

В.М.Сидельникова

**ПОДГОТОВКА И ВЕДЕНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ
У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ
НЕВЫНАШИВАНИЕМ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

3-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2013

УДК 618.3
ББК 57.16
С34

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Сидельникова В.М.

С34 Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В.М.Сидельникова. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с. : ил.
ISBN 978-5-98322-928-0

Настоящая книга методических пособий и клинических протоколов предназначена для врачей, работающих по проблеме привычного невынашивания беременности. Данные рекомендации основаны на длительном клиническом опыте и научных исследованиях сотрудников отделения терапии и профилактики невынашивания беременности и лабораторий НЦ АГиП им. акад. В.И.Кулакова Минздравоохранения. Данные рекомендации отражают текущие клинические и научные достижения на момент публикации, поэтому при появлении новых методов исследования и терапии возможно последующее внесение изменений.

Методические рекомендации и клинические протоколы носят рекомендательный характер и не должны рассматриваться как диктующие и обязательные к исполнению. Они подготовлены в помощь практическим врачам для выбора оптимальной тактики подготовки и ведения беременности у женщин с основными причинами синдрома привычной потери беременности.

УДК 618.3
ББК 57.16

ISBN 978-5-98322-928-0

© Сидельникова В.М., 2010
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2010

*Рукопись этой книги поступила
в издательство 24 декабря 2009 г.
25 февраля 2010 г. Веры Михайловны
не стало, это ее последняя книга,
вышедшая в нашем издательстве.
Памяти врача, доброго и отзывчивого
человека посвящаем.*

*Коллектив издательства
«МЕДпресс-информ»*

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	7
Протокол 1. Обследование вне беременности супружеской пары, страдающей привычным невынашиванием. Тактика ведения беременности (базовый протокол)	9
Генетические причины невынашивания беременности (методическое пособие)	27
Неполноценная лютеиновая фаза и ее роль в привычном невынашивании беременности (методическое пособие)	38
Протокол 2. Подготовка и ведение беременности у женщин с неполноценной лютеиновой фазой цикла	43
Протокол 3. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием при сенсбилизации к прогестерону	49
Гиперандрогения в клинике привычного невынашивания беременности (методическое пособие)	53
Угрожающие преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности (методическое пособие)	77
Протокол 4. Подготовка и ведение беременности у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза	104
Протокол 5. Подготовка и ведение беременности при истмико-цервикальной недостаточности	112
Физиология системы гемостаза (методическое пособие)	119
Антифосфолипидный синдром в клинике привычного невынашивания беременности (методическое пособие)	145
Протокол 6. Подготовка и ведение беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом	154
Протокол 7. Подготовка и ведение беременности у пациенток с сенсбилизацией к хорионическому гонадотропину	164
Наследственные тромбофилии и их роль в привычном невынашивании беременности. Профилактика тромбофилических осложнений (методическое пособие)	168
Аллоиммунные нарушения и их роль в привычном невынашивании беременности (методическое пособие)	182
Протокол 8. Подготовка и ведение беременности при аллоиммунных нарушениях	193
Протокол 9. Подготовка и ведение беременности при патологии матки	196
Протокол 10. Ведение пациенток с сенсбилизацией к эритроцитарным антигенам	201
Глюкокортикоиды в акушерской практике – за и против	208
Литература	217

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β_2 -ГП I – β_2 -гликопротеин I	АФА – антифосфолипидные антитела
APC – активированный протеин C	АФС – антифосфолипидный синдром
COX-2 – циклооксигеназа 2	АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
СУР-21В – ген 21-гидроксилазы надпочечников	ВА – волчаночный антикоагулянт
Hb – гемоглобин	ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников
HLA – главный комплекс гистосовместимости человека (антигены лейкоцитов)	ВМС – внутриматочное средство
Ig – иммуноглобулин	ВПГ – вирус простого герпеса
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза	ГнРГ – гонадотропный релизинг-гормон
NK – естественные киллеры	ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды
PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена	ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин A	ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
PC – протеин C	ДЭА – дегидроэпиандростерон
PgI ₂ – простаглицлин	ДЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат
Pg – простаглицдин	ИЛ – интерлейкин
PS – протеин S	ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
Tx A2 – тромбосан A2	ИРТ – иглорефлексотерапия
Th-1, Th-2 – Т-хелперы 1-го и 2-го классов	ИТП – индекс тромбодинамического потенциала
TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания крови	ИФА – иммуноферментный анализ
t-PA – активатор тканевого плазминогена	ИФН – интерферон
u-PA – активатор урокиназного плазминогена	ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста –1
17-ОП – 17-оксипрогестерон	ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
17-КС – 17-кетостероиды	КСФ – колониестимулирующий фактор
ABP – активированное время рекальцификации	КТГ – кардиотокография плода
АД – артериальное давление	
АДФ – аденозиндифосфат	
АКТГ – адренокортикотропный гормон	
АТ III – антитромбин III	
АТФ – аденозинтрифосфат	

КТРГ – кортикотропин-рилизинг гормон	ПР – преждевременные роды
ЛГ – лютеинизирующий гормон	ПРЛ – пролактин
ЛИТ – лимфоцитоиммунотерапия	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЛПВД – липопротеины высокой плотности	РДС – респираторный дистресс-синдром
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина
МРТ – магнитно-резонансная томография	РНК – рибонуклеиновая кислота
НГ – нефракционированный гепарин	СПКЯ – синдром поликистозных яичников
НЛФ – неполноценная лютеиновая фаза цикла	Т – тестостерон
НМГ – низкомолекулярный гепарин	ТБГ – трофобластический глобулин
ОК – оральные контрацептивы	ТМ – тромбомодулин
ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер	ТТГ – тиреотропный гормон
ПА – плазмаферез	ТФР – трансформирующий фактор роста
ПАМГ – плацентарный альфамикроглобулин	ТЭГ – тромбоэластография
ПВ – протромбиновое время	УЗИ – ультразвуковое исследование
ПДФ – продукты деградации фибрина и фибриногена	ФНО – фактор некроза опухоли
ПИ – протромбиновый индекс	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ПИБФ – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор	рФСГ – рекомбинантный ФСГ
ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод	ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
	цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
	ЦМВ – цитомегаловирус
	ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема невынашивания беременности является одной из центральных в акушерстве. Спорадическое одиночное прерывание беременности принципиально отличается от привычного повторного невынашивания. Если первое часто зависит от аномалий развития плода, то повторное невынашивание имеет сложный генез, но при правильном лечении очень часто заканчивается рождением здорового ребенка. В то же время для получения положительного результата у женщин с привычным невынашиванием упрощенные стандартные подходы малоэффективны. И наоборот, творческое осмысление патогенеза, комплексная профилактика и терапия дают не только положительный результат, но и способствуют профессиональному росту врача.

Клиническое руководство «Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием» подготовлено доктором медицинских наук, профессором В.М.Сидельниковой. Вера Михайловна много лет руководила отделением по невынашиванию беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова.

Профессор В.М.Сидельникова была наиболее подготовленным специалистом по проблемам невынашивания беременности в нашей стране и признанным экспертом международного уровня.

Глубокие и всесторонние научные исследования, большой практический опыт позволили автору руководству в доступной форме представить причины невынашивания, дифференциальную диагностику и методы лечения.

Как показали исследования, зачастую успех беременности после многих самопроизвольных прерываний во многом зависит от подготовки и ранней терапии.

В руководстве приведены подробные протоколы и алгоритмы последовательности лечения. Изучение материалов руководства позволяет врачу понять вопросы пренатальной диагностики, познакомиться с закономерностями инвазии трофобласта, подойти к проблеме внутриутробной инфекции и иммунопатологии.

В руководстве даются рекомендации по предгравидарной подготовке и обследованию женщин с привычным невынашиванием беременности. Рассматриваются генетические причины невынашивания. Подробно показана роль неполноценной лютеиновой фазы менструального цикла, дефицита прогестерона, сенсбилизации к прогестерону, после чего становится понятной терапия препаратами прогестерона.

В руководстве уделено серьезное внимание гиперандрогении как одному из факторов невынашивания. Показано значение синдрома поликистозных яичников и ведение беременности при яичниковой гиперандрогении.

Большой практический интерес представляют рекомендации по диагностике и терапии внутриутробной инфекции, родам при недоношенной беременности, преждевременном излитии околоплодных вод.

Достаточно полно изложены применение антибиотиков во время беременности и иммуноглобулинотерапия.

Отдельным разделом представлена лечебная тактика при истмико-цервикальной недостаточности.

