазия амниальной полости, деформация амниальной полости и признаки первичной хориальной недостаточности с преждевременным регрессом желточного мешка.

Наиболее интересными явились результаты обследования на основные факторы невынашивания беременности. При анализе показателей стероидного профиля мочи было выявлено, что та или иная форма гиперандрогении (ГА) (преимущественно смешанная) определялась с равной частотой в 1 и 2 группах: 45,7% и 48,6% соответственно, в 3 группе – лишь у 17,1% беременных. Аналогичная закономерность была выявлена и по результатам обследования на инфекционные факторы невынашивания беременности (методами ПЦР, бактериологического посева и исследования TORCH-комплекса).

Аутоантитела М и G к гормонам (ПГ, ХГЧ, ТПО, ТТГ) в высоком титре по сравнению с физиологически протекающей беременностью (3 группа) в 1 группе выявлялись в 34,3% случаев, а во 2 группе в 1,5 раза чаще – 45,7%.

Наиболее существенные различия (в 2 и более раз) выявлены по показателям генетических форм тромбофилии и маркерам АФС. Так положительные АКЛ и ВА, исследованные дважды с интервалом в 2 недели, были выявлены у 31,4% пациенток 1 группы, и у 65,7% беременных 2 группы (рецидивирующее течение ретрохориальной гематомы), что в 2,1 раза выше по сравнению с 1 группой (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1. Частота факторов невынашивания в основных группах исследования

В группе контроля таких изменений выявлено не было, поскольку туда изначально отбирались пациентки с физиологическим течением беременности.

Гетеро- или/и гомозиготная мутация по одному из генетических факторов тромбофилии была выявлена у 17,1% беременных 1 группы, тогда как во 2 группе данный показатель был существенно выше и составил 45,7% (в 2,7 раза). При этом наиболее частыми формами генетической тромбофилии являлись мутации МТГФР и PAI-1 (подавляющее большинство случаев моно- или мультифакториальной генетической тромбофилии).

Мультифакториальные формы генетической тромбофилии были выявлены у 1 (2,9%) пациентки 1 группы, и у 22,9% беременных 2 группы (выше в 7,9 раз). Интересно, что наиболее частым сочетанием в группах с рецидивирующим течением гематом являлось сочетание МТГФР (гомо- или гетерозиготный вариант) с мутацией PAI-1 (4G/4G или 4G/5G).

Полученные данные свидетельствуют о несомненной роли генетических тромбофилий в виде мутаций МТГФР и PAI-1 в формировании и рецидивировании ретрохориальных гематом.

У 4 беременных (1 из 1-ой, и 3 из 2-ой группы) с 5–8 эпизодами формирования ретрохориальных гематом имелось сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии. У пациенток с физиологическим течением беременности частота иммунологических и тромбофилических факторов невынашивания не превышала среднепопуляционные показатели (не более 5–8% по всем параметрам в данной группе). Данные так же представлены на рисунке 2.1.

Полученные результаты подтверждались исследованием показателей гемостазиограммы в группах обследования. У беременных с АФС и/или генетическими формами тромбофилии в 1 и 2 группах исследования определялась выраженная тромбофилия (гиперкоагуляция и гиперагрегация) с изменением показателей тромбоэластограммы (хронометрическая гиперкоагуляция), плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, с повышением маркеров тромбинемии в 4–6 раз и более (Д-димер, РКМФ). У остальных беременных так же имелись изменения в гемостазиограмме, однако они носили адаптационный характер на фоне угрозы прерывания беременности, формирования ретрохориальной гематомы и проводимого лечения: повышение РКМФ и Д-димера в 2–3 раза, гиперфибриногенемия, незначительная гиперкоагуляция и гиперагрегация.

Так же интересные результаты были получены по соотношению концентрации E2 и ПГ. Общепринятым считается, что соотношение E2/ПГ на 5–6 день лютеиновой фазы цикла и далее на протяжении беременности менее 1,5 свидетельствует о функциональной неадекватности желтого тела и требует назначения гестагенов – утрожестана (400–600 мг в сутки). Так, по нашим результатам, у всех пациенток 1 и 2 групп (100%) исследования было выявлено снижение данного соотношения менее 1,5 (рисунок 2.2).

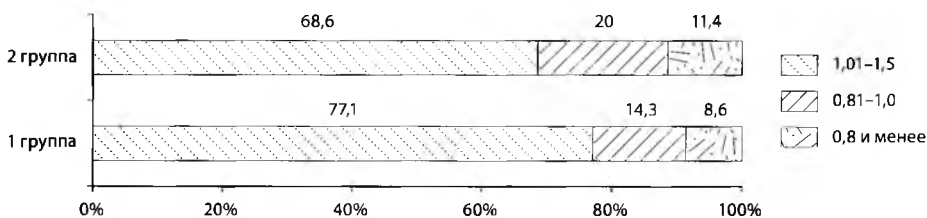


Рисунок 2.2. Показатель соотношения E2/ПГ у беременных с ретрохориальной гематомой

Причем наиболее интересным явился тот факт, что соотношение менялось в сторону менее чем 1,5 как за счет снижения E2, так и за счет повышения ПГ. Это в очередной раз доказывает, что изолированное исследование уровня ПГ никак не может являться ориентиром для назначения гестагенов (утрожестана) во время беременности. При их назначении следует в первую очередь опираться на клинические проявления, данные УЗИ, анамнеза и т.д., а во вторую очередь – при проведении гормонального обследования на соотношение E2/ПГ. Анализ отдельно показателей E2 и ПГ не представляется интересным и информативным с точки зрения терапии.

**Алгоритм этапной терапии.** На основании собственных результатов исследования, а так же данных литературы нами был назначен алгоритм этапной терапии.

*На первом этапе* (3–5 дней, или до прекращения кровяных выделений) назначалась гестагенотерапия (микронизированный прогестерон – утрожестан 200–600 мг в сутки перорально или вагинально), спазмолитическая и гемостатическая терапия: сульфат магния 30 мл в сутки, со скоростью 2 мл в час и транексамовая кислота (транексам) 500–1000 мг в/в капельно. Сульфат магния обладает стойким токолитическим и спазмолитическим, а так же дезагрегантным эффектом до 30 недель беременности [7, 24]. Транексамовая кислота способствует «приклеиванию» хориона или плаценты и не влияет на показатели гемостазиограммы [24]. После остановки кровотечения продолжали прием транексамовой кислоты в виде таблеток еще 4–5 дней.

*На втором этапе* (после прекращения кровяных выделений) назначалась метаболическая и терапия, направленная на ускорение рассасывания гематомы. В качестве метаболически активного препарата, улучшающего кровообращение в ворсинах хориона и плаценте использовался актовегин 160 мг в/в капельно с переходом на таблетированную форму по 200 мг 3 раза в день в течение 4 недель. Кроме того, продолжалась терапия, направленная на пролонгирование беременности препаратами магния (цитрат магния (магне-В6 форте)) и гестагенами (утрожестан).

Для ускорения рассасывания гематомы использовался препарат вобэнзим в дозировке по 3 драже 3 раза в сутки в течение 4–8 недель. Вобэнзим представляет собой комбинацию высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. Оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное и антиагрегантное действие. Оказывает положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма. Под воздействием вобэнзима снижается количество циркулирующих иммунных комплексов и происходит выведение мембранных депозитов иммунных комплексов из тканей. Вобэнзим повышает элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ и отмирающих тканей, улучшает рассасывание гематом и отеков, нормализует проницаемость стенок сосудов. Вобэнзим снижает концентрацию тромбосана и агрегацию тромбоцитов. Регулирует адгезию клеток крови, повышает способность эритроцитов изменять свою форму, регулируя их пластичность, нормализует число нормальных тромбоцитов и уменьшает общее число активированных форм тромбоцитов, нормализует вязкость крови, снижает общее число микроагрегантов, таким образом, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также снабжение тканей кислородом и питательными веществами [7, 24].

На основании выявленных изменений, было решено беременным, с выраженными

тромбофилическими изменениями гемостаза (гиперкоагуляция, хроническая тромбоцитопения и др.), к терапии на втором этапе к терапии вобэнзимом добавить антикоагулянт с умеренной активностью и функцией стабилизации эндотелия (сулодексид (вессел Дуэ Ф, ангиофлюкс)). Необходимо отметить, что данный алгоритм этапного лечения у пациенток наших основных групп, несмотря на рецидивирующее течение заболевания, был применен впервые за настоящую беременность, равно как и назначение антикоагулянтной терапии.

*На третьем этапе* в зависимости от выявленных причин угрозы прерывания беременности назначалась патогенетическая (антикоагулянты, гормональные препараты, антибиотики, препараты интерферона, иммуноглобулина). Терапия далее продолжалась препаратами магния (магне-В6 форте), утрожестаном 200–400 мг в сутки. После 20 недель по показаниям назначалась базовая токолитическая терапия (утрожестан 200–400 мг в сутки вагинально, нифедипин), с одновременной курсовой профилактикой плацентарной недостаточности в 24, 30 и 34 недели беременности.

В терапии нами использовался этапный и дифференцированный подход, описанный выше. В результате нам удалось сохранить беременность у всех пациенток. Во 1 группе исследования у 1 пациентки произошли преждевременные роды в 36-37 недель беременности с положительным перинатальным исходом (мальчик, 2500 грамм, 49 см, 7/8 баллов по шкале Апгар). Во 2 группе исследования 1 беременная была родоразрешена досрочно через естественные родовые пути в 37 недель связи с нарастанием степени тяжести гестоза, перинатальный исход так же положительный (девочка, 2480 грамм, 51 см, 7/7 баллов по шкале Апгар).

На основании полученных результатов исследования можно сказать, что рецидивирующий характер течения ретрохориальных гематом в подавляющем большинстве случаев ассоциирован с тромбофилическим состоянием системы гемостаза, обусловленным АФС, генетическими формами тромбофилии и их сочетанием. В связи с чем, необходимым является при рецидивировании ретрохориальных гематом в алгоритм обследования включать исследование на маркеры АФС и на генетические формы тромбофилии.

В лечении данного осложнения беременности целесообразным и эффективным является использование трехэтапного алгоритма терапии. Высокоэффективным является применением препарата вобэнзим в лечении ретрохориальных гематом, особенно рецидивирующего течения, с целью ускорения их рассасывания, а так же в качестве препарата с иммуномодулирующей, антикоагулянтной, дезагрегантной активностью. Так же высокоэффективным является вагинальное (или пероральное) применение микроинформированного прогестерона – утрожестана 200–400 мг в сутки, как до 26 недель гестации, так и после, и до 36 недель беременности по показаниям, при условии получения информированного согласия пациентки на всех этапах лечения ретрохориальных гематом, особенно рецидивирующего течения, ввиду выявленной неполноценной функциональной активности желтого тела у данной категории пациенток.

## 2.2. Принципы терапии генетических форм тромбофилии и гипергомоцистеинемии в акушерстве

В настоящее время еще не так много данных о принципах терапии женщин с генетическими формами тромбофилии и невынашиванием, в частности с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Но без своевременной и патогенетически обоснованной терапии менее 20 % беременностей у таких пациенток заканчиваются рождением живого ребенка [12, 35]. Очевидно, что оправданной является антикоагулянтная терапия с добавлением, в зависимости от вида дефекта, витаминов или заместительной терапии (концентрат АТ-III, свежемороженая плазма и др.) [24]. Учитывая, что нарушения, связанные с тромбофилией, начинают формироваться еще на этапе имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта, формирования плаценты, важно еще до зачатия проводить профилактику более поздних осложнений.

R. Vick предлагает до зачатия терапию малыми дозами аспирина (до 80 мг/день), и только после наступления беременности добавлять антикоагулянтную терапию низкими дозами гепарина (по 5 тыс. ЕД х 2 раза п/к). При этом более чем у 98% женщин наблюдаются успешные исходы беременности.

Dallas/Fort Worth Metroplex (DFW Metroplex) (2000) был разработан протокол ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и генетической, приобретенной или комбинированной тромбофилией. Согласно этой схеме применяются:

- аспирин – 80 мг/сутки, начиная с фертильного цикла;
- свиной гепарин – 5 тыс. ЕД подкожно 2 раза в день сразу после наступления беременности;
- кальций – 500 мг per os;
- препараты железа – 1 таблетка ежедневно;
- витамины для беременных;
- фолиевая кислота – 1 мг per os каждый день.

Необходимо отметить, что при гомозиготной мутации МТГФР и средней и тяжелой ГЦ доза фолиевой кислоты увеличивается до 4 мг в сутки.

Надо учитывать также, что повреждение сосудистой стенки в условиях ГЦ происходит с участием продуктов ПОЛ. Следовательно, при ГЦ противопоказаны озонотерапия и гипербарическая оксигенация, которые усиливают перекисное окисление липидов и способствуют активации тромбоцитов и эндотелиоцитов, усугубляя тем самым тромбофилический эффект гомоцистеина.

Также компонентом терапии при ГЦ являются витамины группы В, поскольку они являются кофакторами метаболического цикла метионина (В1, В6, В12).

Что касается дозы гепарина, считается, что в зависимости от выраженности тромбофилии она не всегда одинакова и зависит от уровня маркеров тромбофилии – тромбин-антитромбин (ТАТ), РКМФ. Это связано с тем, что помимо риска потери плода, присутствует и риск тромбозов, особенно в III триместре беременности и в послеродовом периоде.

Макацария А. Д. и соавт. (2002) рекомендуют вместо нефракционированного гепарина применять низкомолекулярный гепарин (НМГ) в дозах от 150 ICU/кг до 250 ICU/кг в сутки подкожно. Терапия НМГ (фраксипарин, клексан) более оправдана, поскольку они не проходят через плаценту, обладают большей эффективностью, не вызывают

гепарининдуцированных тромбозов, обладают более предсказуемым эффектом и возможностью амбулаторного и однократного применения. Кроме того, НМГ практически не вызывают остеопороза при длительном применении [18].

По мнению кохрановского сообщества, по результатам нескольких систематических обзоров – терапия НМГ во время беременности позволяет предотвратить потерю беременности (от зачатия до 37 недель гестации), особенно у пациенток с синдромом привычной потери беременности в анамнезе в первом и втором триместре гестации [7].

Постоянный мониторинг маркеров тромбофилии часто затруднителен из-за дороговизны и отсутствия соответствующего оборудования в большинстве акушерских клиник, поэтому существует необходимость выделения **групп риска беременных** по тромбофилии, для которых выработаны принципы противотромботической профилактики.

- *Группу высокого риска* составляют беременные с тромбозом глубоких вен и/или ТЭЛА в анамнезе или в течение данной беременности; повторными выкидышами, связанными с тромбофилией, пациентки с искусственными клапанами сердца. Такие женщины нуждаются в противотромботической терапии во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.
- *Группу среднего риска* составляют беременные без тромботических осложнений в анамнезе, но с такими факторами, как оперативное родоразрешение, ожирение, длительная иммобилизация, возраст старше 35 лет. Такие женщины нуждаются в профилактике в родах, в послеродовом периоде не менее 5 дней, а также в наблюдении, строгом гемостазиологическом мониторинге во время беременности, при соответствующей и своевременной коррекции нарушений гемостаза.

Макацария А. Д. и соавт. (2002) предлагают следующую **схему терапии** во время беременности у пациенток с генетическими тромбофилиями и синдромом потери плода:

1. *Базисная терапия*: НМГ (фраксипарин 0,3–1,0) с начала беременности; аспирин 75 мг.
2. *Дополнительная терапия*: поливитамины для беременных; фолиевая кислота 4 мг в сутки, В6 и В12 (у пациентов с мутацией МТГФР); полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК-омега 3, эйконол, рыбий жир).

Эффективность данной патогенетически обоснованной схемы терапии подтверждается тем, что у 91% пациенток с тромбофилией беременность была пролонгирована и закончилась рождением живых доношенных детей [18].

### 2.3. Витаминотерапия – как метод коррекции гипергомоцистеинемии при начавшемся аборте

После проведения обследования, и с учетом его результатов беременным II группы (прогрессирующая беременность с клиникой начавшегося выкидыша) с ГЦ в состав комплексной дифференцированной терапии, направленной на пролонгирование беременности включалась фолиевая кислота в дозе 5 мг в сутки (фолацин) в сочетании с витаминами группы В в лечебно-профилактических дозах (пентовит, мультитабс-В-комплекс, нейромультивит). После чего через 14 дней концентрация ГЦ в плазме крови исследовалась повторно.

Было выявлено, что на фоне комплексной терапии специфическая витаминотерапия оказывала положительный эффект на уровень ГЦ. Из 97,5% беременных с ГЦ до ле-



чения, 92,5% – после лечения имели нормальный уровень ГЦ. Выявлено значительное снижение концентрации ГЦ с  $9,06 \pm 2,50$  мкмоль/л до  $2,78 \pm 1,12$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Данное снижение подтверждает мнение других авторов о связи уровня ГЦ с фолатным статусом.

При сравнительном анализе гемостазиограмм беременных с ГЦ в группе с начавшимся абортом до и через 2 недели после начала комплексной терапии с использованием 5 мг фолиевой кислоты отмечено существенное улучшение и/или нормализация всех параметров гемостаза (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Динамика параметров гемостаза у пациенток с ГЦ во II группе обследования

Показатели гемостазиограммы	Средние значения во II группе до лечения (n=39)	Средние значения во II группе после лечения (n=39)	Средние значения у здоровых беременных	Нормативные показатели (данные НИЦАГ и П РАМН)
фибриноген	$5,1 \pm 1,1$	$2,3 \pm 0,6^*$	$2,08 \pm 0,4$	1,84–5 г/л
АЧТВ	$48,2 \pm 1,2$	$24,1 \pm 0,5^*$	$22,3 \pm 1,4$	20–40 сек
АВР	$77,1 \pm 2,3$	$63,3 \pm 2,1$	$65,23 \pm 4,2$	60–80 сек
ПТИ	$110,4 \pm 8,3$	$87,5 \pm 3,5$	$87,4 \pm 6,4$	80–110 %
r+k	$18,4 \pm 2,4$	$22,5 \pm 2,1$	$23 \pm 1,3$	19–27 мм
ma	$46,5 \pm 3,1$	$50,5 \pm 1,2$	$50,7 \pm 3,03$	48–52 мм
ИТП	$27,4 \pm 7,5$	$7,2 \pm 3,6^*$	$10,3 \pm 3,4$	6–12 у.е.
Агрег.тромб.	$41,3 \pm 5,7$	$38,5 \pm 2,8$	$40,3 \pm 4,3$	30–50 %

\*  $p < 0,05$  (различия статистически достоверны)

Достоверные различия при этом наблюдались по показателям АЧТВ, ИТП и концентрации фибриногена. Маркеры ДВС синдрома во II группе через 2 недели терапии снизились с 74,3% до 28,2% ( $p < 0,05$ ). По остальным параметрам гемостаза различия имели недостоверный характер, но были клинически значимы для индивидуального выбора дальнейшей тактики ведения у каждой конкретной пациентки.

Анализируя исходы беременностей и родов у пациенток с ГЦ, получавших комплексную гравидопротекторную терапию с включением фолиевой кислоты и витаминов группы В отмечено, что своевременными родами беременность закончилась у 94,8% (37) пациенток.

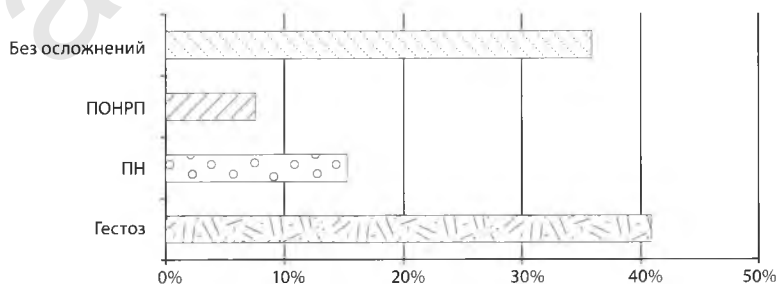


Рисунок 2.3. Частота осложнений беременности у пациенток II группы с ГЦ

Частота осложнений беременности представлена на рисунке 2.3. Из рисунка видно, что гестозом течение беременности осложнилось у 41% (16) пациенток (в том числе гестационные отеки беременных – 25,64% (10)), ПН – 15,38% (6), а ПОНРП – 7,69% (3). Не было отмечено ни одного случая перинатальной смертности.

Таким образом, комплексная терапия с применением фолиевой кислоты - фолацин (5 мг в сутки), в комплексе с витаминами группы В является быстрым и эффективным методом лечения ГЦ, и позволяет уже через 2 недели нормализовать уровень ГЦ и добиться положительного исхода для течения всей беременности в целом, с позитивным исходом для матери и малыша.