Большое место в руководстве отведено физиологии и патологии системы гемостаза при беременности и привычном невынашивании.

С современных научных позиций показана роль тромбофилии в невынашивании беременности. Генетические факторы тромбофилии, антифосфолипидный синдром, хронический ДВС-синдром как факторы невынашивания беременности подробно и последовательно рассмотрены в руководстве.

В целом необходимо заключить, что руководство «Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием», составленное проф. В.М.Сидельниковой, отражает наиболее рациональную лечебную тактику, основанную на глубоком научном изучении причин невынашивания и многолетней практической работе. Читатель получит полное, научно обоснованное представление о причинах и клинике невынашивания беременности и сможет оказывать всестороннюю лечебно-диагностическую помощь.

*Президент общества акушеров и гинекологов,
заслуженный деятель науки РФ,
академик РАМН, профессор
В.Н.Серов*

Протокол 1. ОБСЛЕДОВАНИЕ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ, СТРАДАЮЩЕЙ ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (БАЗОВЫЙ ПРОТОКОЛ)

Обследование следует начинать с целенаправленного сбора анамнеза.

Анамнез

Наследственность. Необходимо выяснить наследственный анамнез супружеской пары, заболевания родителей, братьев, сестер. Особенно следует обратить внимание на наличие в семье тромбофилических нарушений (инфарктов, инсультов) в молодом возрасте. Выяснить наличие в семье у родителей и родственников выкидышей, мертворождений, рождение детей с аномалиями развития. Сбор наследственного анамнеза целесообразно проводить по типу генеалогического опроса в медико-генетической консультации.

Необходимо выяснить у обследуемой: в какой семье она родилась, каким ребенком по счету, доношенной или недоношенной, возраст родителей. Женщины, родившиеся недоношенными, часто страдают нарушением репродуктивной функции, наследуя от матери различные эндокринные нарушения. Целесообразно выяснить, получала ли мать какие-либо лекарственные препараты в процессе беременности (особенно гормональные средства), чтобы оценить их возможное действие на репродуктивную функцию обследуемой. Уточняется характер оперативных вмешательств, а также выясняется, было ли ранее переливание крови.

Социальные условия жизни семьи: возраст, условия быта и труда супругов, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек (курение, алкоголизм, наркотики), отношения в семье, на работе, совмещение работы с учебой, длительность поездок с работы домой. Все это необходимо знать, чтобы понять те условия, в которых находится обследуемая, изучить психоэмоциональную сферу ее жизни дома и на работе.

Перенесенные заболевания: все заболевания, перенесенные в детстве, и особенно в пубертатном возрасте. При высоком инфекционном индексе возможно проявление генитального инфантилизма, эндокринных нарушений. Особое внимание следует обратить на хронические инфекции (тонзиллит, пиелонефрит, ревматизм), на тромбоэмболические осложнения, а также на другие экстрагенитальные заболевания.

Менструальная функция. Выяснение особенностей менструальной функции чрезвычайно важно при оценке эндокринного статуса женщины. Необходимо установить возраст менархе, длительность цикла, характер и длительность менструаций, болезненность, наличие кровянистых выделений до и после менструаций, в середине цикла. Следует обратить внимание на задержки менструаций, которые могут быть проявлением очень ранних выкидышей. Длительный (более 30 дней), нерегулярный цикл характерен для стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, синдрома поликистозных яичников. Большое значение имеет время наступления менархе. У женщин с инфантилизмом, с пороками развития матки может быть позднее менархе (после 15–16 лет). Болезненные, обильные менструации могут отмечаться у женщин с эндометриозом, миомой матки, воспалительными заболеваниями гениталий; короткие, скудные менструации – при внутриматочных синехиях.

Большое значение в оценке менструальной функции играет выяснение перенесенных гинекологических заболеваний, наличие эктопии шейки матки, цервицита. Необходимо уточнить, как протекали обострения воспалительных заболеваний, какое проводилось лечение.

При оперативных вмешательствах на половых органах следует уточнить их объем. При операциях на матке важно уточнить, было ли вскрытие полости матки, как протекал послеоперационный период, не было ли инфекционных осложнений. При лечении шейки матки необходимо обратить внимание на характер лечения: криотерапия, лазеротерапия, химиотерапия. Выяснить, не было ли хирургического лечения шейки матки – ампутации, пластики.

Детородная функция. Является одним из важнейших разделов при сборе анамнеза. Необходимо установить, через сколько лет после начала половой жизни наступила беременность, какова длительность бесплодия до наступления беременности. Бесплодие в промежутках между выкидышами может указывать на эндокринную природу невынашивания.

Необходимо выяснить срок прерывания беременности, а также то, как протекал выкидыш, какое лечение проводилось с целью сохранения беременности и какие осложнения наблюдались после самопроизвольного выкидыша. Эти данные нередко помогают понять причины прерывания беременности и наметить план обследования.

Выкидыши в очень ранние сроки могут быть обусловлены генетическими причинами. Важно выяснить, было ли кариотипирование абортусов.

Прерывание беременности в I триместре характерно для эндокринных, аутоиммунных и аллоиммунных нарушений. При этих видах пато-

логии прерывание происходит по типу неразвивающейся беременности. При этом целесообразно выяснить, производили ли УЗИ до гибели плода и было ли зарегистрировано сердцебиение плода. При ауто- и аллоиммунных нарушениях часто выкидыш начинается вследствие отслойки хориона, кровотечения, а боли и схватки появляются позднее.

При инфекционной этиологии выкидыша характерны повышение температуры, воспалительные осложнения после выкидыша в виде эндометрита разной степени тяжести или обострения воспалительного процесса гениталий.

При истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) выкидыши происходят в основном во II триместре беременности и часто начинаются с преждевременного излития околоплодных вод, протекают быстро, с незначительными болевыми ощущениями.

В тех случаях, когда самопроизвольным выкидышам предшествовали медицинские аборт, следует уточнить причину прерывания беременности, срок аборта и течение послеабортного периода.

Если пациентка длительное время предохранялась от беременности, то целесообразно уточнить способ контрацепции и время отмены ее до зачатия. Беременность протекает менее осложненно, если от времени прекращения гормональной контрацепции или удаления ВМС до зачатия прошло не менее трех нормальных менструальных циклов. Очень важно выяснить, какие исследования были проведены в перерывах между выкидышами и какие виды терапии получала женщина вне и во время беременности, а также необходимо оценить эффективность проведенного лечения.

Очень важный раздел анамнеза – выяснение особенностей течения беременности и проводимой терапии. Следует уточнить, какие гормональные препараты получала женщина во время беременности, проводилась ли коррекция истмико-цервикальной недостаточности, каким методом, в какие сроки беременности, получала ли женщина антибиотики или другие лекарственные препараты и какова реакция на лечение.

Особое внимание при сборе анамнеза следует уделить особенностям течения родов, в том числе преждевременных, если таковые имели место, и уточнить срок беременности, массу тела новорожденного, соответствие ее сроку беременности, а также выяснить, не было ли проявлений задержки внутриутробного развития плода и какие осложнения неонатального периода наблюдались у новорожденного. Если ребенок умер, то необходимо ознакомиться с результатами патологоанатомического заключения.

В анамнез должны быть включены сведения о муже: его возраст, данные семейного анамнеза, перенесенные заболевания, профессиональные вредности, вредные привычки (курение, алкоголизм, наркотики).

Таким образом, данные анамнеза необходимы для оценки эффективности всех ранее проведенных лечебно-профилактических мероприятий, чтобы наметить наиболее целесообразные пути обследования для выяснения состояния репродуктивной системы и подбора патогенетически обоснованной реабилитационной терапии.

Обследование вне беременности

Обследование женщин с невынашиванием беременности начинают с *общего осмотра*. Обращают внимание на рост и массу тела (определить индекс массы тела), характер телосложения, выраженность вторичных половых признаков, наличие и характер ожирения (определить ОТ/ОБ), гирсутизма, наличие полос растяжения на коже (стрий), что характерно для проявлений гиперандрогении. Общая тучность, зябкость, сухость кожи, вялость – характерны для гипотиреоза. Характер телосложения поможет оценить гормональные и обменные нарушения.

Обследование проводят по органам и системам. Выявляют экстрагенитальные заболевания, состояние печени, сердечно-сосудистой системы, почек. Особое внимание следует обратить на психоэмоциональное состояние. Для женщин с привычным невынашиванием характерно состояние хронического стресса, эмоциональное напряжение, которое, как правило, связано с чувством неполноценности, возникающим при неспособности доносить ребенка.

Гинекологическое исследование включает: осмотр наружных половых органов, осмотр с помощью зеркал и двуручное влагалищное исследование. Необходимо обращать внимание на характер оволосения, выраженность сводов влагалища и состояние его стенок. Особое внимание следует уделить осмотру шейки матки. Наличие рубцовых изменений, зияние канала шейки матки указывают на возможность развития истмико-цервикальной недостаточности. Короткая, маленькая шейка матки наблюдается при гипоплазии матки. Следует отметить проявления инфекционного поражения шейки матки, влагалища, вульвы: наличие кондилом, эктопии, лейкоплакии, цервицита, бартолинита.

При пальпации матки определяют ее размеры и положение, соотношение длины матки и шейки матки. Маленькая гипопластичная матка, длинная тонкая шейка матки определяются при генитальном инфантилизме; маленькая матка, короткая, маленькая шейка матки – при пороках развития матки (при этом возможно наличие перегородки во влагалище); увеличение размеров матки – при миоматозных узлах, аденомиозе.

При исследовании придатков матки можно обнаружить увеличение яичников, их опухолевые образования, спаечный процесс в малом тазу.

Специальные методы исследования

Принимая во внимание полиэтиологический характер привычного невынашивания, обследование пациенток с этой патологией проводится в 2 этапа. На I этапе оценивается состояние репродуктивной системы и наиболее часто встречаемые причины нарушения развития эмбриона.

На II этапе уточняется патогенетический механизм привычной потери беременности.

Гистеросальпингография. С помощью этого метода выявляют пороки развития матки, наличие внутриматочных синехий, истмико-цервикальную недостаточность, гипоплазию матки. При невынашивании беременности гистеросальпингографию целесообразно производить на 18–22-й день менструального цикла при отсутствии признаков инфекции, изменений в анализах крови, мочи, влагалищных мазках. При производстве гистеросальпингографии рекомендуется за день до начала исследования начать прием доксицилина по 100 мг 2 раза в день, трихопола по 250 мг 3 раза в день и продолжать в течение 5–6 дней после процедуры; дифлюкан 150 мг в таблетке назначают однократно. Для безболезненного проведения самой процедуры и уменьшения дискомфорта после ее проведения можно рекомендовать прием антипростагландиновых препаратов: индометацин, вольтарен, ибупрофен в терапевтических дозах 1–2 дня.

Гистероскопия. Является альтернативным методом исследования, при котором можно более точно выяснить характер поражения полости матки, пространственное отношение при пороках развития матки, обширность внутриматочных синехий. При гистероскопии отмечается меньше ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования, чем при гистеросальпингографии. Однако оба эти метода, давая очень ценную информацию о состоянии полости матки, не всегда позволяют четко провести дифференциальный диагноз между типами порока развития матки: двурогая матка или внутриматочная перегородка.

Учитывая, что для привычного невынашивания внутриматочная перегородка – более тяжелая патология, чем двурогая матка, нередко для уточнения характера порока развития матки необходимо одновременно с гистероскопией проведение *лапароскопии*.

Альтернативными методами исследования могут быть *магнитно-резонансная томография (МРТ) и соногистеросальпингография*. При последней под контролем УЗИ в полость матки вводится эхонегативное вещество и определяется не только состояние полости матки, но и динамика сокращений маточных труб и их проходимость.

Тесты функциональной диагностики. Для определения особенностей менструального цикла и эндокринных влияний проводят исследования с помощью тестов функциональной диагностики. В настоящее время из всех тестов используется чаще всего запись базальной температуры. Женщине предлагается измерять базальную (ректальную) температуру ежедневно утром до туалета и наносить данные на специальный график. При невынашивании беременности вести график базальной температуры следует в течение всего времени обследования и подготовки к беременности, отмечая время приема лекарственных препаратов, другие виды лечения, а также проводимые исследования. Это позволяет оценить влияние терапевтических мероприятий на характер менструального цикла (изменение времени овуляции, длительность фаз цикла) и сопоставить результаты других исследований с особенностями менструального цикла. Кроме того, по графику базальной температуры можно заподозрить наличие ран-

них сроков беременности. Повышение базальной температуры в середине менструального цикла более чем на $0,5^{\circ}$ свидетельствует о наличии овуляторного цикла. Наиболее часто у женщин с привычным невынашиванием обнаруживается двухфазный цикл с неполноценной II фазой (лютеиновой) менструального цикла (НЛФ). При этом базальная температура может быть двух вариантов.

При первом варианте наблюдается достаточный подъем температуры, но II фаза короткая (от 4 до 6 дней), и уровень прогестерона находится в пределах нормы, но более короткое время. При исследовании эндометрия на 18–22-й день цикла выявляется начальная фаза секреции.

Второй вариант недостаточности заключается в том, что наблюдается едва заметный подъем базальной температуры с медленным спадом, но продолжительность его соответствует нормальной II фазе. При этом варианте недостаточности II фазы овуляция совершается в середине менструального цикла, подъем температуры происходит в то же время, но бывает очень небольшим, иногда с перепадами, температура неустойчивая. Нередко при невынашивании овуляторные циклы с НЛФ чередуются с ановуляторными циклами.

Гормональные исследования. Целью гормональных исследований у пациенток с привычным невынашиванием является определение причин формирования НЛФ, степени тяжести гормональных нарушений для подбора адекватной терапии.

Учитывая значительные изменения уровней половых гормонов по фазам цикла, исследования проводят на 2–3-й день I фазы цикла – определяют ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин, ТТГ, свободный тироксин, эстрадиол – и на 21–23-й день цикла (6–7-й день подъема базальной температуры) определяют уровень прогестерона.

Для выявления гиперандрогении определяют уровень кортизола в плазме крови, уровень дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС), 17-оксипрогестерона (17-ОП), тестостерона и пролактина. Эти исследования необходимы при наличии у женщины: гирсутизма и других признаков вирилизации, нерегулярных менструаций, длительного цикла, олигоменореи, неразвивающихся беременностей и внутриутробной гибели плода неясного генеза в анамнезе, редко наступающих беременностей.

Для выявления надпочечниковой гиперандрогении определяются уровни ДЭАС и 17-ОП, яичниковой гиперандрогении – уровень тестостерона. Если нет возможности определения уровней андрогенов в крови, можно исследовать уровень экскреции 17-кетостероидов (17-КС) в моче или определять стероидный суточный профиль мочи. При трактовке результатов необходимо полученные данные сравнивать с нормативными параметрами данной лаборатории. При определении показателей 17-КС необходимо напомнить пациентке порядок сбора суточной мочи и необходимость в течение 3 дней до исследования соблюдать диету с исключением всех красно-оранжевых продуктов.

Генетическое исследование. Проводится в условиях медико-генетической консультации или специализированной лаборатории при наличии

в анамнезе прерывания беременности в ранние сроки, мертворождений неясного генеза, пороков развития плода.

Генеалогическое обследование супружеской пары проводят в соответствии с инструкцией Министерства здравоохранения. У супружеских пар с невынашиванием беременности нередко выявляют отягощенную родословную с указанием в анамнезе у ближайших родственников на самопроизвольные выкидыши, бесплодие, рождение детей с аномалиями развития.

Почти у половины женщин непосредственной причиной выкидыша являются хромосомные аномалии эмбриона. Выкидыши со структурными aberrациями встречаются относительно редко, более половины из них наследуются от родителей, а не возникают *de novo*.

Хромосомные аномалии у плода могут быть у супругов с нормальным кариотипом. Зачатие плода с аномальным кариотипом происходит в результате мутации в процессе мейоза или в процессе нарушений митоза. Хромосомные аномалии могут быть от родителей-гетерозигот по транслокации, инверсии, мозаике. Носители aberrантных хромосом фенотипически нормальны, за исключением сниженной репродуктивной функции. Все пациенты с особенностями кариотипа должны быть информированы, что в случае наступления беременности необходима пренатальная диагностика. Особенно это актуально для родителей в возрасте старше 35 лет.

Важной составной частью медико-генетического консультирования является *оценка системы HLA (главного комплекса гистосовместимости) супругов*.

Антигены системы HLA могут быть определены серологическими методами исследования (класс I HLA-A, -B, -C) и иммунологически, методом полимеразной цепной реакции (II класс DR, DQa и b, DP).