#### **2.4. Гирудофармакотерапия (пиявит) – как перспективный метод коррекции тромбофилических состояний**

В литературе имеются данные о применении во время беременности с целью коррекции гемостазиологических нарушений, такого доступного и простого метода как гирудофармакотерапия. В частности, речь идет о препарате на основе лиофилизированных медицинских пиявок под названием «Пиявит». В его состав входят такие компоненты, как гирудин, обладающий антикоагулянтной активностью; гиалуронидаза; полипептиды эглины и бделлины; фермент дестабилаза, разрушающий стабилизированный фибрин.

Пиявит производится с 1992 года в России (Балаково) научно-внедренческой фирмой «Гирудин» (лицензия №64/284/96 МЗ РФ). Препарат утвержден фармакопейным комитетом МЗ РФ (ВФС 42-2385-94), согласована и утверждена фармакологическим комитетом МЗ РФ инструкция по применению пиявита. Приказом МЗ РФ №30 от 30.12.1994 препарат разрешен к медицинскому применению (регистрационное удостоверение №94/302/6) в качестве противотромботического, тромболитического и противовоспалительного средства, особенно при тромбозах поверхностных вен. При беременности, осложненной патологией вен, исследования данного препарата не проводились.

Биологически активные вещества, содержащиеся в пиявите, блокируют активацию тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев гемостаза и стимулируют фибринолиз, а также обладают липолитической активностью. Пиявит оказывает, кроме тромболитического, противотромботического, противовоспалительного, еще и гипотензивный и обезболивающий эффект.

Доказана эффективность пиявита при лечении поверхностного тромбоза, тромбоза внутренней яремной вены, цереброваскулярных заболеваний. Также описано положительное влияние на диабетическую ангиопатию у больных с сахарным диабетом I и II типов, выявлена тенденция к увеличению ряда временных параметров свертывания крови (АЧТВ, протромбиновое время), а также уменьшение времени лизиса сгустка, что свидетельствует об усиленной фибринолитической активности.

В исследованиях Березовской И. Б. доказано, что препарат является нетоксичным веществом и не оказывает влияния на основные функции печени, состояние периферической крови, сердечно-сосудистой и нервной системы, минеральный обмен. Наряду со свойствами антикоагулянта проявляется гиполипидемический эффект, при этом уровень самого холестерина остается в пределах нормы, а снижаются ЛПНП и ЛПОНП.

В исследованиях, проведенных Институтом трансплантологии (Москва) и научным центром по безопасности биологически активных веществ (1994) выявлено, что пиявит оказывает иммунодепрессивное действие на В-клеточное звено иммунитета и выраженное антипролиферативное действие, которое проявляется снижением интерлейкина-2. В присутствии препарата усиливаются иммуносупрессивные свойства метилпреднизолона.

Кроме того, было изучено влияние пиявита на течение беременности и физическое развитие потомства. Был сделан вывод, что препарат не оказывает отрицательного влияния на течение гестационного периода, а поэтому может быть использован в комплексном лечении осложнений беременности. Также было доказано, что пиявит не влияет на физическое развитие потомства и не вызывает пороков и аномалий развития, тем самым не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием.

На основании этих данных были проведены исследования по применению пиявита в комплексном лечении гестозов. Доказано, что на фоне пиявитотерапии при гестозах наблюдается более быстрая стойкая положительная динамика в отношении общей симптоматики заболевания (снижение артериального давления, протеинурии, отеков), в связи с чем, удалось снизить частоту досрочных родоразрешений, в том числе и оперативных, уменьшить количество преждевременных родов, рождения детей с выраженной гипотрофией. Общая кровопотеря в родах у женщин, получавших пиявит, оказалось достоверно меньшей, чем у пациенток, лечившихся без пиявита (220,5+25,5 и 305,2+20,3 мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Ни в одном из наблюдаемых случаев применения пиявита не было отмечено каких-либо отрицательных побочных реакций.

Также было доказано, что пиявит, в отличие от гепарина, не вызывает спонтанной агрегации тромбоцитов и оказывает более выраженное, по сравнению с гепарином, ингибиторное действие на функциональную активность кровяных пластинок у беременных, страдающих гестозом. Применение пиявита (450–1200 мг в сутки) в комплексном лечении гестоза различной степени корригирует гемостазиологические нарушения: снижает агрегацию тромбоцитов, препятствует развитию тромбоцитопении, увеличивает концентрацию фибриногена, АТ-III, плазминогена, уменьшает содержание ПДФ, а также модулирует интенсивность общей гемокоагуляции.

На фоне пиявитотерапии улучшается белок-синтезирующая функция плаценты – увеличивается концентрация трофобластического гликопротеина (ТБГ), плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови, что вероятно обеспечивается за счет деблокирования сосудов микроциркуляторного русла в области маточно-плацентарного кровотока, благодаря устранению и предотвращению микротромбообразования, а также высокой вазодилатационной активности простагландинов, в значительном количестве содержащихся в пиявите.

Применение пиявита в комплексном лечении гестозов является патогенетически обоснованным и требует мониторинга гемостазиологических показателей не чаще, чем 1 раз в 10–14 дней.

Противотромботическое действие пиявита заключается в одновременном ингибиторном влиянии его как на сосудисто-тромбоцитарное, так и на прокоагулянтное звено системы гемостаза. Пиявит ингибирует агрегацию тромбоцитов за счет простаноидного компонента (простагландина) и антитромбиновой активности гирудина – высокоспе-

цифического ингибитора тромбина. Действие на прокоагулянтное звено осуществляется блокадой механизмов свертывания крови на уровне контактной стадии (ингибитор калликреина), а также благодаря связыванию тромбина гирудином. При этом, освобождаются от расщедования в процессе ДВС, фибриноген, АТ-III и наблюдается увеличение их концентрации в плазме крови. Наконец, на фоне тромболитического (фибриноспецифического) действия пиявита замедляются процессы активации фибринолитической системы, перестает потребляться плазминоген на патологическую активацию плазмина, уменьшается деградация фибрина-фибриногена, снижается концентрация ПДФ в сыворотке крови, повышается уровень плазминогена.

Пиявит не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, вследствие чего может назначаться в составе комплексной терапии. Однако, данные о применении пиявита в схемах лечения беременных с генетическими формами тромбофилии, ГГЦ и привычной потерей беременности в настоящее время отсутствуют.

## **2.5. Пиявит в коррекции тромбофилических нарушений системы гемостаза во время беременности в составе комплексной терапии**

При изучении эффективности методов коррекции тромбофилических нарушений был проведен ретроспективный анализ 20 историй болезни беременных с клиникой начавшегося выкидыша при прогрессирующей беременности в I и II триместрах гестации и явлениями гиперкоагуляции – группа А. Данным пациенткам не была назначена специфическая терапия (НМГ, аспирин, курантил и др.), направленная на коррекцию гемостазиологических (тромбофилических) изменений.

Так же были проанализированы результаты лечения 20 беременных с тромбофилическими нарушениями гемостаза из другой группы обследования (начавшийся аборт – II группа) – группа Б. В процессе исследования особое внимание уделялось исходам госпитализации больных и динамике показателей гемостазиограммы до, и после лечения по общепринятым схемам, с монотерапевтическим использованием НМГ (фраксипарина) или курантила или аспирина или реополиглукина.

Для оценки эффективности гирудофармакотерапии (пиявит) мы условно разделили пациенток II-ой (начавшийся аборт) группы на две подгруппы – IIa и IIб. Таким образом, в каждую подгруппу распределилось по 20 человек, поскольку не было ни одной женщины, у которой не обнаруживалась гиперкоагуляция и/или гиперагрегация различной степени выраженности.

Беременные IIa группы получали терапию по предлагаемому общепринятым схемам, с использованием курсов НМГ (фраксипарина), курантила. Беременные IIб группы с целью коррекции тромбофилических нарушений, помимо общепринятой терапии назначался пиявит в дозе 600–900 мг в сутки курсами по 10 дней. В дальнейшем, у всех пациенток через 10–14 дней после начала и через 14 дней после окончания терапии оценивались показатели гемостазиограммы.

При анализе результатов обследования обращает на себя внимание то, что не было выявлено достоверных различий средних значений показателей гемостаза в обеих группах. Так средний уровень АЧТВ составил 44,2+2,1 сек и 46,4+2,8 сек, а концентрация

фибриногена 3,8+1,2 и 4,5+1,9 в группах А и Б соответственно. Аналогичным образом обстояла ситуация с ПТИ, АВР, показателями тромбоэластограммы. Положительные и слабopоложительные РКМФ были выявлены в 75% и 80% наблюдений в группах А и Б соответственно.

При анализе гемостазиограмм до и через 10–14 дней после проведения коррекции тромбофилических нарушений у пациенток Б группы наблюдалось существенное улучшение показателей, вплоть до их полной нормализации в 80% случаев. У 20% отмечалась умеренная или слабoвыраженная гиперкоагуляция ( $p < 0,05$ ), в результате чего терапия этим пациенткам была продолжена.

Динамика показателей гемостазиограмм до и после лечения представлена в таблице 2.2. мы не анализировали данные в подгруппе А, вследствие того, что данная группа была ретроспективной и коррекция гемостаза в ней нами не проводилась.

Из таблицы 2.2 видно, что значительное улучшение отмечалось по показателям ИТП, АЧТВ и концентрации фибриногена ( $p < 0,05$ ), другие же данные менялись существенно и клинически значимо, но разница была статистически недостоверна.

Таблица 2.2. Динамика показателей гемостазиограмм пациенток группы Б до и после лечения

Показатели гемостазиограммы	Средние значения до лечения (n=20)	Средние значения после лечения (ч/з 10–14 дней)	Средние значения у здоровых беременных
Концентрация фибриногена	4,5±1,9	2,2±0,5*	2,08±0,4
АЧТВ	46,4±2,8	23,1±1,9*	21,01±2,5
АВР	73,3±6,8	67,1±6,3	65,23±4,2
ПТИ	112,6±10,5	94,5±13,6	87,4±6,4
r-k	18,5±3,3	22,2±1,2	23±1,3
Ma	45,4±4,3	49,2±2,6	50,7±3,03
ИТП	25,6±11,8	10,9±3,4*	7,8±4,1
Агрегация тромбоцитов (АДФ)	39,3±9,9	41,7±8,7	40,3±4,3

\*  $p < 0,05$  (различия статистически достоверны)

Маркеры хронического ДВС синдрома в 35% (7) наблюдений оставались слабopоложительными, в остальных же случаях - 45% стали отрицательными. Тогда как до лечения РКМФ были выявлены у 80% пациенток группы Б ( $p < 0,05$ ). Агрегация тромбоцитов менялась при этом несущественно и в рамках нормативных показателей.

Анализируя исходы госпитализации пациенток в группах А и Б обращает на себя внимание существенно более низкая частота самопроизвольных abortов, развивающихся беременностей, повторных госпитализаций с клинической картиной начавшегося выкидыша и явлениями отслойки хориона в группе беременных, получавших антикоагулянтную и дезагрегантную терапию (группа Б), по сравнению с пациентками, которым данная терапия не назначалась (группа А) (рис. 2.4).



Рисунок 2.4. Характеристика исходов госпитализаций у беременных А и Б групп

Из рисунка 2.4 видно, что самопроизвольный аборт наступил у 30% пациенток группы А, по сравнению с 5% из группы Б ( $p < 0,05$ ). Прерывание беременности по типу неразвивающейся выявлено у 25% и 5% беременных групп А и Б соответственно ( $p < 0,05$ ). В повторной госпитализации нуждалось 35% и 15% пациенток в группах соответственно ( $p < 0,05$ ). Причем у подавляющего числа беременных группы А при повторной госпитализации диагностировались явления отслойки хориона/плаценты. И лишь 10% пациентки были выписаны из стационара с сохраненной беременностью и не подвергнуты повторной госпитализации, тогда как в группе Б число таких беременных составляло 75% ( $p < 0,05$ ).

Для оценки эффективности гирудофармакотерапии (пиявит) мы условно разделили пациенток II-ой (начавшийся аборт) группы на две подгруппы – Па и Пб. Таким образом, в каждую подгруппу распределилось по 20 человек, поскольку не было ни одной женщины, у которой не обнаруживалась гиперкоагуляция и/или гиперагрегация различной степени выраженности.

Беременные Па группы получали терапию по предлагаемым общепринятым схемам, с использованием курсов НМГ (фраксипарина), курантила. Беременным Пб группы с целью коррекции тромбофилических нарушений, помимо общепринятой терапии назначался пиявит в дозе 600–900 мг в сутки курсами по 10 дней. В дальнейшем, у всех пациенток через 10–14 дней после начала и через 14 дней после окончания терапии оценивались показатели гемостазиограммы.

Таблица 2.3. Показатели гемостаза до начала лечения в подгруппах Па и Пб

Показатели	Подгруппа Па	Подгруппа Пб	Здоровые беременные	Норма
Концентрация фибриногена	4,5±1,9	4,4±1,7	2,08±0,4*	1,84–5 г/л
АЧТВ	46,4±2,8	45,5±2,3	21,01±2,5*	20–40 сек
АВР	73,3±6,8	75,2±6,5	65,23±4,2	60–80 сек
ПТИ	112,6±10,5	118,7±8,5	87,4±6,4	80–110 %
r+k	18,5±3,3	17,5±4,1	23±1,3	19–27 мм
Ма	45,4±4,3	46,2±3,7	50,7±3,03	48–52 мм
ИТП	25,6±11,8	22,6±9,8	7,8±4,1*	6–12 у.е.
Агрегация тромбоцитов(АДФ)	39,3±9,9	49,4±4,9	40,3±4,3	30–50 %

\*  $p < 0,05$  (различия статистически достоверны)

При изучении гемостазиограмм до начала лечения не было выявлено достоверных различий в значениях параметров гемостаза у беременных IIa и IIб групп. Положительные маркеры ДВС синдрома (РКМФ) обнаруживались в 80% и 70% наблюдений в IIa и IIб группах соответственно. Большая часть беременных в обеих группах имели отклонения от нормативных значений по большинству показателей (таблица 2.3)

При анализе параметров гемостаза через 10–14 дней после начала лечения по двум вышеуказанным схемам наблюдалось существенное улучшение показателей гемостаза в обеих группах (табл. 2.4, 2.5). Достоверные изменения по сравнению с исходными уровнями были выявлены по АЧТВ, ИТП и концентрации фибриногена ( $p < 0,05$ ). Положительные РКМФ при этом обнаруживались в 35% (7) и 30% (6) наблюдений во IIa и IIб группах соответственно, что достоверно ниже по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). Не было выявлено достоверных различий в показателях IIa и IIб групп по всем параметрам, что доказывает равную эффективность методов на первом этапе лечения (10–14 дней после начала терапии).

Таблица 2.4. Динамика параметров гемостаза до и после терапии во IIa группе

Показатели	Средние значения до начала лечения	Средние значения 10–14 дней после начала терапии	14 дней после окончания терапии
Концентрация фибриногена	4,5±1,9	2,2±0,5*	4,6±2,5*
АЧТВ	46,4±2,8	23,1±1,9*	47,2±2,6*
АВР	73,3±6,8	67,1±6,3	69,3±4,1
ПТИ	112,6±10,5	94,5±13,6	110,3±7,4
г+к	18,5±3,3	22,2±1,2	19,2±0,2
Ма	45,4±4,3	49,2±2,6	47,4±2,3
ИТП	25,6±11,8	10,9±3,4*	21,2±2,7*
Агрегация тромбоцитов (АДФ)	39,3±9,9	41,7±8,7	40,5±6,3

Таблица 2.5. Динамика показателей гемостаза до и после терапии во IIб группе

Показатели	Средние значения до начала лечения	Средние значения 10–14 дней после начала терапии	14 дней после окончания терапии
Концентрация фибриногена	4,4±1,7	2,1±0,8*	2,4±0,7*
АЧТВ	45,5±2,3	23,3±1,2*	25,1±1,3*
АВР	75,2±6,5	64,1±3,7	65,1±4,5
ПТИ	118,7±8,5	90,1±6,8	92,5±7,4
г+к	17,5±4,1	24,3±3,4	22,6±3,7
Ма	46,2±3,7	50,4±2,8	51,6±3,4
ИТП	22,6±9,8	10,5±4,8*	11,6±5,3*
Агрегация тромбоцитов (АДФ)	49,4±4,9	34,7±4,6	36,8±3,6

\* $p < 0,05$  (различия статистически достоверны по сравнению с исходными показателями)

Наравне с улучшением параметров гемостаза у пациенток обеих групп отмечалась положительная динамика клинической симптоматики начавшегося выкидыша. Болевой синдром купировался у 75% (15) и 80% (16), кровяные выделения прекратились у 85% (17) 90% (18) пациенток IIa и IIб групп соответственно.

При анализе параметров гемостаза через 14 дней после окончания 2-х недельного курса терапии было выявлено, что в группе IIб показатели сохранялись на прежнем уровне, тогда как в группе IIa – они практически вернулись к исходным значениям до лечения (табл. 2.5).

Как видно из таблицы 2.6 все параметры имеют существенные и клинически важные отличия. Статистически достоверная разница была выявлена по концентрации фибриногена, АЧТВ и ИТП ( $p < 0,05$ ) (рис. 2.5). Обнаруженная закономерность имеет большое значение и говорит о более продолжительном эффекте терапии в группе пациенток, принимавших пиявит вместо традиционной антикоагулянтной или/и дезагрегантной терапии.

Таблица 2.6. Сравнительная оценка параметров гемостаза в обеих группах после окончания лечения

Показатели	Подгруппа IIa	Подгруппа IIб
Концентрация фибриногена	4,6±2,5	2,4±0,7*
АЧТВ	47,2±2,6	25,1±1,3*
АВР	69,3±4,1	65,1±4,5
ПТИ	110,3±7,4	92,5±7,4
r+k	19,2±0,2	22,6±3,7
ma	47,4±2,3	51,6±3,4
ИТП	21,2±2,7	11,6±5,3*
Агрегация тромбоцитов (АДФ)	40,5±6,3	36,8±3,6

\*  $p < 0,05$  (различия статистически достоверны)

Анализируя исходы беременностей выявлено, что у 55% пациенток IIa группы течение беременности осложнилось гестозом (в том числе и гестационные отеки беременных – 40%), у 25% – ПН и СЗРП, у 10% – ПОНРП. Без осложнений беременность протекала у почти половины пациенток – 45%.

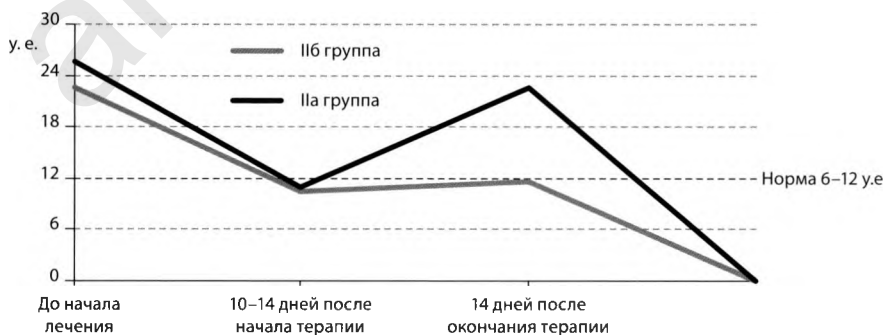


Рисунок 2.5. Динамика уровня ИТП в группах исследования



Срочными родами беременность закончилась у подавляющего большинства женщин – 85%, лишь у 15% произошли преждевременные роды: у 2 пациенток – в сроке 35–36 недель беременности, дети живы. Одна пациентка, у которой выявлялось сочетание гомозиготных мутаций Лейдена и МТГФР, была прооперирована в сроке беременности 33–34 недели по поводу нарастания тяжести гестоза и тяжелой ПН, извлечен живой мальчик весом 2090 г, 6/7 баллов по шкале Апгар. Ребенок на 5-е сутки был переведен на второй этап выхаживания и выписан на 20-е сутки жизни.

Однако, при анализе исходов во IIб группе были выявлены существенные отличия в частоте осложнений беременности и родов ( $p < 0,05$ ). Так гестоз был диагностирован у 25% беременных, ПН – у 5%, ПОНРП – у 5%. Своевременными родами беременность закончилась у 100% пациенток. Средний срок родоразрешения в обеих группах составил  $38,5 \pm 0,5$  недель.

Анализ оценки по шкале Апгар и массы детей при рождении показал их больший уровень у пациенток принимавших пиявит. Вес новорожденных в граммах составил  $3721 \pm 590$  и  $3015 \pm 69$ , оценка по Апгар –  $7,9 \pm 0,3$  и  $7,2 \pm 0,4$  баллов в группах IIб и IIа соответственно. Распределение веса новорожденных показано на рис. 2.6.

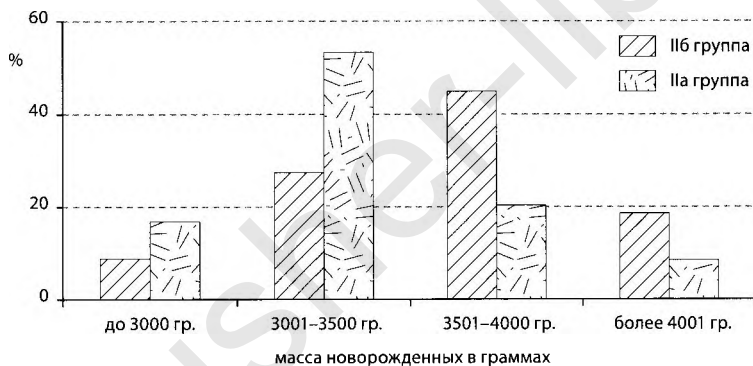


Рисунок 2.6. Распределение веса новорожденных в группах

Из рисунка видно, что большая часть новорожденных (55%) от матерей IIа группы родились с весом от 3001 до 3500 грамм, тогда как во IIб группе 45% детей имели массу от 3501 до 4000 грамм.

Проведенное исследование выявило явный положительный результат на исход беременности и родов у пациенток, принимавших пиявит в составе комплексного лечения, а так же тенденцию к повышению веса детей от матерей принимавших пиявит, что интересно для дальнейшего изучения и возможного применения пиявита в лечении такой актуальной акушерской патологии, как СЗРП.

## Глава 3. Угроза прерывания беременности II триместра гестации. Современная тактика ведения

Угроза прерывания беременности во втором триместре гестации (12–22 недели) помимо традиционных клинических проявлений в виде гипертонуса матки по данным объективного исследования и УЗИ, тянущих болей внизу живота, еще характеризуется развитием ИЦН в 9–42% (по данным разных авторов) [24, 35]. ИЦН является одним из наиболее значимых и частых факторов СППБ во 2 триместре, ассоциированным с другими причинами. Причинами угрозы прерывания беременности во II триместре являются все те же причины СППБ (глава 1). Соответственно, методы патогенетического лечения угрозы прерывания беременности зависят от её причины. Однако, особого внимания заслуживает ведение пациенток с ИЦН, с инфекционным генезом угрозы, с ГА, а так же весьма актуальным и спорным является вопрос о выборе препаратов для нормализации тонуса матки во втором триместре гестации.

### 3.1. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)

Выделяют две основных формы ИЦН по этиологическому фактору.

- **Анатомическая** – разрывы шейки матки 2–3 степени, частые внутриматочные вмешательства (механическая дилатация цервикального канала) при артифициальных абортах, раздельных диагностических выскабливаниях, поздних выкидышах и др.
- **Функциональная** – гипоплазия матки, пороки развития матки, генитальный инфантилизм, гиперандрогения (ГА).

Эпидемиология ИЦН: 1–9 % в популяции, 15–42 % у пациенток с невынашиванием беременности [35].

По нашим данным выявлено, что анатомическая ИЦН, как причина СППБ (в результате разрывов шейки матки в предыдущих родах) определялась у 11,3% пациенток. При этом лишь у 4,7% (5) она сочеталась с другими факторами невынашивания беременности. Анатомическая ИЦН, вследствие большого количества прерываний беременности (медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши) выявлялась у 40,6% (43) беременных, у остальных 48,1% (51) пациенток ИЦН носила функциональный характер, и была связана с гиперандрогенией (ГА) в 25,5% (27) и генитальным инфантилизмом (в т.ч. пороками развития матки) в 22,6% (24) случаев.

Развитию ИЦН часто способствуют и сопутствуют другие факторы и причины невынашивания: инфекции передаваемые половым путем (ИППП), другие урогенитальные инфекции (УГИ), неспецифические бактериальные агенты, персистирующая вирусная инфекция, генетическая тромбофилия, ГА и т. д.

Так замечено, что ИЦН часто сочетается с гормональными, инфекционными и тромбофилическими факторами. Можно сказать, что это даже не сочетание, а «замкнутый круг», когда одна причина вызывает другую, спровоцирована третьей и осложняет проявления четвертой.

По нашим данным, наиболее интересен тот факт, что изолированная ИЦН, как причина СППБ по нашим данным выявлялась у 17,9% (19) беременных, сочетание ИЦН с

каким-либо одним фактором СППБ определялось у 44,3% (47), а сочетание 2-х и более факторов с ИЦН – было выявлено у 37,8% (40) беременных.

#### Критериями диагностики ИЦН являются [35]:

1. Анамнез.
2. Данные объективного обследования:
  - осмотр в зеркалах,
  - влагиалищное исследование – укорочение до 2 см и размягчение шейки матки, с открытием наружного зева,
  - данные ультразвукового исследования (УЗИ) (предпочтительнее трансвагинального) – ширина истмуса 0,8 и более.

#### Показаниями для коррекции являются:

- клинические признаки ИЦН (выявленные, при влагиалищном исследовании),
- УЗИ – расширение внутреннего зева до 8 мм и более и/или укорочение шейки матки до 3 см и менее при трансвагинальном сканировании,
- прерывание беременности по типу ИЦН в анамнезе.

#### Факторы в диагностике ИЦН [Сидельникова].

1. Длина менее 3 см при сроке до 20 недель (группа высокого риска по развитию ИЦН, тщательное наблюдение 1 раз в 1,5–2 недели с оценкой УЗИ и шейки матки в зеркалах).
2. При трансвагинальном УЗИ и многоплодной беременности до 28 недель нижняя граница нормы длины шейки матки для первых родов составляет 37 мм, для повторных – 45 мм.
3. У многорожавших пациенток длина шейки матки составляет 36–37 мм в 13–14 недель, ИЦН развивается при укорочении до 29 мм в 17–20 недель.
4. Длина шейки матки 2 см – абсолютный признак ИЦН, требующий хирургической коррекции.
5. Трансвагинальный УЗИ отличается от трансабдоминального на 5 мм (меньше).
6. В норме ширина шейки матки с течением беременности возрастает с 3 до 4 см с 10 по 36 неделю беременности.

Существует 2 шкалы балльной оценки ИЦН, определяющих необходимость её коррекции (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Шкала оценки ИЦН-1.

Длина ш/м		Цервикальный канал		Консистенция		Истмус по УЗИ	
1,5 см	< 1 см	Н/зев закрыт	Н/зев проп. 1 п.	плотная	мягкая	Менее 0,8	0,8 и более
1	2	1	2	1	2	1	2

В данной шкале диагноз ИЦН выставляется при сумме баллов 6 и более на основании клинического обследования и данных УЗИ.

Так же существует шкала, в баллах которой учитываются лишь клинические данные, которые при сумме 5 баллов и более позволяют выставить диагноз ИЦН (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Шкала оценки ИЦН – 2

Клинический признак	Оценка в баллах		
	0	1	2
Длина влаг. части ш/м	норма	укорочена	менее 1,5 см
Цервикальный канал	закрыт	частично проходим	пропускает палец
Расположение ш/м	сакрально	центральное	кпереди
Консистенция плотная	размягчена	мягкая	
Предлежащая часть	над входом	прижата	сегментом во входе

### Противопоказаниями для коррекции ИЦН являются:

- общие противопоказания для сохранения беременности (экстрагенитальная патология, пороки развития плода),
- повышенный тонус матки, не поддающийся коррекции,
- кровяные выделения (на момент решения вопроса о коррекции ИЦН),
- патология прикрепления плаценты (низкое прикрепление, предлежание),
- III–IV степень чистоты мазка из шейки матки или наличие патогенной флоры,
- для циркулярного шва – рубцовая деформация или резкое укорочение шейки матки.

### Подготовка перед проведением коррекции включает следующие мероприятия:

- микроскопия мазка, с санацией при необходимости,
- исследование на УГИ, ИППП при необходимости – их лечение,
- бактериологический посев с чувствительностью к антибиотикам и при необходимости антибактериальная терапия,
- УЗИ (трансабдоминальное и трансвагинальное),
- исследование на другие факторы невынашивания беременности: тромбофилия, гиперандрогения и др. и их коррекция,
- общеклиническое обследование.

Полное комплексное обследование на основные факторы невынашивания беременности, как правило, включает в себя следующие методы:

1. Гормональное исследование уровня андрогенов посредством стероидного профиля мочи с определением 18 основных метаболитов стероидных гормонов и гормонов крови (ДГА-С, тестостерон, андростендион, Т4, ТТГ и др.).
2. Исследование маркеров АФС (волчаночный антикоагулянт – ВА, антитела к кардиолипинам – АКЛ), и аутосенсбилизации к ХГЧ (АТ-ХГЧ).
3. Исследование на персистенцию вирусных инфекций (цитомегаловирус (ЦМВ), герпес-вирусы (ВПГ)).
4. Обследование на TORCH-комплекс.
5. Генетическое обследование на гены АГС (дефект 21–гидроксилазы и 11β-гидроксилазы).

6. Исследование системы гемостаза: тромбозэластограмма; агрегационная активность тромбоцитов; концентрации фибриногена, АЧТВ, АВР, протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО) и Д-димера.

По нашим данным, по результатам исследования системы гемостаза, гиперкоагуляция, не соответствующая сроку гестации различной степени выраженности была выявлена у 51,9% (55) пациенток. При этом изолированное повышение маркеров тромбоземии (Д-димер) нехарактерно сроку гестации выявлялось у 34,9% (37) беременных. В остальных случаях отмечалось сочетание различных типов нарушения гемостаза тромбофилического характера.

Сочетание ИЦН с ГА выявлялось в 16,98% (17) случаев, при этом в большинстве ситуаций определялся смешанный характер ГА (9,4% (10) пациенток).

Сочетание ИЦН с УГИ определялось в 12,3% случаях, при этом наиболее часто встречался БВ, УГК, уреаплазмоз и микоплазмоз в титре более чем 105, а так же условно-патогенная бактериальная инфекция, выявляемая при исследовании бактериологического посева из цервикального канала (протей, энтеробактерии, кишечная палочка, клебсиелла, золотистый стафилококк и др.) в титре 10<sup>3</sup> и более. У всех пациенток была выявлена персистирующая вирусная инфекция (ВПГ, ЦМВ).

Сочетание ИЦН с тромбофилическими факторами СППБ, а так же и в том числе с АФС и АТ-ХГЧ было выявлено у 16,98% (17) беременных.

Наиболее интересными для обсуждения являются подходы к коррекции ИЦН в зависимости от срока беременности и противопоказаний.

При определении метода коррекции ИЦН при угрозе прерывания беременности (до 22 недель) или угрожающих преждевременных родах (22–37 недель) мы основывались на 2 принципиальных подходах: хирургическом (серкляж или наложение швов на шейку матки) и нехирургическом (разгружающий акушерский пессарий).

**Хирургический метод** – применяется в сроки 13–20 недель, проводится на фоне антибактериальной терапии, иммуномодуляторов и зубиотиков, проводится в стационаре, на фоне токолитической терапии, механизм основан на механическом сужении цервикального канала, не влияет на расположение предлежащей части. Традиционно существуют циркулярный шов и П-образный шов.

#### **Нехирургический метод:**

1. Кольцо Гольджи – традиционный, и в целом уже исторический метод, главный недостаток – требует извлечения и санации 1 раз в 2 недели.

2. Разгружающий акушерский пессарий – современный метод.

- Преимущества: сроки введения – любые, амбулаторная процедура.
- Показания – как и при наложении швов, однако пессарий так же применяется как профилактика или/и лечение прорезывания швов и при угрозе развития ИЦН.
- Противопоказания – те же (общие для коррекции), однако, низкая плацентация – не является противопоказанием.
- При возможности наложения швов (срок гестации до 20 недель) – не является основным методом.

- Принцип воздействия базируется на уменьшении нагрузки на шейку матки, и на сакрализации шейки матки, тем самым обеспечивая «высокое» расположение предлежащей части и механическое сужение цервикального канала.
- Разгружающий акушерский пессарий – существует в 3-х размерах (рис. 3.1, табл. 3.3).

Таблица 3.3. Рекомендации по выбору типа (размера) пессария акушерского.

Размер верхней трети влагалища (мм)	Диаметр шейки матки (мм)	Наличие родов в анамнезе	Тип пессария акушерского
55–65	25–30	менее 2	1
66–75	25–30	менее 2	2
76–85	30–37	2 и более	3

- Главный залог успешной терапии – правильный подбор размера.
- При неверном выборе – может отмечаться прогрессирование ИЦН.

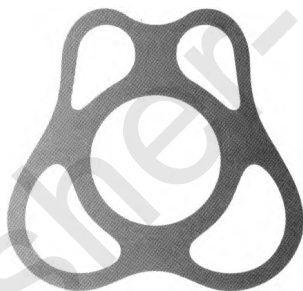


Рисунок 3.1. Модель разгружающего акушерского пессария «Юнона» (производство «Симург»).

Возможно, и рекомендуется введение пессария по вышеуказанным показаниям и после наложения швов [24, 35].

Интересно, что швы и пессарий не являются конкурирующими методами, но по введению пессария существуют, очевидно, более широкие временные границы срока гестации и показания. При этом, если по каким-либо причинам (противопоказания, поздняя диагностика ИЦН) швы не были наложены, пессарий может с успехом их заменить, и позволить пролонгировать беременность. В этом случае он является «мерой спасения». Тогда как, в случае, если сроки и показания позволяют провести хирургическую коррекцию ИЦН, необходимо наложить швы и не заменять их пессарием. Это, вероятно, связано с длительным существованием самого метода, а так же с более обширной доказательной базой по серкляжу шейки матки по сравнению с пессарием [24, 35].

## 3.2. Гиперандрогения (ГА)

До настоящего времени единой классификации ГА нет. Большинство исследователей выделяют две их основные формы:

- опухолевую
- неопухолевую, или функциональную, которые, в зависимости от генеза нарушений, подразделяются на:
  - яичниковую (не опухолевая – СПКЯ)
  - надпочечниковую (не опухолевая - АГС или ВДКН)
  - смешанную
  - а также ГА, обусловленную повышением периферической андрогенной активности (периферической чувствительности тканей к андрогенам) и нарушением половой дифференцировки (Т. Rabe, К. Grunwald, 2001).

Так же ГА может быть:

- 1 – истинной (повышение уровня различных андрогенов доказано лабораторными исследованиями)
- 2 – когда клинические симптомы ГА связаны с повышенной чувствительностью тканей-мишеней к андрогенам (рецепторная форма)
- 3 – может быть нарушено связывание Т белками крови и повышением вследствие этого уровня свободного гормона (транспортная форма)
- 4 – ГА спровоцирована приемом препаратов с проандрогенным действием (ятрогенная форма).

В клинике невынашивания беременности ГА приобретает свое особое значение в конце 1 и во 2 триместре гестации, когда развивается угроза прерывания беременности и ИЦН. Кроме того, на фоне ГА в 1 триместре нарушается имплантация плодного яйца, что в последующем может провоцировать акушерские осложнения: ПЭ, ПН, которые вкупе с длительной угрозой прерывания беременности ведут к серьезным перинатальным осложнениям. Говоря о ГА при СППБ, важно отметить, что во время беременности верифицировать форму ГА по гормонам крови или/и стероидному профилю мочи невозможно. Однако, особенно важным является информация о форме ГА в случае если речь идет о АГС (ВДКН). Если все формы ГА (транспортная, рецепторная, СПКЯ), кроме ВДКН оказывают свое влияние на беременность преимущественно до 16 недель беременности, то с АГС ситуация обстоит несколько иначе.

**ВДКН или АГС** выявляется у 30–50% женщин с ГА. Это клинический синдром или симптомокомплекс, обусловленный врожденной неполноценностью ферментных систем коры надпочечников, участвующих в биосинтезе кортикостероидов. Считается, что это заболевание генетически обусловлено неполноценностью ферментных систем в коре надпочечников, связанных с системой HLA [35, 41].

В зависимости от конкретного биохимического дефекта выделяют 6 вариантов врожденной гиперплазии коры надпочечников:

1. При дефекте фермента 20,22-десмолазы нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол) и андрогены не образуются – 2–3% от всего АГС.

2. Дефицит 3 $\beta$ -HSD (3 $\beta$ -ол-дегидрогеназы) приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования, вследствие чего развивается картина потери соли – до 2–3% от всего АГС.
3. Дефицит CYP17 (P450C17, 17-гидроксилазы) вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола – 5–10% от всего АГС.
4. Недостаточность CYP11B1 (11-гидроксилазы) в организме больного приводит к существенному избытку 11-дезоксикортикостерона, обладающего выраженными минералокортикоидными свойствами 5–10% от всего АГС.
5. Отсутствие фермента 18-оксидазы может привести только к дефициту альдостерона – 1–2% от всего АГС.
6. При дефиците 21-гидроксилазы (CYP21, P450C21) клинические проявления заболевания обусловлены степенью полноты блока ферментных систем – 90% всего АГС.

Клинически недостаточность 21-гидроксилазы протекает в виде 2-х форм:

- вирильной (сольтеряющей) формы
- неклассической формы

Вирильные формы условно подразделяют на (G. B. Cutler, L. Lane, 1990):

- врожденные
- «мягкие» (поздние)

Врожденные формы сопровождаются признаками гермафродитизма и диагностируются уже при рождении. Гораздо труднее выявить поздние и особенно латентные формы АГС, которые и связаны с СППБ и бесплодием.

Вирильная форма синдрома связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы, что вызывает гиперпродукцию 17-ОН прогестерона и его основного метаболита – прегнантриола, а также стероидов с андрогенными свойствами [62]. Эта форма заболевания наиболее распространена и встречается в 90–95% всех случаев врожденного АГС. Как правило, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышения секреции АКТГ, т. е. уровень кортизола в крови снижается незначительно или определяется на нижней границе нормы. Повышенная секреция АКТГ, однако, приводит к значительному образованию ДГЭА-С, прогестерона и 17-ОН прогестерона. Можно полагать, что до определенного возраста не резко выраженный дефицит 21-гидроксилазы компенсируется за счет гиперплазии надпочечников. На фоне усиления работы надпочечников (адренархе, эмоциональные стрессы, травмы головы, инфекции, выраженная интоксикация, начало половой жизни, беременность, роды, т. е. состояния, вызывающие максимальное напряжение коркового вещества надпочечников) этот дефицит проявляется, и признаки андрогенизации манифестируют [60].

В связи с генетической обусловленностью АГС и наследуемостью по аутосомно-доминантному типу, именно лечение АГС во время беременности особенно актуально в клинике невынашивания беременности. Именно генетически подтвержденный АГС у беременной с различными клиническими и лабораторными проявлениями гиперандрогении требует кортикостероидной терапии на протяжении всей беременности, препаратами, проникающими через плацентарный барьер, во избежание вирилизации плода и в ситуации, когда плод - девочка с генетически подтвержденным АГС. Так же



аналогичная ситуация складывается в случае отказа беременной от кордоцентеза. А вот все остальные формы ГА, если и требуют назначения кортикостероидов, то напротив, не проникающих через плаценту. Необходимость назначения кортикостероидов беременным при ГА (кроме АГС) является наиболее дискуссионным в отечественной литературе вопросом

В коррекции гиперандрогении во время беременности, в настоящее время существуют 2 принципиальных подхода [3, 24]:

1. гормональная кортикостероидная терапия (глюкокортикоиды)
2. негормональная (без использования кортикостероидов), включающая в себя токолитическую терапию, коррекцию ИЦН и лечение других осложнений беременности.

Данные различия в подходах связаны с множеством причин. Во-первых, это неоднозначное отношение к препаратам кортикостероидного ряда. С одной стороны, все они являются противопоказанными при беременности, однако, с другой стороны, на практике применяются примерно у половины пациенток с СППБ и имеются обширные клинические данные по использованию этого класса препаратов в клинике невынашивания беременности [24,35].

За последние 5–10 лет взгляд на кортикостероиды во время беременности претерпел серьезную эволюцию. Практически полностью акушеры-гинекологи всего мира отказались от кортикостероидной терапии при АФС, ввиду выраженного иммуносупрессивного действия в отношении персистирующей вирусной и бактериальной инфекции [12, 35]. То есть на фоне кортикостероидов происходит активация хронической инфекции, которая, как известно, и является наиболее вероятной причиной АФС. Инфекция провоцирует преждевременный разрыв плодных оболочек, нарастающие тромбофилические изменения гемостаза и последующие акушерские осложнения.

Кроме того, кортикостероиды обладают влиянием на гемостаз и на углеводный обмен, что может провоцировать акушерские осложнения, а их супрессивное действие в отношении аутоантител проявляется только при применении терапевтических доз, которые в несколько раз превышают дозы, принятые в акушерской практике [35]. Если же изучить инструкцию к любому кортикостероиду, то очевидным становится, что применение во время беременности данного класса препаратов должно быть строго обосновано.

По нашим данным, применение метилпреднизолона или дексаметазона повышает риск тромботических осложнений в 1,5 раза и способствует активации системы гемостаза в 87% случаев, при этом характер тромбофилических нарушений не имеет какой-либо специфической картины.