Бактериологическое и вирусологическое исследования

Персистирующая бактериальная и вирусная инфекция является одним из основных факторов невынашивания. Характерной особенностью микроценозов эндометрия у пациенток с невынашиванием является наличие в них ассоциаций облигатно анаэробных микроорганизмов, а при невынашивании беременности по типу неразвивающейся беременности – персистенция ассоциаций бактерий и вирусов.

Для *микробиологического исследования* содержимое влагиалища и цервикального канала берут стерильным ватным тампоном, который затем помещают в стерильную пробирку. Собранный материал направляют в бактериологическую лабораторию. Видовая идентификация условно-патогенных микроорганизмов проводится по общепринятым методикам. Одновременно определяется чувствительность всех выделенных культур к антибиотикам.

При необходимости забора эндометрия для бактериологического и морфологического исследования его берут специальной кюреткой или катетером с помощью вакуум-аспирации на 5–6-й день менструального цикла с необходимыми предосторожностями, чтобы не смешивать образцы, полученные из полости матки и цервикального канала.

Одновременно с бактериологическим целесообразно провести *бактериоскопическое исследование* отделяемого половых путей. Для бактериоскопии берут мазки на два стекла из канала шейки матки, заднего свода влагалища и уретры. Первый мазок окрашивают по Граму для исключения в первую очередь вагиноза, гонококковой инфекции; второй мазок окрашивают по Романовскому-Гимзе для выявления трихомонад. Данные бактериоскопии отделяемого половых путей помогают определить качественный состав микробной флоры, количество лейкоцитов, состав эпителиальных клеток, что может в какой-то степени характеризовать выраженность воспалительного процесса.

При подозрении на инфекцию мочевыделительной системы показано бактериологическое исследование мочи. Для этого после туалета наружных половых органов в стерильную пробирку собирают среднюю порцию мочи (без катетера). Пробирку плотно закрывают пробкой. Для исследования достаточно 1–2 мл мочи. Бактериурия считается истинной при наличии 10^5 и более колониеобразующих единиц (КОЕ/мл).

Для выявления хронического воспалительного процесса почек одновременно с бактериологическим исследованием мочи целесообразно провести исследование мочи по Нечипоренко. Для этого после туалета наружных половых органов собирают в пробирку среднюю порцию утренней мочи в количестве не менее 10 мл. О наличии воспалительного процесса свидетельствует выявление в моче более 2500 лейкоцитов и более 1000 эритроцитов.

Диагностика персистирующей вирусной инфекции должна включать оценку самого антигена или антигенов и объективную реакцию организма на эти антигены. Если определять только вирусы (антигены) любым методом, этого будет недостаточно для диагностики, так как возможен случай транзитного прохода вирусов без воздействия на организм. Кроме того, может быть период ремиссии, когда в цервикальном канале вирусов нет, но вирусоносительство может быть. Если определять только антитела к вирусам, этого также недостаточно. Наличие антител к вирусам класса IgG означает, что организм уже встречался с этим типом вирусов в прошлом и есть ответная реакция в виде образования антител. Это очень важно в акушерской практике, так как означает, что первичной вирусной инфекции у беременной не будет, а именно эта инфекция наиболее опасна для плода. Вторичная инфекция, т.е. реактивация вирусной инфекции, менее опасна для плода, и даже в случае заболевания оно будет протекать в более легкой форме, чем при первичной инфекции.

Иммунологические исследования

Показания для иммунологического исследования: привычное невынашивание беременности неясного генеза; анэмбриония в анамнезе; предшествующая беременность с задержкой внутриутробного развития плода; внутриутробная гибель плода на любом этапе беременности; аутоиммунные заболевания и состояния; наличие в анамнезе тромбозов артериальных и венозных; тромбоцитопения.

Тесты иммунологического исследования

1. Иммунофенотипирование.

Иммунофенотипирование популяционного состава лимфоцитов периферической крови позволяет выявить отклонения от нормы и особенно оценить уровень цитотоксических лимфоцитов, несущих маркеры CD56+, CD56+16+.

2. Определение иммуноглобулинов.

Определение иммуноглобулинов трех основных классов (А, М, G) необходимо при оценке иммунного статуса. Повышение уровня IgM наблюдается при первичной инфекции или при обострении персистентной вирусной инфекции. Низкий уровень IgA является основанием для отказа от использования иммуноглобулина в процессе лечения, так как возможны анафилактические осложнения. Наибольшее значение в акушерской практике имеет определение специфических антител к вирусным, паразитарным инфекциям.

Наличие иммуноглобулинов класса IgG, специфических к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ), токсоплазме означает, что пациентка встречалась в прошлом с этими антигенами и у нее есть иммунитет, и при активации ВПГ и/или ЦМВ плод страдать тяжело не будет, а при наличии антител класса IgG к токсоплазме у плода вообще не развивается это заболевание.

Наличие специфических IgM при отсутствии IgG означает, что имеет место первичное заражение. При наличии одновременно специфических IgM и IgG чаще всего имеет место обострение хронической вирусной инфекции. Возможно, что обострения нет, а есть длительная персистенция IgM.

Особое внимание следует уделять пациенткам, у которых нет антител к таким инфекциям, которые при беременности могут вызвать тяжелое поражение плода – ВПГ, ЦМВ, токсоплазмозу, краснухе. Эти пациентки называются серонегативными. При контакте с инфекционным агентом впервые происходит инфицирование и, соответственно, выработка антител. Сначала появляются антитела класса IgM, происходит так называемая конверсия, и пациентка из серонегативной становится серопозитивной по конкретной инфекции. В том случае если инфекция вызывает пороки развития плода, чаще всего приходится беременность прерывать, а не сохранять, особенно если сероконверсия наблюдалась в I триместре.

Поэтому при определении вирусоносительства одновременно следует определить наличие и класс специфических антител.

3. Оценка интерферонового статуса.

Представляется чрезвычайно важным моментом обследования.

Высокий уровень интерферона в сыворотке крови нарушает нормальный процесс плацентации, ограничивая инвазию трофобласта и оказывая на эмбрион прямое токсическое действие. Проводится оценка сывороточного интерферона (ИФН), спонтанная ИФН-реакция лейкоцитов, продукция лейкоцитами α -ИФН при индукции вирусом болезни Ньюкасла (ВБН), продукция α - и β -ИФН на иммуномодуляторы для подбора наиболее эф-

фективных индукторов для конкретной пациентки. Дисбаланс системы интерферонов имеется практически у всех женщин с привычным невынашиванием беременности, особенно при хронической вирусной инфекции и аутоиммунных нарушениях. Этот дисбаланс выражается резким повышением сывороточного интерферона или резким снижением продукции всех типов интерферона клетками крови в ответ на различные индукторы.

4. *Определение уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов.*

Проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, слизи и клетках цервикального канала. Определение высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что наблюдается при интенсивных, длительно текущих воспалительных, аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы. Генерализованный характер высвобождения цитокинов проявляется рядом системных эффектов. Известно, что летальность при септическом шоке определяется не столько воздействием эндотоксина, сколько возникающим в ответ на его действие повышенным уровнем провоспалительных цитокинов.

Важнейшими антагонистами провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.) являются регуляторные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.).

Система цитокинов представляет собой единую и целостную сеть, нарушения в которой могут вести к срыву саморегуляции, изменению направленности иммунного ответа, что приобретает особую значимость на ранних этапах развития эмбриона. Поэтому чрезвычайно важно, чтобы все параметры цитокинов были в пределах нормы накануне наступления беременности. Нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, а в последующем и в плаценте, в регуляции которых принимают непосредственное участие компоненты цитокиновой системы.

5. *Исследование аутоантител.*

Аутоиммунитет – зеркальное отражение толерантности, указывает на потерю организмом толерантности, т.е. невосприимчивости к собственным антигенам. Аутоиммунные заболевания чаще встречаются и более тяжело протекают у женщин. Наиболее значимым аутоиммунным нарушением для акушерской практики является антифосфолипидный синдром (АФС). Частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием составляет от 27 до 42%.

Группой риска по наличию аутоантител к фосфолипидам являются больные, в анамнезе которых имеется: привычное невынашивание беременности неясного генеза, внутриутробная гибель плода во II и III триместрах беременности, артериальные и венозные тромбозы, цереброваскулярные заболевания, тромбоцитопения неясного генеза, ложноположительные реакции на сифилис, раннее развитие преэклампсии, задержка внутриутробного развития плода, аутоиммунные заболевания.