Так же, хорошо известна, на сегодняшний день, сложность диагностики ГА во время беременности. Невозможно верифицировать форму ГА по данным гормонов крови или/и стероидов мочи. Единственным достоверным методом диагностики формы ГА во время беременности является генетическое обследование на гены АГС, СПКЯ и гены метаболизма стероидов. Наиболее важным является верификация именно АГС, поскольку только АГС требует терапии именно дексаметазоном, а не метилпреднизолоном и преднизолоном. Большие споры вызывают сроки и необходимость использования кортикостероидов при ГА во время беременности. Основными препаратами, используемыми во время беременности из класса глюкокортикоидов, являются метилпреднизолон и дексаметазон.

**Метилпреднизолон** – не проникает через плаценту, но провоцирует гиперкоагуляцию, вызывает иммуносупрессию (реактивация вирусов). Может применяться на малых сроках для улучшения имплантации при аллоимунных и аутоиммунных факторах НВ (HLA и АФС) под прикрытием гестагенов и антикоагулянтов.

**Дексаметазон** – проникает через плаценту, но не влияет на гемостаз, применяется при АГС (ВДКН) – генетически подтвержденном (наследуемая патология) для предотвращения вирилизации плода (после проведения биопсии хориона и в случае если ребенок девочка с генетическим АГС – терапия продолжается до родов).

На наш взгляд, наиболее интересным для исследования является ведение беременных с угрозой прерывания беременности 2 и 3 триместрах с полным отказом от кортикостероидов (кроме случаев генетически подтвержденного АГС у беременной и её плода женского пола, или в случае отказа пациентки с АГС от проведения кордоцентеза).

По нашим данным, АГС, как форма ГА, у пациенток с СППБ и ИЦН выявляется в 26,4% наблюдений, при этом во всех случаях АГС был подтвержден генетическим исследованием. Другие формы ГА (по данным гормонального исследования крови и мочи) были выявлены у 61,3% (65) беременных, при этом яичниковая, смешанная, рецепторная и транспортная форма распределились приблизительно в равном соотношении. В 12,3% случаев ИЦН не была ассоциирована с ГА, а выявлялась анатомическая ИЦН (8,5%) и генитальный инфантилизм с пороками развития половых органов (3,8%).

### 3.3. Инфекционные факторы и дисбиоз влагалища

Среди причин преждевременного прерывания беременности, особенно по типу ИЦН, одно из лидирующих мест занимают инфекционные заболевания. Невынашивание может быть следствием воспалительных заболеваний органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы, а также непосредственно инфекции генитального тракта.

Одновременно беременность является физиологическим состоянием иммунодефицита. Если же при этом пациентка страдает хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, пиелонефрит, тонзиллит и др. риск возникновения состояния иммунодефицита неизмеримо возрастает [24]. Гормональные сдвиги во время беременности, изменения иммунологической реактивности могут активировать инфекцию, оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, также на плод и адаптацию новорожденного ребенка.

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела эпителий влагалища утолщается, эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается. Создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. В связи с постоянно низкими показателями pH (3,8–4,2) создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзитной группы, таких как микоплазмы и грибы. Дисбиоз влагалища обнаруживается у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции (ВУИ) [24, 35].

Многими исследователями отмечена связь между дисбиозом влагалища и неблагоприятным исходом беременности. Риск ПР, ИЦН и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с дисбиозом влагалища (в частности с БВ) возрастает в 2,6–3,5 раз. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с дисбиозом влагалища возникают в 3,5–5,8 раз чаще. На фоне дисбиоза влагалища резко увеличивается

риск заражения ИППП, а также происходит манифестация латентной вирусной инфекции. Это объясняется низким редокс-потенциалом и гипоксией тканей при БВ, а также высокими показателями рН влагалищного содержимого.

Поэтому диагностика инфекционной патологии влагалища наряду с выявлением абсолютных патогенов (возбудителей ИППП) должна включать характеристику состава вагинального микроценоза. При обнаружении патологии результаты комплексного микробиологического обследования должны быть обоснованием для проведения целенаправленного этиотропного лечения, конечной целью которого является восстановление нормоценоза влагалища.

При беременности БВ встречается в 39,7%, а урогенитальный кандидоз (УГК) – в 32,2% случаев, эти патологические состояния влагалища могут стать причиной осложнения беременности сами по себе, а также благоприятным фоном для развития ИППП. Современным методом лечения БВ является топическая терапия аскорбиновой кислотой (вагинорм-С). Этот метод позволяет быстро и безопасно нормализовать кислотность влагалищной среды и, тем самым, восстановить баланс, который нарушается при БВ. Однако, данный метод может быть использован только при отсутствии УГК, или после его лечения.

Существует большое количество исследований, доказывающих связь БВ с ПР и ПРПО (преждевременным разрывом плодных оболочек). Так известно, что в 2-х исследованиях с участием 894 женщин с нарушенной флорой влагалища : промежуточной флорой или бактериальным вагинозом лечение способно снизить риск развития ПР до 37 недель (ОШ 0,51; 95% ДИ от 0,32 до 0,81) [24]. В 5 испытаниях, включающих 2387 женщин было доказано, что лечение до 20 недель гестации снижает риск преждевременных родов (ОШ 0,72 95 % ДИ от 0,55 до 0,95). По данным других исследований для женщин, имеющих в анамнезе ПР, лечение БВ не влияло на риск развития ПР (ОШ 0,8395% ДИ от 0,05 до 0,38) (5 испытаний с участием 622 женщин). Однако, оно могло снизить риск ПРПО (ОШ 0,14 95 % ДИ от 0,05 до 0,38) и рождения плода с низкой массой тела(ОШ 0,31 95% ДИ от 0,13 до 0,75) (2 исследования с участием 114 женщин). Существует доказательство того, что скрининг и лечение инфекции во время беременности до 20 недель беременности уменьшает риск преждевременных родов и рождение недоношенных детей [35]. Будущие исследования должны оценить эффективность скрининга и лечения инфекции.

Особенно актуальна данная проблема становится при сочетании нарушений микроэкологии влагалища (НМЭВ) с угрозой ПР, ИЦН и патологией прикрепления плаценты (низкая плацентация, предлежание плаценты), когда необходимо минимизировать вагинальные манипуляции, а различные свечи и вагинальные таблетки считаются противопоказанными.

Необходимо отметить, что существующие современные препараты, как перорального, так и вагинального способов применения для лечения НМЭВ во время беременности, безусловно, достаточно эффективны. Однако нельзя забывать о таком важном компоненте терапии НМЭВ как пробиотики. Среди множества пробиотических препаратов, существует ряд ориентированных избирательно на вагинальный способ введения, и коррекцию, соответственно, вагинальной флоры. Так же существует и ряд пероральных пробиотиков, направленных на коррекцию дисбактериоза кишечника, и лишь опосредованно влияющих на вагинальную флору. Единственным пробиотиком перорального приема, корректирующим вагинальную микрофлору является Вагилак.

### 3.4. Тактика и стратегия терапии угрозы прерывания беременности и ИЦН во 2 триместре гестации

В исследование было включено 106 беременных с диагнозом ИЦН (рис. 3.2).

Группы были разделены следующим образом:

1 группу составили 70 беременных в сроках от 20 недель до 37 недель, которым с целью коррекции ИЦН проводилось введение разгружающего акушерского pessaria.

Во 2 группу было включено 24 беременные пациентки со сроком беременности 16–20 недель, которым с целью коррекции ИЦН применялся хирургический метод – наложение 2-х П-образных швов на шейку матки.

Третью группу составили 12 беременных, со сроком беременности 20 недель и более, которым после хирургической коррекции ИЦН до 20 недель беременности, при развитии угрозы прерывания и несостоятельности швов, а так же при низком расположении плода проводилось введение разгружающего акушерского pessaria в 22–23 недели беременности. Критериев исключения – фактически не было.

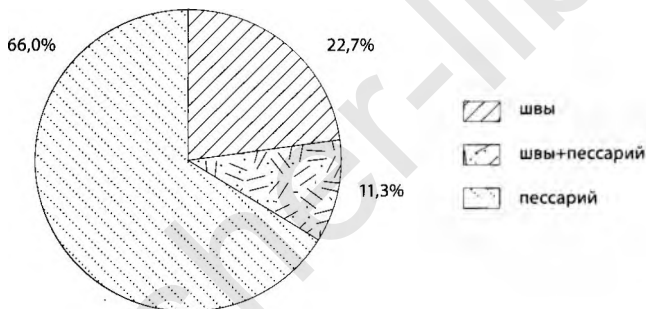


Рисунок 3.2. Структура методов коррекции ИЦН.

При этом, при выборе метода коррекции, мы не разделяли анатомическую и функциональную ИЦН. У подавляющего большинства беременных (94,3%) ИЦН сопровождалась угрозой прерывания беременности в виде гипертонуса матки по данным УЗИ и объективного обследования и тянущих болей внизу живота. При выборе метода коррекции ИЦН мы руководствовались показаниями, противопоказаниями, и сроком беременности.

#### 3.4.1. Схемы лечения. Токोलитическая терапия.

Одной из наиболее обсуждаемых тем, а так же самой неоднозначной является терапия угрозы прерывания беременности во 2 и 3 триместрах гестации. Существует большое разноречие мнений по фармакотерапии этого осложнения беременности.

Известно, что вагинальное введение микронизированного прогестерона (утрожестана) в дозе 200 мг в сутки до 36 недель беременности способно предотвратить ПР, и в некоторых случаях может служить «заменой» методов серкляжа шейки матки. Так, назначение 200 мг утрожестана в сутки до 36 недель беременности при укорочении шейки

матки в пределах 10–20 мм по данным трансвагинального УЗИ в 19–24 недели гестации способно существенно (в 2 раза) снизить частоту ПР [24, 65].

Так, известно, немедикаментозное лечение: положение на левом боку, постельный режим, физиотерапевтические методы миорелаксации миометрия (акупунктура, су-джок, электромиорелаксация). Однако, эффективность этих методов не имеет достаточной доказательной базы.

В качестве медикаментозного лечения применяются 5 классов препаратов, имеющих регистрацию в России (Методическое письмо №15-4/10/2-12700 от 16 декабря 2011 г.). К ним относятся:

1. β-миметики (гексопреналин, ритодрин, фенотерол, тербуталин),
2. блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (нифедипин),
3. сульфат магния в/в с переходом на пероральные биоорганические соли магния (цитрат магния, лактат магния, пидолат магния),
4. препараты НПВС ряда (индометацин, диклофенак)
5. препараты прогестерона (микронизированный прогестерон, масляный раствор прогестерона для в/м введения)

Кроме того, известно о высокой эффективности препарата atosiban (трактоцил), который является антагонистом окситоциновых рецепторов. Препарат получил регистрацию в России с 2012 года. Курс лечения имеет высокую стоимость, но при этом препарат имеет весьма обширную доказательную базу по эффективности и безопасности [24].

Подробный фармакологический анализ групп препаратов, показания, противопоказания, побочные эффекты, условия и обоснование назначения представлены в главе 3.

Перед проведением коррекции ИЦН помимо обследования проводилась стационарная парэнтеральная токолитическая терапия (сульфат магния внутривенно капельно 8–10 грамм в сутки в течение 3–5 дней).

В дальнейшем проводилась базовая пероральная терапия цитратом магния (магне-В6 форте) – 3 таблетки в сутки и микронизированным прогестероном (утрожестан) вагинально 200 мг в сутки.

В отдельных случаях, по показаниям, при неэффективности комплекса цитрата магния и прогестерона, мы добавляли нифедипин 20–40 мг в сутки. Доля таких беременных был невелика, и составила 17,9% (19) наблюдений (n=106).

В комплексах терапии НМЭВ использовались следующие препараты по стандартным схемам: пробиотические препараты, в случае диагноза УГК – пимафуцин свечи или таблетки, при ВВ – клиндамицин – вагинальный крем, метронидазол – таблетки. Курсы пробиотических препаратов применялись до коррекции ИЦН, затем повторно через 10–14 дней после коррекции. Также пациентам было рекомендовано профилактическое повторение курсов пробиотиков 1 раз в 3–4 недели до окончания срока гестации.

Так же проводилась патогенетическая терапия в соответствии с выявленной причиной угрозы прерывания беременности по традиционным схемам с использованием метаболической, иммунокорректирующей, антикоагулянтной терапии.

При гормональной коррекции ГА мы лишь в трети случаев использовали глюкокортикоиды (дексаметазон) и в дозах не превышающих  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  таблетки в сутки на протяжении всей беременности (до 36–37 недель). Данная терапия проводилась при генетическом под-

тверждении АГС в 28 (26,4%) случаях ( $n=106$ ). При этом, на кордоцентез из 28-ми пациенток согласились лишь трое, и у них у плодов-девочек был выявлен генетический дефект 21-гидроксилазы (АГС). Необходимо отметить, что различий в течении, и исходах беременности с использованием и без терапии глюкокортикоидами при ГА выявлено не было.

В последующем после проведения подготовки, санации, токолитической терапии, нами проводилась коррекция ИЦН (хирургический, нехирургический и комбинированный метод). Мы оценивали состояние влагалищного микроценоза после коррекции ИЦН через 3 недели (рисунок 3.3). Алгоритм после коррекции выдерживался одинаковый у всех беременных с обязательным использованием пробиотических препаратов.

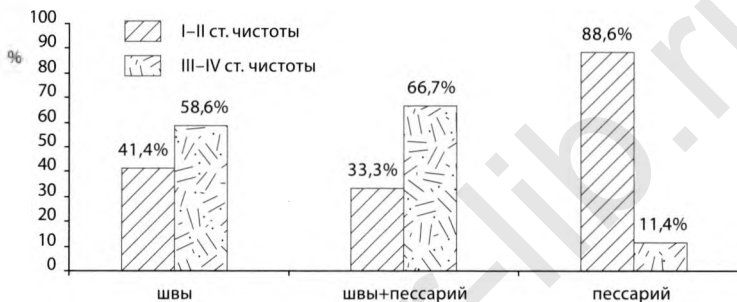


Рисунок 3.3. Состояние влагалищного микроценоза после коррекции ИЦН (через 3 недели)

Как видно из рисунка 3.3, наиболее минимальным влиянием на состояние микроценоза влагалища обладает методика введения pessaria, наложение швов и комбинированный метод по частоте НМЭВ различий практически не имеют. При этом необходимо отметить выраженный лечебный и длительный профилактический эффект вагилака на нормализацию состояния влагалищного микроценоза.

Мы так же провели сравнительный анализ продолжительности сроков гестации после коррекции ИЦН (таблица 3.4).

Из таблицы 3.4 видно, что после применения pessaria сроки родоразрешения приближаются к 40 неделям беременности, хотя удалялся pessарий и снимались швы в 37–38 недель у всех пациенток.

Таблица 3.4. Сравнительный анализ продолжительности сроков гестации после коррекции ИЦН

Показатель	Швы	Швы +пессарий	Пессарий
Сроки родоразрешения	38,2±0,5 нед.	39,1±0,2 нед.	39,9±0,4 нед.
снятия швов до начала родов	(37–38 нед.)	(38–39 нед.)	(39–40 нед.)
Интервал от момента удаления pessария /снятия швов до начала родов	4,5±0,3 (3–6 дней)	9,3±0,5 (7–10 дней)	14,7±0,5 (12–17 дней)

Данный факт, вероятно, связан с разгружающим воздействием pessария, так что после удаления его и до родов проходит еще 10–15 дней, когда предлежащая часть опускается, начинает «давить» на шейку матки и происходит «разворачивание» нижнего сегмента

матки. Аналогичная ситуация выявлена и при применении комбинированного метода, при наложении же швов – начало родов происходит в течение 3–5 дней после их снятия.

После проведения коррекции ИЦН мы наблюдали всех пациенток на предмет осложнений течения беременности (рисунок 3.4).

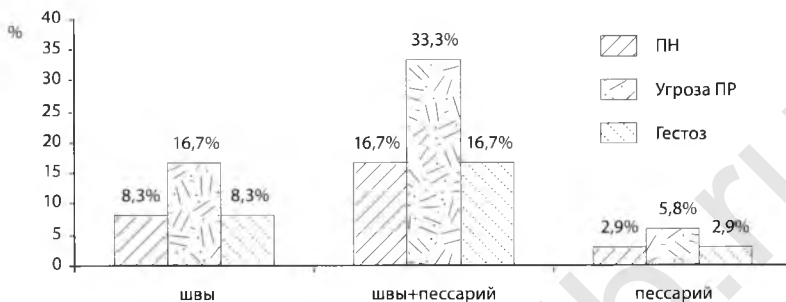


Рисунок 3.4. Особенности течения беременности после коррекции ИЦН

Обращает на себя внимание низкая частота осложнений (рисунок 3.4), отсутствие тяжелых акушерских осложнений в виде СЗРП и ПОНРП. Что, вероятно, связано с тщательным наблюдением и своевременной и адекватной терапией.

Мы так же изучили особенности течения родов у беременных после коррекции ИЦН (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Особенности течения родов после коррекции ИЦН

Осложнения	Швы	Швы + пессарий	Пессарий
Слабость родовой деятельности	0	0	0
Дискоординация родовой деятельности	0	0	0
Внутриутробная гипоксия плода	0	0	0
Клинически узкий таз	0	16,7% (2)	0
Роды в тазовом предлежании	0	0	2,9% (2)
Эпидуральная анестезия	0	0	0
Другие методы обезболивания (промедол)	83,3% (20)	83,3% (10)	94,3% (66)
Быстрые роды	33,3% (8)	16,7% (2)	11,4% (8)
Осложнения в III и раннем послеродовом периоде	8,3% (2)	0	5,7% (4)

При изучении особенностей течения родов (таблица 3.5), было выявлено, что частота быстрых родов и осложнений в III и раннем послеродовом периоде определялась как существенно более высокая в подгруппе после хирургической коррекции ИЦН, чем у беременных после введения пессария. Средняя продолжительность родов составила 6–9 часов (7,9±1,5 ч). В целом происходило укорочение латентной фазы родов.

При изучении исходов родов после коррекции ИЦН (таблица 3.6) существенных различий выявлено не было.

Таблица 3.6. Исходы родов после коррекции ИЦН

Показатели	Швы	Швы+пессарий	Пессарий
Плановое кесарево сечение	0	0	2,9% (2)
Экстренное кесарево сечение (клинически узкий таз)	0	16,7% (2)	0
Роды через естественные родовые пути	100% (24)	83,3% (10)	97,1% (68)
Масса новорожденных менее 2800 грамм	8,3% (2)	16,7% (2)	2,9% (2)
Оценка по шкале Апгар	8/9	8/9	8/9

Однако, при анализе частоты осложнений течения беременности, родов и послеродового периода после коррекции ИЦН (таблица 3.7) была выявлена более высокая частота травматизма шейки матки, ПР и послеродовых и перинатальных инфекционно-воспалительных осложнений у пациенток после наложения швов.

Таблица 3.7. Осложнения течения беременности, родов и послеродового периода после коррекции ИЦН

Осложнения	Швы	Швы+пессарий	Пессарий
Преждевременные роды	8,3% (2)	25% (3)	1,4% (1)
Хориоамнионит	0	0	0
Субинволюция матки	8,3% (2)	16,7% (2)	0
Перинатальные инфекционные осложнения (конъюнктивит, стоматит, ВУИ)	16,7% (2)	8,4% (1)	0
Травматизм шейки матки (в т.ч. в родах)	33,3% (8)	8,4% (1)	0
Нарушение лимфооттока*	0	0	1,4% (1)
Изменение положения пессария*	0	0	2,9% (2)

Но, при этом, необходимо отметить, что после введения пессария отмечались случаи нарушения лимфооттока от нижних конечностей и изменение его положения с увеличение сроков гестации (\*таблица 3.7).

### 3.4.2. Алгоритм ведения беременных с ИЦН

При коррекции ИЦН рекомендуется использовать следующую тактику ведения:

1. При выявлении ИЦН необходимо обследовать беременных на тромбофилические, гормональные и инфекционные факторы СППБ (гемостазиограмма, стероидный профиль мочи, инфекционный скрининг беременных).
2. При выборе метода коррекции ИЦН необходимо руководствоваться сроком беременности (до 20 / после 20 недель), расположением плаценты, выраженностью проявлений ИЦН с учетом всех вышеперечисленных факторов и критериев.



3. При введении pessaria тщательно относится к выбору размера.
4. Перед проведением коррекции необходимо проводить санационную терапию с использованием традиционных патогенетических препаратов.
5. Перед проведением коррекции необходимо провести ургентную токолитическую терапию (магния сульфат в течение 1–3 дней) с переходом на базовое сочетание цитрата магния (Магне-В6 форте) с микронизированным прогестероном (Утрожестан).
6. УЗИ-контроль 1 раз в 2–3 недели (при введении pessaria – УЗИ-контроль положения pessaria через 5 дней и влагалищное исследование – по показаниям).
7. Бактериологический посев и микроскопия с той же периодичностью (1 раз в 2–3 недели).
8. Профилактическая санация 1 раз в 3 недели и по результатам мазка не менее 14 дней (предпочтительнее современные пробиотические препараты).
9. Профилактика плацентарной недостаточности.
10. Базовая токолитическая терапия по вышеуказанным схемам с индивидуальной коррекцией.
11. Иммунокорригирующая терапия (по показаниям, т. е. при наличии персистирующей вирусной инфекции).
12. Снятие швов, pessaria в 37 (38) недель с предварительной и последующей санацией при отсутствии показаний для досрочного снятия (кровяные выделения, родовая деятельность, сократительная активность матки после 36 недель гестации, явления хориоамнионита, излитие вод).

## Глава 4. Угроза прерывания беременности третьего триместра гестации – угроза преждевременных родов

### 4.1. Этиология, классификация и диагностика ПР

Проблема преждевременных родов (ПР) на протяжении многих лет остается одним из актуальных вопросов акушерства. Частота данной патологии, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения остается на прежнем уровне.

Согласно ВОЗ, преждевременными родами называют рождение ребенка с 22-ой по 37-ю полную неделю беременности. Частота ПР составляет 7–10% от всех родов, причем, по данным американских авторов, 9–10% детей рождаются до 37 недели, 6% – до 36 недели, 2–3% до 33 недель. Причинами перинатальной смертности в 50–70% случаев являются осложнения, обусловленные ПР. В последние годы отмечается улучшение прогноза для новорожденных в связи с развитием неонатальной медицины.

Преждевременные роды являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также нарушений психического и физического развития детей [24, 35]. Риск заболеваемости и смертности определяется степенью недоношенности, массой при рождении и повышается при многоплодной беременности [24, 35].

Согласно современным представлениям проблема невынашивания беременности является одной из наиболее важных в акушерстве, поскольку она имеет не только медицинское, но и социальное значение [35]. В условиях непростой демографической ситуации, когда смертность превалирует над рождаемостью, данная проблема представляется особенно актуальной. Невынашивание беременности составляет от 10 до 25% от всех беременностей [35]. Вызывает тревогу и тот факт, что в последнее время увеличилась частота невынашивания у, казалось бы, совершенно здоровых беременных. Практически, чуть ли не каждая беременная переносит это осложнение [3].

Хорошо известно, что недоношенные дети в несколько раз чаще рождаются мертвыми, практически в 20 раз чаще погибают в раннем неонатальном периоде, а если выживают, то они чаще болеют и отстают в умственном и физическом развитии.

Факторами риска ПР являются: низкий социально-экономический уровень жизни, возраст – младше 18 и старше 35 лет, неблагоприятные условия труда, курение, употребление наркотиков, наличие ПР в анамнезе увеличивает их риск в 4–6 раз [35].

Факторами риска ПР, относящимися к данной беременности, являются:

- этническая принадлежность (негроидная раса)
- курение;
- низкий социально-экономический уровень жизни;
- профессиональная усталость
- низкий индекс массы тела;
- ожирение;
- возраст <18 лет, >35 лет;
- интервал между беременностями менее 6 месяцев;
- многоплодная беременность;

- много- или маловодие;
- индуцированная беременность;
- тяжелая экстрагенитальная патология – декомпенсация;
- инфекция мочевыводящих путей (в том числе бессимптомная бактериурия);
- цервико-вагинальная инфекция;
- маточные кровотечения в I и II триместрах беременности;
- пародонтит, хирургические вмешательства, травмы.

Анамнестическими факторами риска ПР являются:

- 1 и более преждевременных родов в анамнезе
- 2 и более выскабливаний стенок полости матки (в том числе во время искусственных абортов);
- конизация/ампутация шейки матки.

Осложнениями беременности, способствующими ПР при этом являются: невынашивание беременности различной этиологии в анамнезе и в течение настоящей беременности, внутриутробная инфекция (хориоамнионит), преждевременный разрыв плодных оболочек, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, перерастяжение матки (многоплодие, многоводие, макросомия плода при эндокринной фетопатии), аномалии матки – миома (особенно с нарушением питания в узле), седловидная, двурогая матка, удвоение матки, инфекция верхних мочевых путей, хирургические операции во время беременности (особенно на органах брюшной полости), тромботические осложнения во время данной беременности, внутриспеченочный холестаз, травмы, заболевания сердца (гипертензия, пороки), легких (бронхиальная астма), гипертиреоз, анемия, инфекция, в самых различных проявлениях: пиелонефрит, хориоамнионит (ХА), бактериурия [21, 35].

**Классификация ПР** проводится на основании срока гестации при ПР и перинатального прогноза для новорожденного. Выделяют:

1. Преждевременные роды в 22–27 недель (масса плода 500–1000 гр., неблагоприятный прогноз).
2. Преждевременные роды в 28–33 недели (масса плода 1000–1800 гр., сомнительный перинатальный прогноз).
3. Преждевременные роды в 34–37 недель гестации (масса плода 1900–2500 гр., достаточный благоприятный прогноз).

Выделяют угрожающие, начинающиеся и начавшиеся ПР.

При угрожающих ПР отмечаются тянущие боли внизу живота и в пояснице, ощущение давления, распирания в области влагалища и промежности, возможно учащенное мочеиспускание. Регулярной родовой деятельности нет. Расположение предлежащей части низкое. Регистрируются отдельные маточные сокращения, повышена возбудимость и тонус матки. При осмотре шейка матки сохранена, укорочена. По УЗИ длина шейки 2–2,5 см, цервикальный канал расширен до 1 см, головка расположена низко. Проводится динамическое наблюдение и спазмолитическая, токолитическая терапия.

При начинающихся ПР отмечаются схваткообразные боли или регулярные схватки с интервалом от 3 до 10 минут. При осмотре шейка матки укорочена менее 1,5 см, сглаживается и раскрывается.

Начавшиеся ПР характеризуются регулярной родовой деятельностью каждые 3–5 минут и открытием шейки матки более 3 см. При угрожающих или начинающихся ПР

возможно пролонгирование беременности. При начавшихся ПР (открытие шейки матки 3 см и более), подтекании околоплодных вод в сочетании с признаками инфекции, при наличии тяжелой экстрагенитальной патологии пролонгирование беременности нецелесообразно, принимается активная тактика ведения родов.

В целом диагностика основана на жалобах беременной, мониторинге и объективной оценке сократительной активности матки по данным кардиотокографии, ультразвукового исследования и динамики состояния шейки матки при влагалищном исследовании.

Стандартом диагностики ПР по данным международных исследований является объективная оценка длины шейки матки аппаратом церви-ленс, и фибронектиновый тест (определение фибронектина в влагалищном отделяемом). Однако, в нашей стране это представляет определенную проблему, ввиду отсутствия в России, как церви-ленса, так и фибронектинового теста. В связи с этим актуальным становится исследование динамики длины шейки матки по данным трансвагинального УЗИ.

## 4.2. Принципы токолитической терапии

В лечении угрозы ПР важно: решить вопрос какой вид токолитической терапии следует использовать; ускорить «созревание» легких плода (кортикостероиды в общепринятых дозах), улучшить состояние плода; определить предполагаемую причину угрозы прерывания и проводить лечение патологических состояний параллельно с токолитической терапией, обеспечить постельный режим и седативную терапию.

Из вышеперечисленных принципов лечения угрозы ПР наиболее diskutabelным и важным вопросом является выбор токолитической терапии. Существует немедикаментозное лечение: положение на левом боку, постельный режим, физиотерапевтические методы миорелаксации миометрия, а так же медикаментозное лечение, где применяются 4 класса препаратов, имеющих регистрацию в России.

Хорошо известные и активно применяемые в настоящее время  $\beta$ -миметики (гексопреналин (гинипрал), фенотерол (парутсистен), ритодрин, сальбутамол (бриканил, сальгим)) имеют достаточно широкий спектр противопоказаний и нежелательных побочных эффектов на организм матери и плода. В связи с чем, представляется интересным поиск новых возможностей терапии угрозы преждевременных родов, позволяющих вообще обходиться без токолитических препаратов группы  $\beta$ -миметиков. Известно, что все  $\beta$ -миметики (гексопреналин (гинипрал), фенотерол (парутсистен), ритодрин, сальбутамол (бриканил, сальгим)) обладают рядом противопоказаний и побочных эффектов (таблица 4.1).

Противопоказаниями для назначения  $\beta$ -миметиков являются: сердечно-сосудистые заболевания (стеноз устья аорты, идиопатическая тахикардия, нарушения сердечного ритма, врожденные и приобретенные пороки сердца); внутриматочная инфекция или подозрение на нее; хориоамнионит, многоводие; кровотечение при предлежании или отслойке плаценты; подозрение на несостоятельность рубца на матке; тиреотоксикоз; глаукома; тяжелые формы сахарного диабета; тяжелая гипертензия, индуцированная беременностью, эклампсия, раскрытие шейки матки более 3 см, нарушения сердечного ритма у плода, аномалии развития плода, тяжелая форма гипотрофии плода, дистресс плода.

Таблица 4.1. Побочные действия и осложнения препаратов группы  $\beta$ -миметиков

Материнские	Плодовые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия, аритмия</li> <li>• слабость</li> <li>• снижение АД</li> <li>• тремор</li> <li>• беспокойство, потливость</li> <li>• головная боль</li> <li>• тошнота, рвота</li> <li>• лихорадка (озноб)</li> <li>• отек легких</li> <li>• ишемия миокарда</li> <li>• метаболические (гипергликемия, гиперинсулинемия, ацидоз, гипокалиемия, гипокальциемия, задержка жидкости, антидиуретическое действие, повышение уровня трансаминаз, повышение функции щитовидной железы)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия</li> <li>• сердечная аритмия</li> <li>• гипертрофия миокарда</li> <li>• развитие сердечной недостаточности</li> <li>• гипергликемия</li> <li>• гиперинсулинемия</li> <li>• водянка</li> <li>• сердечная недостаточность</li> <li>• кровоизлияния в ЦНС</li> </ul>
	Неонатальные
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия</li> <li>• гипогликемия</li> <li>• гипокальциемия</li> <li>• гипербилирубинемия</li> <li>• гипотензия</li> <li>• внутрижелудочковые кровоизлияния</li> </ul>

В настоящее время для ургентной терапии угрозы ПР широко применяется сульфат магния, а для поддерживающей и вспомогательной терапии препараты группы нестероидных противовоспалительных средств – НПВС (индометацин). Необходимо отметить, что и эти группы препаратов имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний (таблица 4.2, 4.3).

Таблица 4.2. Побочные эффекты сульфата магния

Материнские	Неонатальные осложнения	Плодовые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тошнота</li> <li>• рвота</li> <li>• головная боль</li> <li>• слабость</li> <li>• урежение дыхания, вплоть до отека легких</li> </ul> Противопоказания: гипотония, миастения	Практически нет. Напротив – снижение внутрижелудочковых кровоизлияний и церебральных нарушений	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сонливость</li> <li>• гипотония</li> <li>• депрессия дыхания</li> </ul>

При применении препаратов группы НПВС имеется риск сужения боталлова протока, маловодия у плода, и их применение ограничено сроком 32 недели (не более). Противопоказанием для назначения индометацина является гипотрофия плода, маловодие, аномалии почек плода, пороки сердца, синдром фето-фетальной гемотрансфузии при двойнях.

Таблица 4.3. Побочные действия индометацина.

Материнские	Плодовые	Неонатальные осложнения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• головная боль</li> <li>• головокружение</li> <li>• сонливость</li> <li>• гипокоагуляция, тромбоцитопения</li> <li>• маловодие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сужение d. arteriousus</li> <li>• задержка созревания легких плода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• развитие легочной гипертензии</li> <li>• энтероколит</li> <li>• желтуха</li> <li>• внутрижелудочковые кровоизлияния</li> </ul>

Так же для терапии угрозы ПР, особенно в странах европейского сообщества и США, но намного реже в России для базовой и ургентной терапии угрозы ПР применяются препараты группы блокаторов Са-каналов (нифедипин).

Существует: острая схема – в течение 24 часов: 10 мг каждые 20 мин 4 раза, далее 20 мг каждые 4–8 часов и поддерживающая – 10 мг каждые 8 часов до 35 недель при необходимости.

Осложнениями применения блокаторов Са-каналов являются: гипотензия, тошнота, головная боль, чувство жара, снижение маточно-плацентарного и фетального кровотоков. Нифедипин не назначается одновременно с сульфатом магния в терапевтической дозе из-за синергизма действия на дыхательную мускулатуру. Необходимо отметить, что нифедипин не снижает исходно нормальное артериальное давление ввиду своего механизма действия, а именно снижение общего периферического сопротивления сосудов, которое выявляется при гипертензии, а так же не влияет на А-V проводимость и не вызывает вегетативных сосудистых реакций (таблица 4.4).

Таблица 4.4. Побочные действия нифедипина.

Материнские	Плодовые	Неонатальные осложнения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение АД</li> <li>• тахикардия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• практически отсутствуют</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• практически отсутствуют</li> </ul>

С позиций доказательной медицины (по рекомендациям кохрановского сообщества): если стоит вопрос о выборе токолитика, следует учитывать, что  $\beta$ -миметики не являются более препаратами выбора [7]. При возникновении показаний к назначению токолитиков по данным King et al. у женщин с преждевременными родами, предпочтительным видится назначение блокаторов кальциевых каналов в сравнении с  $\beta$ -миметиками [7]. Нифедипин и атосибан на сегодняшний день более предпочтителен, так как имеет меньше побочных эффектов и сравнимую эффективность [7, 24].

Перспективами токолитической терапии является препарат атосибан (трактозил) – синтетический пептид, является конкурирующим антагонистом окситоцина. Область приложения – маточные рецепторы окситоцина. Препарат не обладает побочными эффектами, ни со стороны матери, ни со стороны плода и новорожденного, при этом прошёл регистрацию в России в 2012 году.

Хорошо известные и широко применяемые в настоящее время токолитические препараты, сульфат магния, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы простагландинов имеют достаточно широкий спектр противопоказаний и нежелательных побочных

эффектов на организм матери и плода. В связи с чем, представляется интересным поиск новых возможностей терапии угрозы преждевременных родов, позволяющих значительно снизить дозу или вообще обходиться без токолитических препаратов.

### **4.3. Микронизированный прогестерон в терапии угрозы ПР. Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных и контролируемых исследований**

Проблема невынашивания и преждевременных родов вызывает большой интерес у акушеров-гинекологов, перинатологов и педиатров. Несмотря на успехи в этой области, тем не менее, ряд вопросов, в том числе вопросы лечения и профилактики невынашивания беременности и преждевременных родов, в частности, не могут полностью удовлетворять клиницистов. Неудачи в пролонгировании беременности приводит не только к рождению недоношенных детей, их инвалидизации, перинатальным потерям, но и отрицательно сказывается на здоровье женского населения, способствуя развитию гинекологических заболеваний, бесплодию и невынашиванию в дальнейшем. Лечение преждевременных родов состоит не только в создании лечебно-охранительного режима, устранении причин, вызывающих досрочное прерывание беременности, но и применении препаратов, угнетающих сократительную активность матки. На сегодняшний день применяются  $\beta$ -миметики, блокаторы кальциевых каналов, антипростагландины. На основании наших данных, а так же данных многих зарубежных исследователей, к препаратам, тормозящим сокращения матки относится и прогестерон [7, 24].

Прогестерон играет очень большую роль при нормальной беременности, позволяя беременности достигать своих физиологических сроков путем подавления сократительной активности матки. При достаточных уровнях в миометрии он блокирует, F2 $\alpha$  и  $\alpha$ -адренергическую стимуляцию, тем самым усиливая  $\beta$ -адренергический токолитический ответ [12, 13, 32]. Механизмы указанного действия прогестерона в отношении основных агентов, стимулирующих сократимость, были определены на различных видах животных. Эстрадиол увеличивает концентрацию рецепторов окситоцина, в то время как прогестерон ее снижает. Эстрадиол увеличивает местный синтез простагландина F2 $\alpha$ ; прогестерон его снижает [24, 25, 27]. К тому же, последний нейтрализует чувствительность миометрия к эндогенной перфузии простагландина F2 $\alpha$ . Эстрадиол увеличивает количество  $\alpha$ -адренергических рецепторов матки, в то время, как прогестерон снижает их количество, тем самым усиливая  $\beta$ -адренергический ответ [3, 19, 28].

Достаточные уровни прогестерона модифицируют ультраструктурную организацию миометрия путем ингибирования появления межклеточных щелевых соединений. Таким образом, прогестерон ингибирует организацию синцития в миометрии, который способен передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением мышц [26, 41].

Прогестерон способствует пролонгированию беременности, влияя на состояние шейки матки. Результаты недавних исследований продемонстрировали, что прогестерон препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки, возникающему в результате ремоделирования межклеточного вещества и уменьшения содержания в нем коллагена за счет высокой активности разрушающих его ферментов [40, 42]. Эти процессы активируются под действием эстрогенов и тормозятся под влиянием прогестеро-

на [28, 43]. Таким образом, прогестерон препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки, в большинстве случаев предшествующей преждевременным родам.

Преждевременные роды являются одной из основных причин заболеваемости и смертности новорожденных. Большое количество лекарственных средств, включающие синтетические прогестины,  $\beta$ -миметики и ингибиторы простагландинов, были использованы при лечении преждевременных родов, несмотря на нежелательное побочное действие на организм матери и плода [37, 38]. Противоречивые данные о связи синтетических прогестеронов с аномалиями развития вызвали новый интерес к использованию идентичного натуральному прогестерона при дефектах желтого тела и для профилактики преждевременных родов. Начало изучения эффективности сдерживалось отсутствием эффективного практического способа введения и данных о доставке препарат в ткани-мишени миометрия.

Применение прогестерона может быть чрезвычайно полезным, так как, по данным многих исследователей, назначение его параллельно парентеральному введению  $\beta$ -миметиков, позволяет значительно снизить их дозу. Снижение дозы назначаемых  $\beta$ -миметиков является очень важным, потому что препараты этой группы приводят к опасным сердечно-сосудистым осложнениям, которые нельзя игнорировать [12, 21].

Они могут быть доброкачественными (сердцебиение или диспноэ, связанные с синусовой тахикардией) или тяжелыми (отек легких, клиническая или бессимптомная ишемия миокарда). Этим осложнений следует особенно опасаться в случае многоплодной беременности, при которой, с одной стороны, самыми явными являются увеличение объема плазмы, задержка воды, а с другой – увеличивается опасность сердечно-сосудистых осложнений. В этом случае опасность преждевременных родов наиболее высока, и требуется самые высокие дозы  $\beta$ -миметиков.

Вспомогательное лечение прогестероном приводят к снижению дозы внутривенного введения  $\beta$ -миметиков, уменьшая опасность сердечно-сосудистых осложнений. Оно сокращает также срок госпитализации, снижая тем самым финансовые расходы.

Действие прогестерона подлежит дальнейшему изучению. Интересные данные были получены (Borna S, Sahabi N.; Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008 Feb; 48 (1): 58–63). Было показано, что терапия микронизированным прогестероном вагинально в ежедневной дозе 400 мг после парентеральной терапии токолитиками способствовала увеличению латентного периода до начала родовой деятельности. В другом исследовании было показано увеличение концентрации прогестерона в миометрии после перорального приема этого стероида в микронизированной форме. Максимальные уровни прогестерона наблюдались в крови и, в меньшей степени, в плаценте приблизительно через 150 мин после перорального приема. Эта указывает на то, что абсорбция в пищеварительном тракте и доставке в миометрии была быстрой. Ранее было показано, что в миометрии существует градиент концентрации прогестерона, в зависимости от близости к плаценте. Это наблюдение, которое поддерживает теорию диффузии прогестерона из плаценты в миометрий, способно объяснить более высокие уровни и изменения, обнаруженные в участке миометрия, прилегающего к плаценте, который содержал в 10 раз больше прогестерона, чем миометрий остальных участков. После пикового значения через 150 мин концентрации прогестерона в миометрии быстро снижаются ниже контрольных уровней, затем возвращаются к базисным значениям в рамках нормальных пределов. Этот сложный характер концентрации прогестерона, обнаруженный в четырех участках миоме-



трия, может отражать ограниченную способность миометрия связывать прогестерон во время беременности. Наблюдаемое быстрое снижение уровня прогестерона в миометрии может ограничить его терапевтическую полезность. Однако расслабляющее действие прогестерона может быть опосредовано множественными механизмами. Иницирующая роль прогестерона может придать ему способность производить биологический эффект, который продолжается за пределы временной биомеханической доступности [15].