- Антикардиолипидные антитела, антитела к другим фосфолипидам (фосфоэтаноламину, фосфатидилхолину, фосфатидилсерину и фосфотидиловой кислоте) определяются иммуноферментным анализом ELISA.
- Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяется по удлинению времени свертывания крови при исследовании бестромбоцитарной плазмы в следующих тестах:
 - активированное время рекальцификации (ABP) плазмы с коагином;
 - метод D. E. P. Austen, J. L. Rhymes в модификации Л. З. Прудниковой, Т. В. Сайковской.
- Определение антител к β_2 -гликопротеину I (β_2 -ГП I), аннексину V и протромбину методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке и плазме человека.
- Определение аутоантител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального течения беременности: прогестерону, хорионическому гонадотропину, тиреоидным гормонам, гормону роста.

Определение антител к хорионическому гонадотропину проводится методом ИФА. Содержание антител к ХГЧ выражается в условных единицах (у.е.) на основании анализа большого количества образцов сывороток, полученных от здоровых женщин с нормальной детородной функцией. Проба считается отрицательной при уровне антител менее 100 у.е., слабоположительной – при уровне от 100 до 150 у.е., положительной – от 150 до 300 у.е., резко положительной – свыше 300 у.е.

Определение антител к прогестерону проводится методом ИФА. Учет результатов анализа проводят инструментально путем измерения оптической плотности на фотометре «Multiskan» (Labsystem, Финляндия) при длине волны 450 нм.

Пограничные значения (cut-off) определяют как сумму среднего значения оптической плотности отрицательного контроля и трех среднеквадратичных отклонений.

Результаты исследования оценивают полуколичественным способом. Проба считается слабоположительной при оптической плотности, превышающей cut-off в 1,5–2 раза, положительной – при превышении cut-off в 2 раза, резко положительной – в 3 раза и более.

Исследования гемостазиограммы

В настоящее время спектр гемостазиологических исследований достаточно широк, но интерпретация выявленных нарушений может быть сложной. Для практической работы достаточно информативно исследование таких параметров, как тромбозластограмма, агрегация тромбоцитов и определение маркеров хронического ДВС-синдрома (РКМФ, ПДФ, D-димеров). Тромбозластография (ТЭГ) может проводиться как с цельной кровью, так и с плазмой, поэтому нормативные параметры зависят от используемых приборов и должны быть отработаны в каждой лаборатории.

Определение растворимых комплексов мономеров фибрина проводится с помощью протамин-сульфатного и этанолового тестов. Наличие мономеров фибрина свидетельствует о циркуляции активного тромбина в крови.

Определение продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) выполняется с помощью теста ингибиции гемагглютинации с использованием антифибриногеновой сыворотки и эритроцитов, сенсibiliзирoванных человеческим фибриногеном.

- Протромбиновое время (ПВ) – определяет внешний механизм свертывания.
- Активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – определяет внутренний путь свертывания.
- Активированное время рекальцификации (АВР) – АЧТВ + 3-й фактор тромбоцитов.
- Протромбиновый индекс (ПИ) – определяет внешний путь свертывания исследуемого по отношению к здоровому донору – ПВ больного/ПВ здорового.

Определение полиморфизма генов тромбофилии – определение уровней АТ III, протеина С, протеина S, лейденской мутации V фактора, мутации гена протромбина, метилентетрафолатредуктазы, полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена.

Ультразвуковое исследование

Для визуализации врожденных пороков развития матки более информативной является II фаза менструального цикла, когда эндометрий в фазе секреции четко очерчивает контуры полости матки. Во II фазе цикла также легче выявить истмико-цервикальную недостаточность.

Методом эхографии можно диагностировать хронический эндометрит, особенно при использовании трансвагинального датчика; при этом определяется расширение полости матки до 0,3–0,7 см и небольшое количество жидкости.

Использование трансвагинальной эхографии позволяет оценить состояние эндометрия, готовность его к имплантации, динамику изменения структуры и толщины эндометрия на протяжении менструального цикла.

Особую ценность имеет УЗИ при оценке состояния яичников: выявление мультикистозных или поликистозных яичников, опухолевидных образований.

Определение отцовских причин невынашивания беременности

Отцовские причины невынашивания играют меньшую роль, чем материнские, за исключением хромосомной патологии. Однако у 42% мужей женщин с привычным невынашиванием отмечается высокий процент нарушений сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия и лейкоцитоспермия, снижение белков фертильности. Так, α_2 -микроглобулин фертильности (α_2 -МГФ), вырабатываемый семенными пузырьками, практически

в два раза снижен. С недостатком α_2 -МГФ в эякуляте нарушается миграция сперматозоидов в женском половом тракте, что может вести к нарушениям процесса оплодотворения и формированию неполноценного плодного яйца. Отмечено значительное снижение уровня ПАМГ-2 (плацентарного α_2 -микроглобулина) в сперме до 16 мкг/мл и ниже. В результате низкого содержания ПАМГ-2 происходит «старение» сперматозоидов, что при оплодотворении приводит к формированию неполноценного плодного яйца.

Хронический воспалительный простатит, частые обострения хронического неспецифического уретрита, перенесенные в прошлом ИППП ведут к снижению показателей содержания сперматозоидов, их двигательной активности, к тератозооспермии. Частая соматическая заболеваемость, повышение интоксикации за счет курения, алкоголя, наркотиков приводят к изменению качественной и количественной характеристики эякулята; отмечается гормональный дисбаланс, повышение уровней свободных радикалов в эякуляте. И для мужчины в супружеской паре с невынашиванием беременности нереализованное отцовство нередко ведет к состоянию хронического стресса, к психологическому дискомфорту.

При выявлении подобных нарушений пациенты должны быть направлены к андрологу для более точной диагностики и лечения.

После выявления причин привычной потери беременности и уточнения патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции проводится подбор терапии индивидуально для каждой пациентки, а также оценка эффективности проводимой терапии.

При выявлении НЛФ необходимо уточнить причину ее формирования: гормональные нарушения (гиперсекреция ЛГ, гипосекреция ФСГ, гиперпролактинемия, нарушение функции щитовидной железы или гиперандрогения), поражение рецепторного аппарата эндометрия или хронический эндометрит.

Если основной генез невынашивания инфекционный, то второй этап включает оценку иммунного, интерферонового статуса, подбор наиболее эффективных антибиотиков, определение уровней провоспалительных цитокинов.

При выявлении изменений гемостазиограммы необходимо уточнить причины тромбофилического состояния: приобретенные или наследственные нарушения системы гемостаза.

После выяснения причин привычной потери беременности и оценки состояния репродуктивной системы супругов проводится индивидуальная подготовка к беременности.

Тактика ведения беременности (базовый протокол)

Реальные возможности для снижения частоты невынашивания беременности и улучшения показателей перинатальной заболеваемости и смертности заключены в более качественном наблюдении в процессе беременности. Данный протокол является базовым для всех беременных без учета отдель-

ных причин невынашивания беременности. При выявлении до беременности причин потери беременности тактика ведения, с учетом этих причин, будет входить составной частью в базовый протокол.

1. При взятии на учет беременной женщины проводится тщательный анализ анамнестических данных.

- социальное положение;
- семейное положение, желанная или нежеланная беременность, есть ли поддержка отца ребенка; взаимоотношения в семье;
- вредные привычки: курение, алкоголь, наркотики не только у женщины, но и у отца ребенка, в семье;
- профессиональные вредности (химические, физические; стрессовые ситуации).
- Медицинский анамнез:
 - перенесенные соматические заболевания, есть ли хронические заболевания, частота обострений; гинекологические заболевания, в том числе воспалительные, передаваемые половым путем;
 - медицинский анамнез семьи, есть ли хронические, наследственные заболевания у ближайших родственников. Были ли проблемы вынашивания беременности у матери, сестер, генетический анамнез семьи.
- Характер менструальной функции.

Время менархе, особенности становления цикла, длина цикла, болезненность, длительность кровотечения. Уточнить характеристику ближайших 2–3 менструальных циклов, предыдущие методы контрацепции, за сколько времени до беременности они были прекращены. Дата последней менструации.

- Акушерский анамнез.

Дата, исход всех предшествующих беременностей, в том числе аборт, выкидышей, в какие сроки беременности: особенности течения беременностей и исход родов, осложнения. Способ и характер родоразрешения: преждевременные роды, преждевременное излитие вод. Осложнения беременности: предлежание плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода. Тип родов: самопроизвольные, индуцированные. Оперативные вмешательства: наложение акушерских щипцов (не было ли разрывов шейки матки, дистонии плечиков, кровотечения), кесарево сечение (уточнить показания, разрез на матке, послеоперационные осложнения, тип заживления послеоперационной раны). Исход родов для ребенка: масса, рост, оценка его состояния по шкале Апгар, неонатальные осложнения.