В противоположность этому, уровни 17-β эстрадиола не изменялись в плазме и миометрии, однако значительно увеличивались в плаценте. Уровни эстрогена были неизменными в плазме, в то время как они быстро снижались в миометрии и плаценте. Одновременно в ткани-мишени – миометрии снижался уровень свободных эстрогенов. Этот феномен может явиться одним из действий прогестерона на развитие маточного расслабления. Повышение уровней прогестерона и снижение уровней эстрогенов, наблюдаемое после введения прогестерона, внесли вклад в снижение соотношения эстроген: прогестерон, который считается критичным для сократимости матки. Было установлено, что локальные изменения эстрогенов и прогестерона могут играть важную роль в контроле родов у человека. Для этих стероидов существует градиент концентрации в миометрии, так что представляет интерес отметить, что воздействие прогестерона на уровни эстрогена в миометрии, похоже, связаны, с близостью к плаценте. Прогестерон может воздействовать на различные факторы, вовлеченные в контроль уровней эстрогенов в тканях [35, 46]. Модификация ферментативных свойств плаценты, которая является основным местом выработки эстрогенов и прогестеронов, оказалась способной вызвать важные изменения в гормональном окружении. Исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирующее воздействие прогестерона на некоторые плацентарные ферменты, такие как D-3P-гидроксистероид дегидрогеназу и 3p-ol-стероид сульфатазу. Изменение в соотношении 17-β эстрадиол/эстриол может отражать ингибирующее воздействие прогестерона на трансформацию 17-β эстрадиола в эстриол. Это может объяснить возрастание 17-β эстрадиола в плазме, которое не обнаруживалась в миометрии. Гормональный контроль этого этапа, похоже, различается в плаценте и в миометрии [4, 29, 36].

Васк и соавторы продемонстрировали, что повторное введение прогестерона кроликам, стимулированным эстрогеном, сопровождалось снижением уровня 17p-эстрадиола в миометрии без его изменений в плазме. Они не наблюдали подобное изменение для данного стероида, однако прогестерон вводился только однократно, так что мы не знаем, какое бы действие оказал продолжительный контакт с прогестероном. Важно отметить, что прогестерон имеет относительно короткий период полувыведения. Его уровни в тканях и плазме подобны уровням, которые наблюдаются у контрольных испытуемых уже через 4 часа после введения. Воздействие на уровни эстрогенов в миометрии и плаценте, похоже, длится больше [6].

На протяжении беременности плод сохраняет свою привилегированную иммунонезависимость, что происходит благодаря жесткому взаимодействию цитокинов. Прогестерон способствует выработке модулирующих антител, снижая уровень провоспалительных цитокинов прямым и опосредованным воздействием на иммунокомпетентные клетки. Уменьшение уровня прогестерона приводит к увеличению провоспалительных цитокинов. Происходит активация микрофлоры генитального тракта с высвобождением каскада провоспалительных цитокинов в шейке матки и близлежащей децидуальной оболочке. Цитокины – IL1b, TNFa, IL6 способствуют повышению MMP1, MMP8 и MMP9, которые разрушают коллаген 1 типа экстрацеллюлярного матрикса шейки матки. Происходит размягчение и укорочение шейки матки. Параллельно происходит изменение физико-химических свойств

слизистой пробки. Дальнейшее снижение сопротивления инфекции с возможным разрывом оболочек и развитием субклинической инфекции. Активация макрофагов, дальнейший синтез провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL1) вызывают каскад синтеза простагландинов и окситоцина в амнионе и децидуальной оболочке. Эти изменения шейки матки предшествуют началу сокращений матки за недели. Укорочение шейки матки до 15мм коррелирует с вероятностью 22% нахождения ММР8 в околоплодных водах [15].

Эти результаты могут предоставить теоретический механизм критического использования прогестерона для предотвращения преждевременных родов. Терапия прогестероном и прогестинами долго оставались объектом противоречий. Данные об эффективности ограничены отсутствием подходящего контроля и работы, связывающие дефекты плода с синтетическими прогестинами, тем самым стимулируя интерес к терапевтическому использованию натурального прогестерона. Быстрая доставка к тканям - мишеням и действие натурального прогестерона показана в настоящем исследовании. Демонстрация его биологической эффективности будет зависеть от правильно рандомизированного клинического исследования [7, 9, 20].

Достижения современной неонатологии позволили существенно повысить выживаемость недоношенных детей. Однако добиться существенных успехов в снижении частоты перинатальной заболеваемости и смертности удастся, скорее всего, по мнению Da Fonseca (2007), после разработки современной эффективной схемы выявления женщин с высоким риском невынашивания беременности и профилактики преждевременных родов [17].

Если причины преждевременных родов и невынашивания беременности являются чрезвычайно многообразными, все же основную роль в патогенезе данного осложнения, по мнению большинства авторов, занимающихся этой проблемой, является уменьшение уровня прогестерона [1, 2, 12, 16]. Лечение угрожающего прерывания беременности в поздние сроки традиционно включает  $\beta$ -миметики и антипростагландины. Эффективность  $\beta$ -миметиков и антипростагландинов установлена достаточно хорошо, несмотря на то, что в настоящее время существуют различные мнения относительно токолитического действия  $\beta$ -миметиков, а также очень ограниченное количество исследований, в которых испытываются антипростагландины. Кроме того, они вызывают развитие некоторых побочных воздействий, в основном, со стороны сердечно-сосудистой системы матери при применении  $\beta$ -миметиков и незаращения боталлова протока у плода при применении антипростагландинов [22]. Применение же прогестерона безопасно и эффективно по данным огромного количества исследований [1, 22]. Основными побочными эффектами прогестерона является сонливость [22], хотя при беременности иногда это действие можно считать полезным. Ряд авторов описывают тошноту, слабость, головные боли [17, 43]. В любом случае появление побочных эффектов наблюдались в единичных случаях и ни в одном наблюдении не явились причиной отказа от лечения прогестероном. Более того, Rai (2009) описывает появление акне, сонливости, головной боли и депрессии при приеме плацебо [43]. Все исследователи отмечают высокую приверженность пациенток при приеме прогестерона [18]. Зарубежные ученые настолько уверены в отсутствии токсического действия прогестерона, биоидентичного эндогенному, а также отсутствия вредного влияния на плод и мать и, таким образом, абсолютной безопасности при его применении, что даже не считают необходимым утверждать протокол исследования в Комитете по этике (Erny et al. 1986; Da Fonseca et al., 2007).

В связи с тем, что большинство авторов, изучающих вопросы невынашивания и преждевременных родов, единодушны в том, что в этом состоянии превалирует уменьшение уровня прогестерона, совершенно оправданно применение в этих случаях препара-

тов натурального (биоидентичного) прогестерона [1, 2, 13, 22].

**Токोलитическое действие прогестерона** теоретически представляет большой интерес, так как он подавляет активность окситоцина, простагландина и  $\alpha$ -адренергическую стимуляцию и в то же время лишен какой-либо токсичности. Были изучены некоторые гестагены, такие как 17 $\alpha$ -ОН-прогестерон или хлормадинон ацетат, однако их связывание с рецепторами прогестерона на микросомальных мембранах миометрия человека было очень слабым, и их эффективность в связи с этим отличается от прогестерона. Разработка галеновой формы, обеспечивающей, в том числе, и пероральный прием препарата, увеличивает интерес к данному виду лечения, так как путь введения лекарственного средства является простым.

Предупреждение преждевременных родов стало одной из основных задач перинатальной медицины. И в этом плане определенная роль принадлежит прогестерону [18]. В исследовании Noblot G. (1991) показано, что применение плацебо уменьшило сокращения матки на 42,8%, в то время как применение прогестерона способно уменьшить маточную сократительную активность на 75,8%. А, учитывая тот факт, что 4 пациентки остались в последствие рефрактерны и к ритодрину, можно считать, что эффективность лечения преждевременных родов составила 88%. При этом, частота сокращений матки уменьшилась с 3,67 за 10 минут до 2,91 при приеме плацебо и до 1,93 при приеме прогестерона в течение 1 часа лечения. В дальнейшем те пациентки, у которых наблюдался очевидный эффект при приеме прогестерона, продолжали принимать данный препарат до 36 недели. Роды были отсрочены в среднем на 6,7 недели, а вес детей при рождении составил в среднем 3,07 кг. Авторы отметили превосходную переносимость препарата. При измерении уровня прогестерона в крови отмечено значительное увеличение его со 101,5 нг/мл до 152,19 нг/мл через 1 час после перорального назначения 400 мг препарата. Интересные данные, полученные авторами, свидетельствуют о том, что независимо от лечения (прогестерон или плацебо) в 34 случаях (из 57) со снижением частоты маточных сокращений наблюдалось среднее повышение уровня прогестерона в плазме на 29% ( $p=0,05$ ). Отсутствие клинического улучшения в 23 других случаях совпадало с небольшим недостаточным уровнем прогестерона в плазме. Однако у значительной части пациенток (более 30%) наблюдалось улучшение, несмотря на отсутствие повышенного уровня прогестерона в плазме [39].

Эффективность прогестерона при преждевременных родах изучал и Noblot. В исследование были включены 44 пациентки, 22 из которых получали ритодрин и еще 22 – ритодрин и прогестерон. Через 1 час после начала лечения сокращения матки были более частыми и более регулярными в группе с прогестероном (0,28+0,6 против 0,045+0,2 при плацебо) Через 24 часа наблюдалась противоположная ситуация (0,22+0,77 при прогестероне и 0,70+1,28 при плацебо) [39]. Проведенное исследование продемонстрировало значительное уменьшение дозы ритодрина при применении дополнительно прогестерона по сравнению с плацебо (896,04 и 1338,8 соответственно). Дополнительное применение прогестерона позволяет значительно уменьшить длительность госпитализации (13,6 дня против 17,8 дней).

Очевидно, необходим определенный срок, перед тем, как токолитический эффект прогестерона проявится. Полученные данные подтверждаются результатами исследования Venífa (см. таблицу 4.5), которое показало, что пиковая концентрация прогестерона в крови достигается через 150 минут после назначения [8]. Возможно и вагинальное использование прогестерона, что было показано в ряде исследований. В работе Borna et al. показана эффективность вагинального прогестерона (400 мг) как препарата для поддержания токолитической терапии у пациенток с высоким риском невынашивания

после успешного парентерального токолиза. Данная тактика позволяла пролонгировать беременность на более длительный срок по сравнению с отсутствием терапии (на 36,1 и на 24,5 дней соответственно по группам) [10].

Важной точкой приложения, по мнению ряда авторов, может быть использование прогестерона для профилактики угрожающих родов в группах риска [17]. Так, в исследовании Da Fonseca (2007) прогестерон в дозе 100 мг вагинально назначался в группе высокого риска по преждевременным родам, начиная с 24 недели. У всех пациенток каждую неделю проводили регистрацию сократительной активности миометрия в течение 60 минут, которая обнаруживалась у 23,5% пациенток, получающих прогестерон и у 54,3%, получающих плацебо. Частота преждевременных родов составила 13,8% и 28,5% по группам соответственно. Таким образом, в работе Da Fonseca показана эффективность прогестерона в профилактике преждевременных родов у пациенток с высоким риском невынашивания [17].

Majhi et al. (2009) также показали эффективность интравагинального назначения прогестерона (100мг) в профилактике преждевременных родов у пациенток с невынашиванием в анамнезе (преждевременные роды в 22–37 недель). Терапию назначали с 20 недели и прекращали в 36 недель. Такой подход позволил достоверно снизить частоту прерывания беременности по сравнению с контрольной группой (12% и 38% соответственно) [34]. Сопоставимые данные были получены и Cetingoz et al. (2010) в профилактике преждевременных родов по назначении 100 мг прогестерона интравагинально с 24 по 34 неделю. Результаты исследования свидетельствовали в пользу достоверно большей эффективности прогестерона по сравнению с плацебо, так, частота преждевременных родов оказалось в группе плацебо в 57,2%, в исследуемой группе – 40% [11]. И, наконец, Rai et al. (2009) показал эффективность перорального приема прогестерона в дозе 200 мг для предупреждения преждевременных родов в группах риска. Сроки родов составили  $36,1 \pm 2,66$  и  $34,0 \pm 3,25$  недель соответственно по группам [43].

Еще одной клинической ситуацией, в которой может быть полезным назначение прогестерона, по мнению исследователей, – это истмико-цервикальная недостаточность. De Franco et al. в 2007 году использовали 90 мг прогестерона в виде геля. Результаты исследования продемонстрировали, что частота преждевременных родов до 32 недель беременности у пациенток в исследуемой группе была достоверно ниже, чем в группе плацебо (0% и 29,6: по группам соответственно) [18]. Аналогичные данные были получены и Da Fonseca et al. В 2007 году. Авторы использовали прогестерон по 200 мг вагинально и обнаружили, что частота преждевременных родов в сроке до 34 недель беременности в исследуемой группе составила 19,2%, в группе плацебо – 34,4% [17].

Очень интересные данные были получены Venifia и Vorna et al., которые изучали динамику концентрации прогестерона после единичной пероральной дозы препарата, назначенной перед кесаревым сечением. Также изучали уровни 17-β-эстрадиола и эстрона. Уровни гормонов определяли в плазме крови, плаценте и различных участках миометрия в ходе хирургического вмешательства. Результаты сравнивали с таковыми, полученными в контрольной группе пациенток, не получавших прогестерон. После увеличения, достигающего максимума приблизительно через 150 минут, следовало быстрое снижение. Уровни прогестерона возвращались к контрольным показателям менее, чем 240 минут после введения препарата. В миометрии динамика уровней прогестерона, в общем, была сходной в 4 биопсийных участках. Наивысшие значения были отмечены между 120 и 140 минутами, значения выходили за пределы контрольных. Впоследствии

концентрация быстро снижалась, достигая низких, хотя и в рамках нормальных, значений через 60 минут после пика. Во всех участках миометрия концентрация прогестерона возвращалась к нормальным значениям через 240 минут после перорального приема прогестерона. Во внутренних участках миометрия уровни гормона были выше, чем во внешних. Уровни прогестерона в плаценте были рассеяны вокруг нормальных значений, а их изменения были синхронны с изменениями, наблюдаемыми в плазме. По уровням  $\beta$ -эстрадиола не было отмечено значительной разницы по сравнению с контрольной. Уровни эстрогена снижались в образцах матки, в большей степени во внутренних слоях. Снижение становилось очевидным через 100 минут после введения прогестерона. В наружных слоях снижение уровней эстрогена представлялось не таким значительным и не таким быстрым. Наиболее отдаленный от плаценты участок был изменен в наименьшей степени. Сравнение средних значений указывает на то, что через 150 минут после введения прогестерона уровни эстрогена в миометрии были значительно ниже контрольных значений. В плаценте концентрация  $\beta$ -эстрадиола увеличивалась, в то время как концентрация эстрогена снижалась [8, 10].

В мета-анализе Coomasamy et al. проведенном в 2006 году опубликованы результаты 9 рандомизированных исследований, проведенных до 2003 года. Авторами показано, что применение прогестерона достоверно снижает риск преждевременных родов в сроке до 37 недель и до 34 недель беременности. Так же было показано, что снижается риск развития и дистресс-синдрома плода. При этом ни в одном исследовании не было отмечено отрицательного влияния терапии на мать или плод [15].

Аналогичные данные были получены в проведенном Mackenzie et al. систематическом обзоре 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, опубликованных до 2003 года. Авторы показали так же достоверное снижение в группах угрозой преждевременных родов со сроком беременности 32, 34, 35 недель на фоне применения прогестерона риска рождения детей с массой менее 2500 грамм и отсутствие влияния на частоту пороков развития [33].

Один из последних систематических обзоров был опубликован Dodd et al. в 2008 году. В данном обзоре оценивались акушерские и перинатальные исходы беременностей у женщин в группе высокого риска преждевременных родов, получавших прогестерон с профилактической целью. В мета-анализ вошло 11 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до 2008 года с суммарным объемом выборки 2714 женщин. В данных работах прогестерон назначали вагинально, перорально и внутримышечно. При этом было выделено несколько подгрупп женщин высокого риска: с преждевременными родами в анамнезе, с укорочением шейки матки, с многоплодной беременностью, с угрожающими преждевременными родами в анамнезе или/и в настоящую беременность и с «другими» факторами риска. По мнению авторов, накопленные данные во всех этих группах свидетельствуют в пользу эффективности применения прогестерона для профилактики (лечения угрозы) преждевременных родов в группах риска по невынашиванию беременности.

Таким образом, в течение 10 лет проведено множество клинических исследований в России, Европе и в мире, посвященных изучению метаболизма и эффектов прогестерона во 2 и 3 триместрах беременности и при угрозе преждевременных родов (ПР). За это время опубликовано более 10 систематических обзоров и мета-анализов.

Мы провели собственный обзор наиболее крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований как отечественных, так и зарубежных авторов. Сводные данные исследования представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Авторы	Год	Сроки беременности, количество пациенток, доза препарата	Эффективность, группы риска	Дополнительная информация, перинатальные исходы, безопасность
Da Fonseca et al.	2003	24–34 недели 142 пациентки 100 мг	Снижение частоты ПР на 14,7% у пациенток с ИЦН, ПР в анамнезе и пороками развития матки	Снижение частоты ПР в сроке до 34 недель на 15,8%
De Franco et al.	2007	26–37 недель 46 пациенток 100 мг	Снижение частоты ПР на 29,6% у пациенток с укорочением шейки матки до 28 мм и менее по УЗИ	Снижение частоты РДС плода на 24,3%, снижение вероятности госпитализации новорожденных в отделение реанимации на 36,1%, отсутствие побочных эффектов
Da Fonseca et al.	2007	28–34 недели 250 пациенток 200 мг	Снижение частоты ПР на 15,2% у пациенток с одноплодной и многоплодной беременностью и укорочением шейки матки менее 1,5 см	Снижение перинатальной заболеваемости на 5,7%, отсутствие побочных эффектов
Borna et al.	2008	24–37 недель 70 пациенток 400 мг	Увеличение срока пролонгирования беременности на 11,6±9,3 дней у пациенток с одноплодной беременностью и клиникой угрожающих преждевременных родов	Снижение частоты РДС плода на 25,6%, снижение частоты рождения детей с низкой массой тела на 24,5%
Majhi et al.	2009	20–36 недель 100 пациенток 100 мг	Снижение частоты ПР на 26% у пациенток с одноплодной беременностью, ПР в анамнезе и без ИЦН	Увеличение срочных родов на 37,4%, увеличение средней массы детей на 214±80 грамм, тенденция к снижению заболеваемости новорожденных, хорошая переносимость и высокая комплаентность
Rai et al.	2009	24–36 недель 150 пациенток 200 мг	Увеличение срока родов на 2,1±0,59 недель, наибольший эффект в 28–32 недели	Снижение частоты госпитализации новорожденных в отделение реанимации на 37,8%, нежелательные эффекты у 5 беременных, по сравнению с 7 в контрольной группе
Cetingoz et al.	2010	24–34 недели 150 пациенток 100 мг	Снижение частоты ПР на 17,2% у пациенток с ПР в анамнезе, многоплодной беременностью и пороками матки	
Audra et al.	1991	24–35 недель 44 пациентки 400 мг	Снижение частоты ПР на 9,1% у пациенток с одноплодной и многоплодной беременностью, снижение индекса проредения на 1,5	Снижение суммарной дозы β-миметиков на 442,76 мг (ритодрин), снижение продолжительности госпитализации на 4,3 дня

Erny et al.	1986	30–36 недель 57 пациенток 400 мг	Снижение частоты маточных сокращений на 33%	Отсутствие корреляции между клиническим улучшением и повышением прогестерона в плазме в 30% случаев, что доказывает рецепторное влияние прогестерона в миометрии
Пустотина О.А. и соавт.	2006	28–33 недели 58 пациенток 400 мг	Снижение частоты ПР на 16%	Снижение суммарной дозы β-миметиков, снижение необходимости их инфузии в 5,7 раза
Коломинцева А.Г. и соавт.	2006	12–36 недель 150 пациенток 200–400 мг	Снижение частоты ПР на 6%	Снижение суммарной дозы β-миметиков
Доброхотова Ю.Э. и соавт.	2005	28–34 недели 63 пациентки 400 мг	Снижение частоты ПР на 12%	Снижение суммарной дозы β-миметиков на 1000 мг, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов
Егорова А. С. и соавт.	2004	22–34 недели 30 пациенток 200–300 мг	Снижение частоты ПР на 15% у пациенток с ИЦН	Снижение суммарной дозы β-миметиков, длительность терапии прогестероном 2–8 недель
Дашкевич Е. М. и соавт.	2005	24–36 недель 51 пациентка 400–600 мг	Снижение частоты ПР на 14% у пациенток с кардиоваскулярной патологией	Снижение суммарной дозы β-миметиков на 500 мг, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов
Суммарные данные:	1986–2010	20–37 недель 100–600 мг 1361 пациентка	Снижение частоты ПР на 9,1–29,6%	Снижение суммарной дозы β-миметиков, снижение частоты РДС плода, снижение частоты госпитализации новорожденных в отделение реанимации, снижение частоты рождения детей с низкой массой тела и перинатальной заболеваемости, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов

В 2012 году Romero et al. [72] были так же опубликованы результаты крупного мета-анализа, целью которого являлось определить снижает ли вагинальное применение прогестерона во втором триместре беременности риск преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки по данным ультразвукового исследования ( $\leq 25$  мм). В анализ были включены 5 исследований высокого качества (всего 775 женщин и 827 новорожденных). На фоне лечения прогестероном вагинально происходило существенное снижение частоты преждевременных родов до 33 недель беременности (отношение рисков 0,58, 95% доверительный интервал 0,42–0,8), до 35 недель беременности (отношение рисков 0,69, 95% доверительный интервал 0,55–0,88) и до 28 недель (отношение рисков 0,5, 95% доверительный интервал 0,30–0,81). Также снижалась частота респираторного дистресс синдрома (отношение рисков 0,48, 95% доверительный интервал 0,30–0,76), суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности (отношение рисков 0,57, 95% доверительный интервал 0,40–0,81), частота рождения детей с массой тела менее 1500 г (отношение рисков 0,55, 95% доверительный интервал 0,38–0,80), перевода ребенка в отделение интенсивной терапии (отношение рисков 0,75, 95% доверительный интервал 0,59–0,94), потребности в механической вентиляции (отношение рисков 0,66, 95% доверительный интервал 0,44–0,98).

При этом не было выявлено существенных различий между группами вагинального прогестерона и плацебо в частоте нежелательных явлений со стороны матери и врожденных аномалий у ребенка. Вагинальное применение прогестерона у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки по данным ультразвукового исследования снижает риск преждевременных родов, неонатальную заболеваемость и смертность [72].

В настоящее время на завершающей стадии находятся 3 рандомизированных исследования по внутримышечному, пероральному и вагинальному применению прогестерона в профилактике преждевременных родов, а так же 9 клинических исследований по применению прогестерона у пациенток с картиной угрожающих преждевременных родов (ПР).

На основании проведенного анализа данных литературы с уверенностью можно сказать об эффективности и безопасности применения прогестерона во второй половине беременности в качестве профилактики или/и лечения угрозы преждевременных родов.

#### 4.4. Принципы современной токолитической терапии с использованием микронизированного прогестерона и блокаторов кальциевых каналов.

На первом этапе (2005 г) в исследование вошли 63 пациентки со сроком беременности от 28 до 34 недель [12]. 28 беременных вошли в группу сравнения (II) и получали пероральную токолитическую терапию – гинипрал (гекспреналин) в дозе от 500 до 1500 мкг/сут. 35 беременных (I) наряду с гинипралом получали утрожестан перорально в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Всем беременным так же была назначена метаболическая терапия и курс профилактики плацентарной недостаточности (лимонтар и элькар).

Перед началом лечения 59 пациенток (93,6%) из 63 отмечали тянущие боли внизу живота, у всех беременных при осмотре матка была резко возбудима, что подтверждалось результатами кардиотокографии.

При изучении данных анамнеза и течения данной беременности были выявлены различные факторы, провоцирующие угрозу преждевременных родов. У 45 пациенток была выявлена какая-либо урогенитальная инфекция, причем у 23 пациенток – во время беременности. Гиперандрогения различного генеза выявлялась у 28 беременных. 25 пациенток страдали привычным невынашиванием беременности. У 32 беременных имелось 2 и более аборт в анамнезе.



Рисунок 4.1. Клинические параметры до и после лечения



Гипертонус миометрия по данным УЗИ был выявлен у 57 пациенток (90,5%). Развития регулярной родовой деятельности не было отмечено ни у одной пациентки. По данным влагалищного исследования укорочение и размягчение шейки матки не характерное для срока гестации наблюдалось у 48 беременных (76,2%) (рис. 4.1).

Критериями эффективности терапии являлись жалобы больных, анализ клинического состояния и результаты ультразвукового (УЗИ) и кардиотокографического (КТГ) исследований.

Наш опыт показал хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций у микронизированного прогестерона (утрожестана). На фоне применяемой терапии у 85,7% пациенток уже на 2–3 день отмечалось субъективное улучшение состояния, которое подтверждалось данными УЗИ и КТГ.

Было отмечено, что в группе беременных, применявших утрожестан, доза гинипрала, достаточная для достижения клинического эффекта, была существенно ниже и составляла 250–500 мкг/сутки (рис. 4.2). 10-ти пациенткам (28,6%) гинипрал был отменен через 6 дней от начала терапии, и они продолжили прием только утрожестана. При этом ни у одной пациентки этой группы не наблюдалось побочных эффектов  $\beta$ -миметиков (тахикардия, гипотония, тошнота, рвота). В группе беременных принимавших только гинипрал (клинически эффективная доза составила 500–1500 мкг/сут) в 75% случаев отмечались нежелательные, дозозависимые побочные эффекты  $\beta$ -миметиков. Во всех случаях в обеих группах беременность была пролонгирована до 38–39 недель.

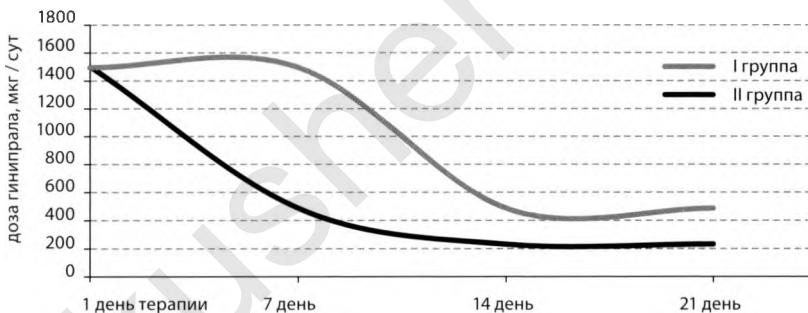


Рисунок 4. 2. Динамика дозы токолитика (гексопреналин (гинипрал)).

На основании вышеизложенного можно сказать, что утрожестан является перспективным альтернативным препаратом для моно- и/или комплексной терапии угрозы преждевременных родов. Препарат хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

**На втором этапе (2007–2011 гг.)** в исследование вошли 126 пациенток со сроком беременности от 22 до 36 недель.

Основную группу составили 70 беременных (I), которым после 3-х дневного курса магнезиального токолиза в дозе 4–6 грамм в сутки, назначался перорально нифедипин 40 мг в сутки (по 10 мг 4 раза в день во время еды) в комплексе с утрожестаном 200–400 мг в сутки (по 100–200 мг 2 раза в день) вагинально. Все пациентки перед включением в исследование дали информированное согласие на назначение данных схем препаратов.

В ретроспективную группу сравнения вошли 56 беременных (II), которые получали пероральную токолитическую терапию – гексопреналин (гинипрал) в дозе от 500 до

1500 мкг/сут. Необходимо отметить, что в этой группе был проведен ретроспективный анализ историй родов за период 2005–2006 год, поскольку с 2008 года на фоне проводимого исследования и при анализе его результатов мы полностью отказались от перорального применения гексопреналина в нашем родильном доме в качестве базовой терапии угрозы ПР.

Всем беременным был назначен курс профилактики плацентарной недостаточности, а так же курс профилактики дистресс-синдрома плода при выраженных явлениях угрозы ПР и структурных изменениях шейки матки (дексаметазон 24 мг на курс внутримышечно). Необходимо отметить, что в случаях выраженных структурных изменений шейки матки – 23 (32,8%) пациенткам I группы с разгружающей целью нами вводился акушерский пессарий на фоне санации влагалища.

Перед началом лечения 119 пациенток (94,4%) из 126 отмечали тянущие боли внизу живота, у всех беременных при осмотре матка была резко возбудима, что подтверждалось результатами кардиотокографии (КТГ) и ультразвукового исследования (УЗИ).

При изучении данных анамнеза и течения данной беременности у беременных обеих групп (n=126) были выявлены различные факторы, провоцирующие угрозу преждевременных родов. У 90 (71,4%) пациенток была выявлена какая-либо урогенитальная инфекция, причем у 46 (36,5%) пациенток – во время беременности. Гиперандрогения различного генеза выявлялась у 56 (44,4%) беременных. 50 (39,7%) пациенток страдали привычным невынашиванием беременности. У 64 (50,8%) беременных имелось 2 и более аборт в анамнезе.

Гипертонус миометрия по данным УЗИ был выявлен у 114 пациенток (90,4%). Развития регулярной родовой деятельности не было отмечено ни у одной беременной. По данным влагалищного исследования укорочение и размягчение шейки матки не характерное для срока гестации наблюдалось у 56 беременных (44,4%) (рис. 4.3).



Рисунок 4.3. Клинические параметры в группах исследования до и после лечения

Критериями эффективности терапии являлись жалобы больных, анализ клинического состояния и результаты ультразвукового (УЗИ) и кардиотокографического (КТГ) исследований до и через 7 дней после начала терапии.

На фоне проводимого лечения у большинства пациенток обеих групп уже на 2–3 день отмечалось субъективное улучшение состояния, уменьшение болей и снижение возбу-

димости матки, которое подтверждалось данными УЗИ и КТГ (рисунок 4.3). При этом отмечалось более выраженный эффект в группе I (утрожестан+нифедипин), который подтверждался данными УЗИ (гипертонус) и состоянием шейки матки (в том числе и за счет применения разгружающего акушерского пессария).

Необходимо отметить, что как гексопреналин, так и нифедипин могут обладать побочными эффектами, связанными с вегетативными реакциями. Однако, во II группе беременных принимавших гексопреналин (гинипрал) (клинически эффективная доза составила 500–1500 мкг/сут) в несколько раз чаще отмечались нежелательные побочные эффекты: тахикардия, аритмия, слабость, тремор, снижение артериального давления и др. Тогда как у беременных I группы (утрожестан+нифедипин) данные осложнения выявлялись достоверно реже, были менее выражены и носили адаптационный характер, при этом ни в одном случае это не явилось показанием для смены терапии (рисунок 4.4).

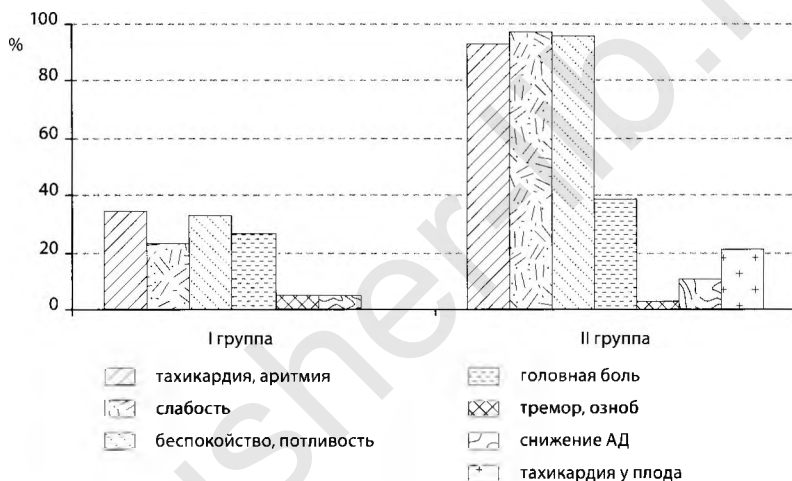


Рисунок 4.4. Частота побочных эффектов в группах исследования

Ни в одном случае применение нифедипина не вызывало гипотензивных реакций (ортостатический коллапс).

Кроме того, беременным I группы, учитывая уже известный седативный эффект прогестерона (утрожестана), не проводилась дополнительная терапия, направленная на коррекцию психоэмоционального фона. Необходимо отметить, что при назначении утрожестана, нами, безусловно, учитывалась функция печени и желчевыводящих путей (УЗИ, биохимический анализ крови). Перед началом лечения, а также на 7 день терапии проводилась оценка уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. Индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, диспепсических явлений и нарушений функций печени по данным УЗИ и показателей биохимического анализа крови ни у одной пациентки выявлено не было.

Во всех случаях в обеих группах беременность была пролонгирована до доношенного срока. Наш опыт показал хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций при комплексном применении нифедипина и утрожестана [12, 13].

На основании вышеизложенного можно сказать, что Утрожестан является перспективным альтернативным препаратом для моно- и/или комплексной терапии угрозы преждевременных родов. Препарат хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов. Комплексная схема лечения угрозы ПР нифедипин+утрожестан является высокоэффективной, а так же хорошо переносимой, практически не сопровождается побочными эффектами и обладает высокой приверженностью пациенток к терапии.

#### 4.5. Алгоритм врачебной тактики при угрожающих ПР

На основании обобщенных научных данных Российских и зарубежных ученых было создано методическое письмо №15-4/10/2-12700 от 16 декабря 2011 г по тактике ведения преждевременных родов Министерства Здравоохранения РФ. На основании собственных исследований, данных литературы и настоящего методического письма нами был разработан алгоритм врачебной тактики при угрозе преждевременных родов, представленный в приложении. Данный алгоритм рекомендуется для использования в ежедневной практике врачей акушеров-гинекологов как амбулаторного, так и стационарного звена.

**Определение:** Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г.

##### Классификация по МКБ-10:

- О 60 – преждевременные роды;
- О 42 – преждевременный разрыв плодных оболочек;
- О42.0 – преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа;
- О 42.2 – преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией;
- О 42.9 – преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный.

##### Классификация ПР в соответствии со сроком гестации:

- до 28 недель (27 недель 6 дней включительно) – рождается около 5% недоношенных детей (глубокая недоношенность), имеет место экстремально низкая масса тела (до 1000 г), выраженная незрелость легких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз крайне неблагоприятный. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие.
- 28–30 недель 6 дней – около 15% (тяжелая недоношенность), характерна очень низкая масса тела (до 1500 г), легкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться их ускоренного созревания. Исход родов для плода более благоприятный.
- 31–33 недели 6 дней – около 20% (недоношенность средней степени).
- 34–36 недель 6 дней – 70% (близко к сроку, недоношенность). Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания

(сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34—37 недель беременности, значительно ниже, чем родившихся в более ранние сроки. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

NB! В описании родов указывать степень недоношенности (!!!)

### **Профилактика:**

*При укорочении шейки матки:*

#### 1. Акушерский пессарий

- в группах риска по преждевременным родам и невынашиванию беременности по показаниям

#### 2. Хирургическая коррекция ИЦН

- в группах риска по преждевременным родам и невынашиванию беременности по показаниям
- при многоплодии - спорно

#### 3. Прогестерон интравагинально (Утрожестан) – 200 мг в день

- в группах риска по преждевременным родам и невынашиванию беременности, а так же с укорочением шейки матки до 10–25 мм по данным трансвагинального УЗИ
- брать информированное согласие у пациентки после 24 недель гестации

*Антибактериальная профилактика:*

#### 1. не проводится – при целом плодном пузыре при преждевременных родах

#### 2. не проводятся – скрининг и терапия у пациенток из группы низкого риска

#### 3. скрининг и лечение бессимптомной бактериурии:

- наличие бактерий в посеве в количестве более  $10 \times 5$  КОЕ/мл
- выбор препарата зависит от результатов посева (чувствительности к антибиотикам) – возможная схема лечения: ампициллин 500 мг\* 4 раза в день per os в течение 3 дней;

#### 4. скрининг и лечение бактериального вагиноза в группах высокого риска по преждевременным родам проводятся в сроке от 12 до 20 недель

- метронидазол 500 мг 2 раза в день per os в течение 7 дней
- препараты клиндамицина 300 мг 2 раза в день per os 7 дней

#### 5. скрининг и лечение хламидийной инфекции

- возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно per os
- эритромицин 500 мг 4 раза в день per os в течение 7–10 дней

### **Диагностика ПР:**

- регулярные схватки (не менее 4 за 20 мин наблюдения)
- динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание)
- трансвагинальное УЗИ (укорочение шейки матки)
- при раскрытии зева более 3 см токолиз неэффективен

- тест Актим Партус (определение фосфорилизованного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете)
- фибронектиновый тест

#### NB!

- Изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см, вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1 %. Такая пациентка не подлежит госпитализации или может быть выписана из стационара.

#### Дифференциальная диагностика:

- С патологией органов брюшной полости:
  - патология кишечника – спастический колики, острый аппендицит
  - заболевания почек и мочевыводящих путей – пиелонефритом, мочекаменной болезнью, циститом
- С патологией со стороны беременности и матки:
  - некроз узла миомы, несостоятельность рубца на матке, ПОНРП.

#### Врачебная тактика:

##### I. Общие положения:

1. Прогнозирование наступления преждевременных родов.
2. Провести профилактику РДС плода для повышения жизнеспособности
3. Пролонгирование беременности для перевода матери в учреждение соответствующей группы, проведения профилактики РДС, подготовки к рождению недоношенного ребенка.
4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

##### II. Прогнозирование наступления преждевременных родов – комплексная оценка:

1. Клинические симптомы
2. Данные объективного обследования
  - определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ: < 2,5–3 см, (чувствительность 25–40%)
  - тест Актим Партус (определение ПСИФР-1 в цервикальном секрете для оценки зрелости шейки матки) – (чувствительность – 94 %)
  - фибронектиновый тест (24–35 недель) – (чувствительность – 99%)

##### III. Профилактика РДС плода – срок 24–34 недели – курсовая доза 24 мг.

##### Схемы – выбор в зависимости от клинической ситуации:

- бетаметазон 12 мг в/м с интервалом 24 часа 2 раза
- дексаметазон 4 мг 2 раза в день в/м 3 дня (6 доз) – длинная схема
- дексаметазон 6 мг в/м через 12 часов (4 дозы) – короткая схема
- дексаметазон 8 мг в/м через 8 часов (3 дозы) – ультракороткая схема

NB!

- при назначении РДС необходимо расписывать время инъекций по часам
- профилактика РДС проводится если до предполагаемых родов не менее 24 часов.

Показания:

- преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО),
- клинические признаки угрозы ПР 24-34 недели,
- необходимость в досрочном родоразрешении до 34 недель (гипертензивные состояния, СЗРП, предлежание плаценты, сахарный диабет, гломерулонефрит и т. д.)

NB!

- Повторные курсы профилактики РДС не проводятся
- После 34 недель профилактика РДС проводится в случае незрелости легких плода (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, другие эндокринные фетопатии)
- Любое сомнение в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего и провести профилактику (!!!)

*IV. Пролонгирование беременности. Токолиз.*

Общие противопоказания к проведению токолиза:

Акушерские противопоказания:

- хориоамнионит;
- отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);
- состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери).

Противопоказания со стороны плода:

- пороки развития, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель плода.

Токолитическая терапия – выбор токолитика:

- Предпочтительна монотерапия
- Получить информированное согласие пациентки перед токолизом (!!!)

Схемы:

Нифедипин (Коринфар)

- 20 мг (2т) per os, через 30 минут повторить 20 мг (2 т), далее по 20 мг (2 т) каждые 3–8 часов в течение 48 часов по показаниям. Курсовая доза 160 мг (16 таблеток).
- 10 мг (1 т) под язык, далее каждые 20 минут по 10 мг (в течение первого часа максимальная доза 40 мг), затем каждые 4 часа по 20 мг до 48 часов. Курсовая доза 160 мг (16 таблеток).
- поддерживающий токолиз – 10 мг (1 т) 3–4 раза в день per os

Побочные эффекты, о которых необходимо информировать пациентку:

- гипотензия (крайне редко у пациенток с нормотонией),
- тахикардия,
- головная боль, головокружение, тошнота.

В листе наблюдений указывать:

- постоянный контроль ЧСС плода, пока имеются маточные сокращения;
- измерение пульса, АД каждые 30 минут в течение первого часа, затем каждый час в течение первых 24 часов, затем каждые 4 часа.

Преимущества нифедипина:

- меньшая частота побочных эффектов
- увеличение пролонгирования беременности
- снижение неонатальных осложнений – некротизирующего энтероколита, ВЖК и неонатальной желтухи

Гинипрал (гексопреналин)

1. внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем
  2. максимальная суточная доза 420 мкг (42 мл – 21 ампула по 2 мл, или 8 ампул по 5 мл).
- массивный токолиз – внутривенно болюсно:
    - 10 мкг (1 ампула по 2 мл) + 10 мл физиологического раствора в течение 5–10 минут в/в болюсно струйно
  - острый токолиз – (0,3 мкг/минуту) – инфузوماتом:
    - шприц 50 мл – 3 ампулы по 5 мл или 7 ампул по 2 мл скорость введения 12 мл в час первые 2 часа
    - шприц 20 мл – 3 ампулы по 5 мл или 7 ампул по 2 мл скорость введения 4,8 мл в час первые 2 часа
  - поддерживающий токолиз – (0,075 мкг/мин) - инфузوماتом:
    - шприц 50 мл – 3 ампулы по 5 мл или 7 ампул по 2 мл скорость введения 4 мл в час
    - шприц 20 мл – 3 ампулы по 5 мл или 7 ампул по 2 мл скорость введения 1,2 мл в час

Противопоказания:

- сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма);
- гипертиреоз;
- закрытоугольная форма глаукомы;
- инсулинзависимый и гестационный сахарный диабет;
- дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки.



**Побочные эффекты:**

- со стороны матери: тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких;
- со стороны плода: тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, гипогликемия.

**NB!**

- При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена
- При появлении загрудинных болей введение препарата необходимо прекратить

**В листе наблюдений указывать:**

- контроль ЧСС матери каждые 15 минут;
- контроль АД матери каждые 15 минут;
- контроль уровня глюкозы крови каждые 4 часа;
- контроль объема вводимой жидкости и диуреза каждые 1-2 часа;
- аускультация легких каждые 4 часа;
- контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки.