Наличие в анамнезе выкидышей и преждевременных родов – значительный фактор риска: в 40% случаев можно ожидать досрочного прерывания беременности.

2. *Первичный пренатальный скрининг.*

- возраст (до 20 лет и после 35 лет увеличивается риск преждевременных родов);

- АД, пульс;
- характер телосложения, гирсутизм;
- состояние щитовидной железы;
- состояние молочных желез;
- оценка соматического здоровья;
- гинекологический осмотр: характер строения наружных половых органов, обратить внимание, нет ли кондилом, герпетических высыпаний;
- при осмотре в зеркалах обратить внимание на состояние шейки матки: длинная, короткая, есть ли разрывы, эктопия, кондиломы, герпес и другие патологические состояния на шейке матки, наличие цервицита, вагинита. Отметить наличие аномалий развития влагалища, шейки матки (перегородка, два наружных зева).

Необходимо провести исследование отделяемого влагалища и шейки матки, чтобы исключить гонорею, хламидиоз, трихомоноз, бактериальный вагиноз, кандидоз, наличие стрептококка группы В, а также провести Рар-тест.

Все инфекции, выявленные при первом пренатальном визите, необходимо лечить, так как при наличии любой инфекции есть риск прерывания беременности и внутриутробной инфекции у новорожденного.

- бимануальное исследование при беременности проводится осторожно: оценить размеры матки, соответствие ее размеров дате задержки менструации, наличие опухолей матки, придатков, состояние тонуса матки.

3. *Лабораторные исследования при первом пренатальном осмотре:*

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (белок, глюкоза);
- определение группы крови и Rh-принадлежности;
- если кровь женщины 0 (I) группы, а у мужа А (II) или В (III) – анализ крови на групповые иммунные антитела. Если кровь Rh-отрицательная, а у мужа Rh-положительная – анализ крови на Rh-антитела;
- анализ крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С;
- анализ крови на антитела к краснухе, токсоплазмозу, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса;
- гемостазиограмма, которая включает уровень фибриногена, ТЭГ, агрегацию тромбоцитов, маркеры ДВС (маркер развития плацентарной недостаточности и преэклампсии). Выявление тромбофилии требует уточнения причины тромбофилии (если не выявлено до беременности) и проведение адекватной терапии;
- определение уровня трофобластического глобулина (ТБГ) как маркера развития плацентарной недостаточности. Снижение уровня ТБГ в 2–4 раза в сроках беременности 5–8, 17–20 нед. связано с риском досрочного прерывания беременности;
- анализ мочи, посев мочи для выявления бактериурии.

При выявлении бактериурии, даже асимптомной, необходимо лечение для профилактики пиелонефрита. Анализы мочи должны проводиться при каждом визите к врачу. При повышенном уровне лейкоцитов в осадке мочи необходим бактериологический посев мочи.

- ультразвуковое исследование: если первое исследование проводится в I триместре – уточнить срок беременности и соответствие размеров плодного яйца сроку задержки менструации с учетом характера менструального цикла; определить, одноплодная или многоплодная беременность; оценить длину шейки матки целесообразнее при использовании трансвагинального датчика; определить характер хориона, наличие ретрохориальных гематом, наличие или отсутствие желточного мешка; сердцебиение эмбриона.

Если первое УЗИ проводится в более поздние сроки беременности, необходимо исключить пороки развития плода, соответствие размеров плода сроку беременности, состояние и положение плаценты, количество околоплодных вод, длину и ширину шейки матки.

В группах высокого риска и при выявлении маркеров неблагоприятного течения беременности – провести курс лечения или профилактики обострений бактериально-вирусной инфекции и плацентарной недостаточности.

Дальнейшее наблюдение в более поздние сроки беременности проводится с учетом риска невынашивания беременности.

15–20 недель беременности:

- Уточнить состояние шейки матки, нет ли проявлений истмикоцервикальной недостаточности (ИЦН). При мануальном исследовании шейки матки обратить внимание на размягчение, укорочение, открытие наружного зева, при трансвагинальном УЗИ – на укорочение шейки и состояние внутреннего зева. При необходимости провести хирургическое лечение ИЦН.
- Провести исследование мазков на флору. При нормальном уровне лейкоцитов, нормоценозе этим можно ограничиться; при повышенном уровне лейкоцитов в мазке из шейки матки и влагалища показано бактериологическое исследование. ПЦР-диагностика проводится для исключения ВПГ, ЦМВ, хламидий, уреаплазмы, стрептококка группы В и др. При необходимости провести лечение. При выявлении вагиноза лечение показано даже при отсутствии жалоб.
- Провести тест для исключения болезни Дауна (α -Fp, β -ХГ и E_3); при необходимости (возраст, анамнез) в эти сроки проводится амниоцентез.

24 недели беременности:

- Тест на толерантность к глюкозе.
- Оценка шейки матки при трансвагинальном УЗИ и в группах риска при мануальном исследовании (беременные с пороками развития

матки, с предшествующими преждевременными родами и поздними выкидышами, с гиперандрогенией, с многоплодной беременностью, после конизации шейки матки) – исключить угрозу прерывания по состоянию шейки матки

- Исключить наличие инфекции во влагалище и шейке матки: кандидоз, вагиноз, стрептококк группы В. В группах риска с инфекционным генезом невынашивания – провести определение маркеров угрозы преждевременных родов: определение фибронектина и/или ИЛ-6 в слизи цервикального канала.
- При отрицательных результатах тестов на наличие антител к краснухе, токсоплазмозу, ЦМВ и ВПГ в I триместре – провести повторный скрининг.
- Посев мочи.
- Оценить состояние плода, соответствие размеров плода сроку беременности; методом доплерометрии оценить плодово-плацентарный и маточно-плацентарный кровотоки и соответствие их данных сроку беременности.
- Анализ крови (для исключения анемии) и гемостазиограмма.

При выявлении каких-либо отклонений проводится соответствующее лечение. Необходимо объяснить беременной симптомы угрожающих преждевременных родов (напряжение матки, боли в спине и в низу живота, увеличенное количество вагинальных белей, появление схваток и др.) и объяснить, что нужно делать при появлении этих симптомов и как их избежать.

28–32 недели беременности:

- необходим контроль сократительной деятельности матки, характер двигательной активности плода. При появлении симптомов угрозы преждевременных родов – госпитализация и соответствующее лечение с профилактикой респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода.
- женщинам с Rh-отрицательной кровью при отсутствии антител провести профилактику Rh-сенсibilизации;
- контроль АД, прибавки веса;
- контроль гемостазиограммы;
- оценка состояния шейки матки при трансвагинальном УЗИ в группах риска;
- исключение вагинальной инфекции, а при выявлении соответствующая терапия;
- определение маркеров преждевременных родов:
 - фибронектин или ИЛ-6 в слизи цервикального канала;
 - уровень провоспалительных цитокинов в крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6);
 - уровень кортикотропин-рилизинг гормона в крови;
 - уровень эстриола в слюне.

При выявлении угрозы прерывания беременности и появлении маркеров преждевременных родов показана госпитализация. Целесообразно провести профилактику плацентарной недостаточности в группах риска развития этой патологии.

34–37 недель беременности:

- оценка характера сократительной деятельности матки и двигательной активности плода;
- проведение кардиотокографии плода, оценка его состояния;
- анализ крови для исключения анемии;
- анализ мочи (белок, сахар, уровень лейкоцитов); при повышенном уровне лейкоцитов – бактериологический посев мочи, анализ мочи по Нечипоренко;
- гемостазиограмма;
- исследование крови на резус- и групповые антитела (если показано);
- вагинальные мазки, при высоком уровне лейкоцитов в вагинальных мазках провести бактериологический посев и ПЦР для выявления характера инфекции и соответствующего лечения;
- в 37 нед. – анализ крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С; выдача направления на родоразрешение.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ)

Причиной большинства спорадических выкидышей в I триместре является патология самого эмбриона, чаще всего аномальный кариотип, возникающий *de novo*. Для привычного невынашивания в I триместре эта проблема менее характерна, и не более 7% от всех потерь составляют генетические нарушения, чаще всего наследуемые от родителей.

В основе наследственных заболеваний лежат мутации – хромосомные и генные.

Хромосомные заболевания обусловлены нарушениями кариотипа.

Кариотип – полный набор хромосом, присущих клеткам данного индивидуума. В хромосомах сосредоточена большая часть наследственной информации (рис. 1).