**NB!**

- Поддерживающая терапия (продолжение приема препарата per os) для профилактики преждевременных родов неэффективна и дает ряд побочных эффектов

**Сульфат магния****Показания:**

- при угрожающих ПР <30 недель
- после 30 недель только при сочетании угрозы ПР с гестозом

**Схема:**

- болюсно в/в 15–25 мл (4–6 г), затем инфузоматом 4–8 мл (1–2 г) в час в течение 12 часов, суточная доза не более 100мл (24 г).

**В листе наблюдений указывать:**

- контроль ЧСС матери;
- контроль АД матери;
- контроль сухожильных рефлексов;
- контроль объема вводимой жидкости и диуреза каждые 2-4 часа;
- аускультация легких каждые 4 часа;
- контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки.

**Индометацин (применяется до 32 недель беременности)****Побочные эффекты:**

- со стороны матери: тошнота, эзофаго-гастральный рефлюкс, гастрит;
- со стороны плода: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие.

NB!

- Частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 часов при сроке беременности менее 32 недель.

Противопоказания:

- нарушения свертываемости;
- кровоточивость;
- нарушения функции печени;
- язвенная болезнь;
- астма;
- повышенная чувствительность к аспирину.

Схема токолиза:

- начиная с 50–100 мг ректально или per os, затем по 25 мг каждые 6 часов (не более 48 часов)

V. Родоразрешение:

1. Профилактика инфекционных осложнений

- Во время преждевременных родов (22-37 недель) антибиотики должны быть назначены с профилактической целью.
- Первую дозу следует вводить как минимум за 4 часа до рождения ребенка.

Схема применения:

- ампициллин – начальная доза 2 грамма в/в сразу после диагностики преждевременных родов, затем по 1 грамму каждые 4 часа до родоразрешения (срок до 30 недель беременности);

или

- цефалоспорины 1-го поколения – начальная доза 1 грамм в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения (срок более 30 недель беременности);

или

- при положительном результате посева на стрептококк группы В начальная доза 3 г пенициллина в/в, затем по 1,5 г каждые 4 часа до родоразрешения.

#### Лечебно-организационные мероприятия при преждевременных родах

Регулярные схватки (4 за 20 мин) и раскрытие маточного зева	До 33 нед 6 дней беременности	34–37 нед беременности
Менее 3 см	Перевод в стационар 3-й группы. Начать профилактику РДС. Начать токолиз.	Перевод в стационар 2-й группы. Начать токолиз (на время транспортировки)
3 см и более	Для стационара 1-й группы – вызов мобильной неонатологической реанимационной бригады. Роды	Вызов неонатолога. Роды.

- полная информированность пациентки о ее состоянии, состоянии плода, прогнозе исхода преждевременных родов для новорожденного, выбранной акушерской тактике и возможных осложнениях
- основная характеристика состояния плода – изменения ЧСС. Во время родов необходимо осуществлять тщательное мониторирувание (динамическое наблюдение и контроль) этого показателя.

NB!

- КТГ-запись: по 40 минут через 1 час
- При преждевременных родах может быть использован любой вид обезболивания, немедикаментозного и медикаментозного.
- Эпидуральная аналгезия предпочтительнее наркотических анальгетиков для обезболивания преждевременных родов из-за большей эффективности и меньшей токсичности
- Эпизиотомия малоэффективна, рекомендуется пальцевое растяжение мышц промежности
- Запрещено использовать акушерские щипцы
- Вакуум-экстракция плода только после 34 недель

Методы родоразрешения

- Выбор метода родоразрешения зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей и возможностей учреждения, где происходят преждевременные роды.
- При ПР предпочтительны вагинальные роды
- Особенно после 32 недель предпочтительны вагинальные роды
- При ножном предлежании – кесарево сечение
- Выбор вида разреза на матке во время КС зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности нижнего сегмента
- При проведении КС – желательна извлечение в плодном пузыре
- После рождения недоношенного ребенка отсрочка пережатия пуповины на 30–120 секунд (при отсутствии особых показаний) - снижается риск анемий, требующих гемотрансфузии, и ВЖК

Дородовое излитие вод при недоношенной беременности:

- При подозрении на ДИВ желательно избегать влагилицного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как оно значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов

Возможно проведение следующих диагностических тестов после тщательного сбора анамнеза:

- предложить пациентке чистую прокладку и оценить характер и количество выделений через 1 час;
- произвести осмотр на гинекологическом кресле стерильными зеркалами – жидкость, вытекающая из цервикального канала или находящаяся в заднем

своде, подтверждает диагноз;

- провести «цитологический тест»

Методика: жидкость с ложкообразного зеркала свободно стекает (вертикально) по предметному стеклу, высыхает на воздухе – при визуальном осмотре (или/и под микроскопом) определяется симптом арборизации («папоротника») – кристаллы и частички вод

- использовать одноразовые тест-системы для обнаружения околоплодных вод во влагалищном отделяемом (Амни-Шур, Актим Пром, и др.);
- провести УЗИ – олигогидрамнион (маловодие) в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз ДИВ.

Врачебная тактика при дородовом излитии околоплодных вод

- Чем меньше срок, тем больше период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период).
- В пределах первых суток после преждевременного излития вод спонтанные роды:
  - в 26 % случаев начинаются при массе плода 500–1000 грамм,
  - в 51% – при массе плода 1000–2500 грамм,
  - в 81 % – при массе плода более 2500 грамм.
- Пролонгирование беременности при сроке до 22 недель нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты гнойно-септических осложнений у матери. Рекомендуется прерывание беременности.
- При сроке беременности 22–24 недель прогноз также неблагоприятен. Родители должны быть об этом осведомлены.
- Выбор тактики ведения при ДИВ при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.
- При сроке до 34 недель при отсутствии противопоказаний показана выжидательная тактика
- Любое сомнение в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего (!!!)

Противопоказания для выбора выжидательной тактики:

- хориоамнионит;
- осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения:
- преэклампсия/эклампсия,
- отслойка плаценты,
- кровотечение при предлежании плаценты;
- декомпенсированные состояния матери;
- декомпенсированные состояния плода.

Организационные мероприятия: При поступлении пациентки в стационар 1-й и 2-й группы с подозрением на ДИВ при сроке беременности до 34 недель:

- Рекомендуется перевод в акушерский стационар 3-го уровня

- Информирование администрации родильного дома

Выжидательная тактика (без влагалищного осмотра):

Наблюдение за пациенткой осуществляется в родильном блоке с ведением специального листа наблюдений в истории родов с фиксацией каждые 4 часа:

- температуры тела;
- пульса;
- ЧСС плода;
- характера выделений из половых путей;
- родовой деятельности.

Объем дополнительного обследования:

- посев отделяемого из цервикального канала на  $\beta$ -гемолитический стрептококк, флору и чувствительность к антибиотикам – при первом осмотре в зеркалах;
- мазок на флору с преддверия влагалища после наружной санации – 1 раз в 2–3 дня
- общий анализ крови – лейкоциты, формула – 1 раз в 2–3 дня при отсутствии клинических признаков инфекции;
- определение С-реактивного белка в крови;
- оценка состояния плода – УЗИ (1 раз в 3–4 дня), УЗ-доплерометрия (1 раз в 2–3 дня), КТГ ежедневно не менее 1 раза в день

NB!

- В случае ДИВ – биофизический профиль плода не оценивается.
- Токोलитики при преждевременных родах показаны на период не более 48 часов для перевода в перинатальный центр и проведения курса кортикостероидов.
- Профилактическое использование токолитиков не проводится.

Антибиотикопрофилактика:

- Начинают сразу после постановки диагноза ДИВ и продолжают до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7–10 сут).

Схемы назначения антибиотиков:

- эритромицин per os по 0,5 г через 6–8 часов до 7–10 суток

или

- ампициллин per os по 0,5 г каждые 6 часов до 10 суток

или

- при выявлении  $\beta$ -гемолитического стрептококка в микробиологических посевах – пенициллин по 1,5 г в/м каждые 4 часа

NB!

- При ДИВ не должен использоваться амоксилав (аугментин) из-за повышения риска НЭК (некротизирующего энтероколита)
- Для профилактики РДС плода используют кортикостероиды по вышеуказанным схемам

- Назначение кортикостероидов противопоказано при манифестирующих признаках инфекции
- Амниоинфузия не проводится

Признаки хориоамнионита:

- лихорадка матери (выше 38°C);
- тахикардия плода (> 160 уд/мин);
- тахикардия матери (> 100 уд/мин)

все три симптома не являются патогномоничными;

- выделения из влагалища с гнилостным запахом;
- повышение тонуса матки

оба последних симптома являются поздними признаками инфекции

**NB!**

- Лейкоцитоз (> 18·10<sup>9</sup> мл) и нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы обладают низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции. Необходимо определение этих показателей в динамике (1 раз в 1–2 сутки).

Хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к кесареву сечению.

- В случае отсутствия активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка метод выбора – КС.
- При подозрении на хориоамнионит нужно начинать терапию антибиотиками широкого спектра действия, либо комбинацией препаратов с учетом необходимости воздействия на все группы возбудителей (аэробы грамположительные, грамотрицательные; анаэробы).
- Показанием для отмены антибактериальной терапии является нормальная температура тела в течение 2 суток.

**NB!**

- В ситуации ДИВ при сроке 34 недель и более длительная (более 12–24 часов) выжидательная тактика не проводится (!)
- Решение о вмешательстве следует принимать на основании комплексной клинической оценки ситуации после получения информированного согласия пациентки.
- При пограничном сроке 32–34 недель беременности выбор тактики зависит от зрелости легких плода, которая может быть определена по результатам УЗИ, а так же исследования выделяемого из цервикального канала или материала, полученного в результате трансабдоминального амниоцентеза.

## Заклучение

### Алгоритм ведения пациенток с угрозой прерывания беременности в 1, 2, и 3 триместрах гестации.

Тактически значимые сроки при лечении угрозы прерывания беременности.

#### I триместр:

- До 6 недель – при первой беременности и отсутствии ОАГА – сохраняющая терапия не проводится
- 6–12 недель – гестагенная поддержка беременности, спазмолитики, препараты магния, фармакотерапия с учетом причины НБ.

#### II триместр:

- 12–20 недель – контроль за шейкой матки, при ИЦН – коррекция (швы или/и пессарий), контроль и коррекция НМЭВ, гестагенная поддержка беременности (препаратами прогестерона), спазмолитики, препараты магния, фармакотерапия с учетом причины.
- 20–24 недели – контроль за шейкой матки, при ИЦН – коррекция (пессарий или/и швы), гестагенная поддержка беременности (утрожестан), фармакотерапия с учетом причины, препараты магния, спазмолитики, базовая токолитическая терапия (4 класса препаратов).

#### III триместр:

- 24–28 недель – контроль за шейкой матки, при ИЦН – коррекция (пессарий), контроль и коррекция НМЭВ, гестагенная поддержка беременности (утрожестан), препараты магния, базовая токолитическая терапия (4 класса препаратов), проводится профилактика РДС, фармакотерапия с учетом причины.
- 28–34 недели – контроль за шейкой матки, при ИЦН – коррекция (пессарий), гестагенная поддержка беременности (утрожестан), фармакотерапия с учетом причины, препараты магния, базовая токолитическая терапия (4 класса препаратов), профилактика РДС.
- После 34 недели – гестагенная поддержка беременности (утрожестан), фармакотерапия с учетом причины, препараты магния, базовая токолитическая терапия (4 класса препаратов), профилактика РДС не проводится.

## Список литературы

1. Агаджанова А. А. Невынашивание беременности // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. – № 1. – С. 3–6.
2. Алипова В. И., Головачёв Г. Д. // Акуш. и гинек. – 1983. – № 1. – С. 38–41.
3. Акушерство: национальное руководство / Составитель // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 160–164.
4. Бочков Н. П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 477 с.
5. Базина М. И., Егорова А. Т., Пашов А. И. Невынашивание беременности. // Учебно – методическое пособие. – Красноярск, 2004.
6. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». – СПб., 2000 – С. 95–113.
7. Беременность и роды. Кохрановское руководство / Под ред. Г. Т. Сухих. М.: Логосфера, 2010. 410 с.
8. Варламова Т. М., Керова А. Н, Абуд И. Ю., и др. Дисфункция щитовидной железы и беременность. // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С.
9. Гладкова К. А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т. и др. Роль сенсбилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 95–98.
10. Грон Е.А. Генетические и психологические аспекты невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
11. Гузев Г. Г. Алгоритм клинико – генетического обследования при неразвивающихся беременностях. // Методические рекомендации. М., 2002. – №36.
12. Доброхотова Ю. Э. и соавторы. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии. // Российский вестник акушера-гинеколога, 2005. №3.
13. Доброхотова Ю. Э. и соавторы. Профилактика преждевременных родов. Современная диагностика и медикаментозная терапия.//Материалы II международного междисциплинарного конгресса «Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике. – Москва. – 2013. Стр 99–100
14. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
15. Коломинцева А. Г., Диденко Л. В., Черненко Т. О., Ремко А. Е., Лиссакова И. В. Эффективность применения утрожестана при лечении невынашивания в сроки от 12 до 36 недель беременности. Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. 2006.
16. Кулаков В. И., Сидельникова В. М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша. // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 4. – С. 3–5.



17. Мандрыкина Ж. А. «Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы». – Москва. 2010.
18. Макацария А. Д. и соавт. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. – М.: «Russio», 2001.
19. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: «Russo», 2001.
20. Макацария А. Д., Белобородова Е. В., Баймурадова С. М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. – М.: «Триада-Х». 2005. – 216 с.
21. Мельникова С. Е., Гаджиева Т. С., Орлов В. М. и др. Невынашивание беременности. // Учебное пособие. – СПб., 2006.
22. Мельникова Л. Л., Ярошкевич С. А., Атмачёва И. А. Медико – генетическая служба в составе диагностических центров. // Москва. – 2005. – С.130–131.
23. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Субклинический гипотериоз: проблемы лечения. // Врач. – 2002. – Т. 7. – С. 3–41.
24. Национальное руководство: акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой, Э.К. Айламазяна, В. Е. Радзинского/ ГЭОТАР – Медиа, М., 2008.
25. Несяева Е. В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика // Акушерство и гинекология. – 2005. – Т. 2 – С. 3–7.
26. Озерова Р. И. Клинико – иммунологические аспекты самопроизвольного прерывания беременности в I триместре гестации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 24 с.
27. Перминова С. Г. Гипотериоз и нарушение репродуктивной функции у женщин. // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – №1.
28. Подзолкова Н. М., Скворцова М. Ю., Нестерова А. А. и др. Невынашивание беременности. // Учебное пособие. – Москва. – 2004. – С. 3–5.
29. Посисеева Л. В., Васильева Т. П. Социально-гигиенические проблемы профилактики невынашивания беременности. // Вестник Российской Ассоциации акушеров и гинекологов. – 1998. – № 4. – С. 4–8.
30. Ранние сроки беременности. Под ред. проф. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадовой – М.: – 2005. – 448 с.
31. Пустотина О.А. Препараты прогестерона в комплексной терапии угрозы преждевременных родов. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Март 2006.
32. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Капушева Л. М. и др. Особенности обследования больных с миомой матки при бесплодии и невынашивании беременности. // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2001. – № 4. – С. 68–70.
33. Салов И. А., Хворостухина Н. Ф. Взаимосвязь пролактина и стероидных гормонов у женщин с несостоявшимся выкидышем. // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 190–191.

34. Серов В. Н., Стрижаков А.Н., Маркин С. А. // Руководство по практическому акушерству. – М., 1997.
35. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
36. Сидельникова В. М., Гнипова В. В. Особенности ведения беременности, наступившей после ЭКО, осложнившейся кровотечением в I триместре. Проблемы репродукции, 2008. – №4. – с. 39.
37. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности // М.: Издательство РАМН, 2003. – 400 с.
38. Трошин В. М., Гусов А. В. и др. Медицинская генетика: Учебное пособие для студентов и врачей. // Н-Новгород. – 2000.
39. Ходжаева З. С., Давтян Е. Л., Сидельникова В.М. и др. Этиопатогенетические факторы неразвивающейся беременности. // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М., 2003. – 252 с.
40. American College of Obstetricians and Gynecologist. Use of progesterone to reduce preterm birth: ACOG committee opinion №2919. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 1115–1116.
41. Ballow M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – № 6. – Suppl 3. – P. 12–20.
42. Beer A. E., Kwak J. Y. H. Reproductive Medicine Program. Finch University of Health Science // Chicago 2001.
43. Berghella V., Owen J., MacPherson C., Yost N., Swain M., Dildy G.A., Miodovnik M., Langer O., Sibai, for the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 863–869.
44. Burton JP, Cadieux P, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl. Environ Microbiol.* 2003; 69: 97–101.
45. Borna S., Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour A randomized controlled trial. *Aust N Z J obstet gynaecol.* 2008; 48 (1): 58–63.
46. Cetingoz E., Cam. C., Sakalli M., Karateke A., Ctlik C., Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Jan 22 [Epub ahead of print].
47. Chanrachakul B., Pipkin F. B., Warren A. Y., Arulkumaran S., Khan R. N., Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynaecol* 2005; 192: 458–63.
48. Colvin P. L., Auerbach B. J., Case L. D. et al. (1991) A dose-response relationship between sex hormone-induced change in hepatic triglyceride lipase and high-density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. *Metabolism*, 40: 1052–1056.
49. Coomarasamy A., Thangaratinam S., Gee H., Khan K. S. Progesterone for prevention of preterm birth: a critical evaluation of evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 129: 111–8.

50. Da Fonseca E. B., Bittar R. E., Carvalho M. H. B., Zugaib V. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynaecol* 2006; 194: 1234–1242.
51. Da Fonseca E. B., Celic E., Parra M., Singh M., Nicolaides K.H. Progesterone and the risk of preterm birth among women with short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357: 462–9.
52. De Franco E. A., O'Brien J. M., Adair C. D., Lewis D. F., Hall D. R., Fusey S., Soma-Pillay P., Porter K., How H., Shakis R., Eller D., Trivedi Y., vanburen G., Khandelwal M., Trofatter K., Vidyadhari D., Vijayaragavan J., Weeks J., Dattel B., Newton E., Chazotte C., Valenzuela G., Calda P., Bsharat M., Creasy G. W. Vaginal progesterone in associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30 (5): 697–705.
53. Dodd J. M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; CD004947.
54. Dodd J. M., Flenady V. J., Cincotta R., Crowther C.A. Progesterone for the prevention preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (1): 127–34.
55. Farine D., Mundle W. R., Dodd J. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynecol Can.* 2008; 30: 67–71.
56. How H., Huang Z. H., Zuo J., Lei Z. M., Spinnato J.A., Rao C.V. Myometrial estradiol and progesterone receptor changes in preterm and term pregnancies. *J Obstet Gynecol.* 1995; 86 (6): 936–40.
57. Iams J.D. Supplemental progesterone to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynaecol* 2003; 188: 303.
58. Institute of Medicine. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*, Behrman R. E., Butler A.S. (eds.). National Academies Press: Washington, DC, 2007.
59. Kuehnert B. and Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male // *Human Reproduction Update.* – 2004. – Vol. 10. – № 4. – P. 327 – 339.
60. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 139–147.
61. Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah M. E. Progesterone for the prevention of preterm birth among woman at increased risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am. J. Obstet. Gynecol.,* 2006; 194: 1234–42.
62. Majhi P., Bagga R., Kalra., Sharma m. Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent preterm birth: a randomized trial to India. *J Obstet Gynecol* 2009; 29 (6): 493–8.
63. Ness A., Dias T., Damus K., Burd I., Berghella V. Impact of the recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 1174–9.

64. O'Brien J. M., Adair C. D., Lewis D. F., Hall D. R., de Franco E. A., Fussey S. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: preliminary results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 687–96.
65. Rai P., Rajaram S., Goel N., Ayalur Gopalakrishnan R., Agarwal R., Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104: 40–3.
66. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A. M., Delke I. Progesterational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 273–9.
67. Shoenfeld Y., Carp H. J., Molina V. et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure // *Am J Reprod Immunol.* – 2006. – Vol. 56. – P. 337 – 344 Spong C.Y., Meis P.J., Thom E. A., Sibai B., Dombrowski M.P., Moawad A.H. et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193: 1127–31.
68. Szekeres-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortion effects: The role of PIBF // *Gynecological Endocrinology.* – 2001. – Vol. 15. – № 5. – P. 43 – 47.
69. Thornton J. G. Progesterone and preterm labour – still no definite answers. *N Engl J Med.* 2007; 357: 499–501.
70. Tita A. T., Rouse D. J. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200 (3): 219–224.
71. Rodger L. Bick, James Madden et al. *MtIscape Women's Health* // Хьюстон, США. – 2002. – Vol. 3. – 3 p.
72. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124. e1–19.