Нарушение структуры хромосом происходит в результате спонтанных или спровоцированных изменений. Различают: генные (точечные) мутации

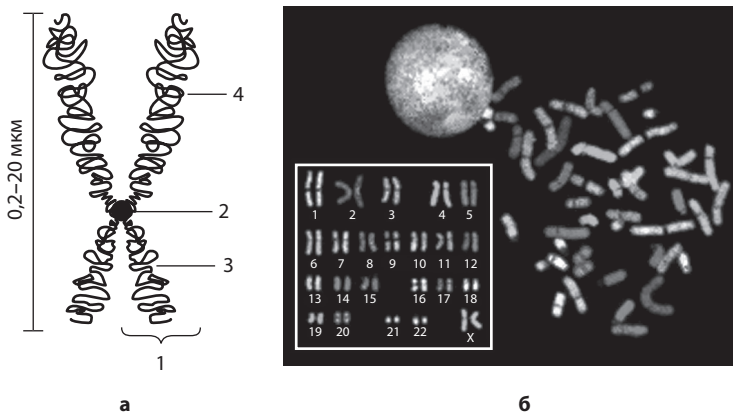


Рис. 1. а. Схема строения хромосомы в поздней профазе – метафазе митоза: 1 – хроматида; 2 – центромера; 3 – короткое плечо; 4 – длинное плечо; б. Изображение набора хромосом и систематизированный женский кариотип 46,XX. Получено методом спектрального кариотипирования.

(изменения на молекулярном уровне); аберрации хромосом (делеции, дупликации, транслокации и инверсии).

Ген – материальный носитель наследственной информации, совокупность которых родители передают потомкам. Гены – это участки ДНК, несущие какую-либо целостную информацию о строении молекулы белка или одной молекулы РНК. Гены действуют подобно инструкции для создания молекулы белка; место расположения гена на ДНК называется локусом. У человека размеры генов могут быть от нескольких сотен до 2 млн оснований ДНК. Полагают, что в геноме человека имеется от 20 000 до 25 000 генов. Каждый человек имеет 2 копии каждого гена, наследуемых от родителей. Большинство генов идентичны у разных людей, и только менее чем 1% генов имеет индивидуальные особенности, придающие каждому человеку его индивидуальность.

Если ген аномальный, т.е. имеет место мутация гена, то он может кодировать аномальный протеин или недостаточное количество нормального протеина.

Внешний вид хромосом меняется в течение клеточного цикла, и для определения кариотипа используют клетки в одной из стадий их деления – метафазе митоза. Для определения кариотипа чаще всего используются лейкоциты крови. Для получения классического кариотипа используется окраска хромосом различными красителями. В связи с тем, что красители по-разному связываются с различными участками хромосом, окрашивание происходит неравномерно, что облегчает считывание информации о хромосомах, позволяет идентифицировать как гомологичные хромосомы, так и отдельные их участки, определить хромосомные аберрации, что позволяет диагностировать ряд хромосомных заболеваний, вызванных грубыми нарушениями хромосомной структуры или мозаицизмом.

Для систематизации цитогенетических описаний разработана международная цитогенетическая номенклатура, основанная на дифференциальном окрашивании хромосом и позволяющая описать отдельные хромосомы и их участки. Длинное плечо хромосомы обозначается буквой q, короткое – буквой p, хромосомные аберрации обозначают дополнительными символами: t – транслокация, del – делеция, Inv – инверсия. Для описания кариотипа используют запись в системе ISCN (international system for human cytogenetic nomenclature, 1995).

Наиболее часто к потере беременности ведут хромосомные аберрации – изменение числа и структуры хромосом. Нарушения нормального кариотипа человека возникают на ранних стадиях дробления зиготы. Нарушения кариотипа сопровождаются множественными пороками развития, большинство из которых несовместимы с жизнью и заканчиваются самопроизвольным прерыванием беременности.

Потери гамет начинаются с момента овуляции. Из оплодотворенных яйцеклеток 10–15% не может имплантироваться. Преклинические потери беременности составляют 22%. Эти данные предполагают, что пре-клиническая потеря есть своего рода инструмент естественного отбора,

также как спорадические ранние потери беременности. Многочисленными исследованиями установлена высокая частота хромосомных нарушений у эмбриона при самопроизвольных спорадических абортах. Считается, что хромосомные аномалии являются основной причиной этой патологии, так как при цитогенетическом исследовании у 50–65% абортусов выявлены хромосомные аномалии; чем меньше срок гестации, тем чаще потери. Наиболее часто встречается трисомия 16-й хромосомы, моносомия X-хромосомы и полиплоидия. Полагают, что трисомия других хромосом встречается так же часто, но они являются летальными на очень ранних стадиях развития, чаще на доклинических, и не попадают в исследование. Фенотип абортусов весьма variabelен – от анэмбрионии, или «пустого плодного мешка», до внутриутробной гибели плода.

Суммарные репродуктивные потери у человека составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий. Причем доминирующее значение в генезе потерь принадлежит хромосомным и генным мутациям. У человека более 95% мутаций элиминируется внутриутробно, и лишь часть эмбрионов и плодов с абберациями хромосом доживает до перинатального периода.

При высоком исходном уровне образования хромосомно-аномальных зародышей происходит естественный отбор, направленный на устранение носителей хромосомных мутаций. В проведенных нескольких проспективных исследованиях в большой популяции было выявлено наличие хромосомных аномалий у 1 из 200 новорожденных. При более детальном обследовании эта цифра еще выше, и только у 1 из 3 новорожденных эти аномалии выявляются при клиническом осмотре.

Хромосомная патология человека зависит не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора. С возрастом отбор ослабевает, поэтому при старшем возрасте родителей чаще встречаются аномалии развития.

В большинстве случаев хромосомная патология появляется вследствие мутации *de novo* в половых клетках родителей с нормальным хромосомным набором. Летальный эффект мутации, который наблюдается у 30% зигот после имплантации, приводит к прекращению развития эмбриона, результатом чего является выкидыш. Нарушения мейоза могут быть обусловлены многими причинами, влияющими на кариотип плода: инфекцией, облучением, химическими, лекарственными средствами, нарушением гормонального баланса, старением гамет, дефектностью генов, контролирующих мейоз и митоз.

При хромосомных причинах привычного выкидыша чаще, чем среди спорадических прерываний беременности, определяются такие формы хромосомных перестроек, которые не возникают *de novo*, а наследуются от родителей, т.е. могут быть детерминированными генетическими нарушениями. У женщин с привычным невынашиванием значительные структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, и составляют 2,4%.

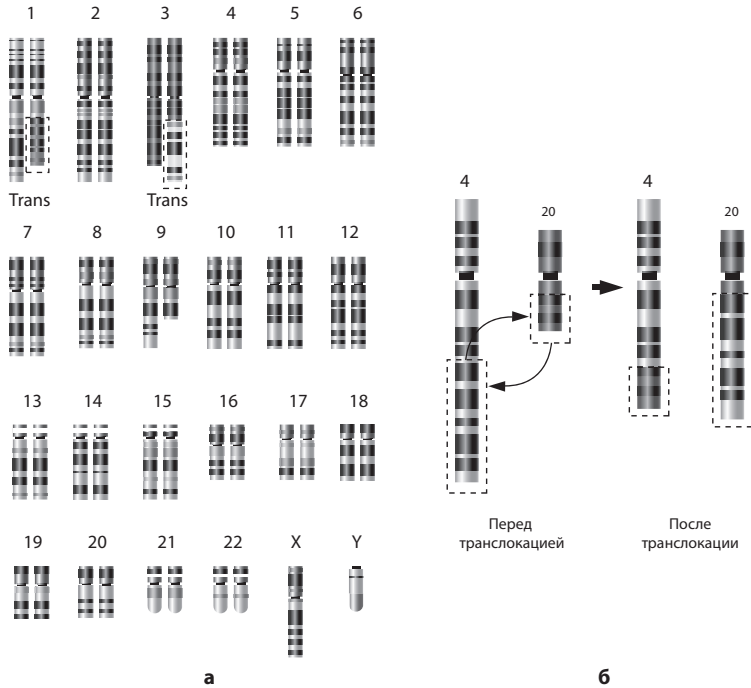


Рис. 2. Варианты транслокаций хромосом. *а.* Кариотип 46,XY, t (1;3) (p21;q21), del (9) (q22): показаны транслокация (перенос фрагмента) между 1-й и 3-й хромосомами, делеция (потеря участка) 9-й хромосомы. Маркировка участков хромосом дана по комплексам поперечных меток (классическая кариотипизация, полоски). *б.* Пример определения транслокации по комплексу поперечных меток (полоски, классический кариотип).

Наиболее частые хромосомные нарушения – изменение числа хромосом: трисомия, моносомия, триплоидия, тетраплоидия. Триплоидия и тетраплоидия (полиплоидия) обычно вызываются оплодотворением двумя или более сперматозоидами или нарушением при выбрасывании полярных телц при мейозе. У эмбриона имеется дополнительный гаплоидный набор хромосом (69,XXY; 69,XYU и др.). Полиплоидия – это грубая патология, которая чаще всего завершается прерыванием беременности.

Трисомия или моносомия являются следствием нерасхождения хромосом при гаметогенезе. При моносомии 45,X0 98% беременностей заканчивается выкидышем и только 2% заканчивается родами с наличием у ребенка синдрома Тернера. Эта аномалия практически всегда летальна для эмбриона человека, и выживание связано с мозаицизмом.

Наиболее частой цитогенетической причиной повторных выкидышей являются aberrации хромосом. Носители aberrантных хромосом (гетерозиготы по транслокации, инверсии, мозаике) фенотипически нормальны

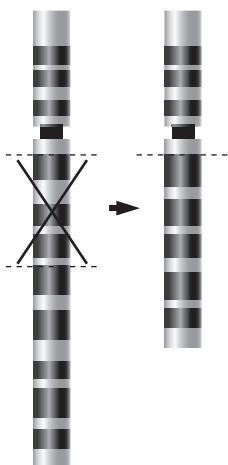


Рис. 3. Принцип делеции.

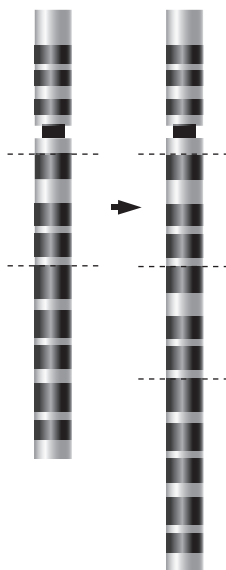


Рис. 4. Принцип дупликации.

и не имеют внешних проявлений этой патологии, но у них отмечено снижение репродуктивной способности.

Наиболее распространенным видом хромосомной аберрации является транслокация – структурные изменения хромосом, в ходе которых хромосомный сегмент включается в другое место той же самой или переносится в другую хромосому, либо происходит обмен сегментами между гомологичными или негомологичными хромосомами (сбалансированная транслокация). Варианты транслокаций хромосом представлены на рисунке 2.

Частота транслокаций у супругов с невынашиванием беременности составляет 2–10%, т.е. значительно выше, чем в популяции (0,2%). Сбалансированные транслокации (без потери генетического материала) могут передаваться из поколения в поколение фенотипически нормальными носителями, способствуя возникновению спонтанных аборт, бесплодия или рождению детей с аномалиями развития. Наиболее часто наблюдается реципрокная транслокация, когда сегмент одной хромосомы меняется местом с сегментом негомологичной хромосомы. В результате мейоза в гамете может быть несбалансированное число хромосом (дупликация или делеция); в результате этого дисбаланса либо происходит выкидыш, либо рождение плода с аномалиями развития.

Делеция – хромосомная аберрация, при которой происходит потеря участка хромосомы, что может быть следствием разрыва хромосомы или в результате неравного кроссинговера – обмена участками хромосом (рис. 3).

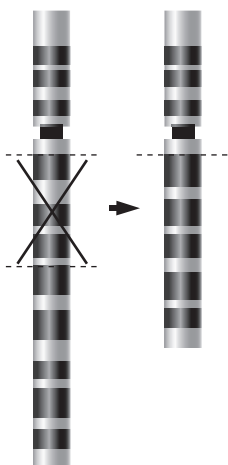


Рис. 3. Принцип делеции.

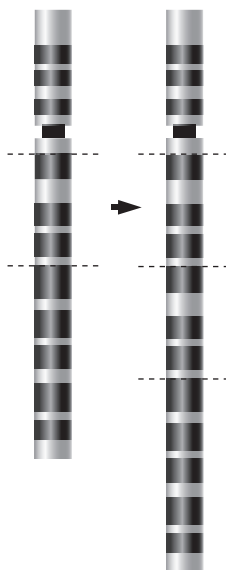


Рис. 4. Принцип дупликации.

и не имеют внешних проявлений этой патологии, но у них отмечено снижение репродуктивной способности.

Наиболее распространенным видом хромосомной аберрации является транслокация – структурные изменения хромосом, в ходе которых хромосомный сегмент включается в другое место той же самой или переносится в другую хромосому, либо происходит обмен сегментами между гомологичными или негомологичными хромосомами (сбалансированная транслокация). Варианты транслокаций хромосом представлены на рисунке 2.

Частота транслокаций у супругов с невынашиванием беременности составляет 2–10%, т.е. значительно выше, чем в популяции (0,2%). Сбалансированные транслокации (без потери генетического материала) могут передаваться из поколения в поколение фенотипически нормальными носителями, способствуя возникновению спонтанных аборт, бесплодия или рождению детей с аномалиями развития. Наиболее часто наблюдается реципрокная транслокация, когда сегмент одной хромосомы меняется местом с сегментом негомологичной хромосомы. В результате мейоза в гамете может быть несбалансированное число хромосом (дупликация или делеция); в результате этого дисбаланса либо происходит выкидыш, либо рождение плода с аномалиями развития.

Делеция – хромосомная аберрация, при которой происходит потеря участка хромосомы, что может быть следствием разрыва хромосомы или в результате неравного кроссинговера – обмена участками хромосом (рис. 3).

Дупликация – структурная хромосомная мутация, заключающаяся в удвоении участка хромосомы (см. рис. 4).

Риск потери беременности зависит от специфичности хромосомы, размеров участка транслокации, делеции или дупликации, от пола родителей с хромосомными aberrациями. Если такой дисбаланс имеется у одного из родителей, то вероятность иметь выкидыш при последующей беременности составляет 25–50%. Многие носители транслокаций могут иметь детей с несбалансированной транслокацией, и у такого ребенка будет задержка развития или другие аномалии.

Реципрокная транслокация – обмен генетическим материалом негомологичных хромосом, встречается с частотой 1:600 новорожденных. Такая транслокация неопасна и может быть определена методами пренатальной диагностики. Однако носительство сбалансированной транслокации увеличивает риск создания гамет с нестабилизированной транслокацией, которая ведет к выкидышу или рождению ребенка с аномалиями развития.

Робертсоновская транслокация – реорганизация двух акроцентричных хромосом, которые сливаются в районе центромеры с потерей короткого плеча хромосомы. В результате будет 45 хромосом, так как две сливаются вместе. Наиболее часто этот вид транслокации наблюдается в 13-й и 14-й хромосомах и встречается у новорожденных с частотой 1:1300.

Помимо транслокаций у супружеских пар обнаруживают и другой вид аномалий хромосом – инверсию.

Инверсия – это внутрихромосомная структурная перестройка, сопровождающаяся перевертыванием хромосомного или хроматидного сегмента на 180°.

Инверсии делятся на парацентрические и перичентрические. Парацентрические встречаются редко и редко могут быть причиной ранних потерь беременности. Перичентрические инверсии легко диагностируются при хромосомном анализе, встречаются с частотой 1:1000 пар с привычным невынашиванием беременности. При этой патологии наблюдается нарушение кроссинговера. Женщины с этим типом инверсии имеют 8%, а мужчины 5% риска родить ребенка с аномалиями развития. Наиболее часто встречается инверсия 9-й хромосомы. Общепринятой точки зрения на значение инверсий в прерывании беременности нет. Некоторые исследователи рассматривают эту патологию как вариант нормы.

У супружеских пар с нарушением функции репродуктивной системы обнаруживают такие нарушения, как мозаицизм, или малые изменения морфологии хромосом, или даже хромосомные варианты. В настоящее время их объединяют понятием «полиморфизм». У супругов с привычным невынашиванием частота хромосомных вариантов в среднем составляет 21,7%, т.е. значительно выше, чем в популяции. Единого мнения о роли полиморфизма хромосом в репродуктивных потерях нет. Однако более детальное обследование лиц с хромосомными вариантами показало, что частота невынашивания, мертворождения и рождения детей с аномалиями развития у них намного выше, чем в популяции. Как показали