

# **Медицинские и социальные аспекты невынашивания беременности**

Заведующий кафедрой акушерства и  
гинекологии с курсом ФПК и П,  
к.мед.н., доцент Захаренкова Т.Н.

# Эпидемиология НБ

- Частота спорадического НБ 10-25%, а при проведении теста на ХГ – до 30%, причем в 70% до клинических признаков беременности.
- ПНБ 1-5%.



**Риск выкидыша в зависимости от акушерского анамнеза**

Беременности в анамнезе	Риск выкидыша (%)
Первая беременность	5-13
После 1 выкидыша	14-21
После 2 выкидышей	24-29
После 3 выкидышей	31-45

**Риск выкидыша в зависимости от гестационного возраста**

Гестационный возраст	Риск выкидыша (%)
До 6 нед.	22-57
6-10 нед.	15
Более 10 нед.	2-3

**Риск выкидыша в зависимости от возраста матери**

Возраст матери	Частота выкидышей (%)
20-24	9
25-29	11
30-34	15
35-39	25
40-44	51
>45	75

# МКБ-10

- O03 Самопроизвольный аборт
- O02.1 Несостоявшийся выкидыш
- O20.0 Угрожающий аборт
  
- N96 Привычный выкидыш (*3 и более потерь подряд у одной женщины*)
- O26.2 Медицинская помощь женщине с ПНБ

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
по акушерству и гинекологии,  
академик РАН, профессор



Л.В. Адамян

2016 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества  
акушеров-гинекологов,  
академик РАН, профессор



В.Н. Серов

2016 г.

## **ВЫКИДЫШ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**

Клинические рекомендации

(Протокол лечения)


### **Коды по МКБ-10**

**O03 Самопроизвольный выкидыш**

**O02.1 Несостоявшийся выкидыш**

**O20.0 Угрожающий выкидыш**

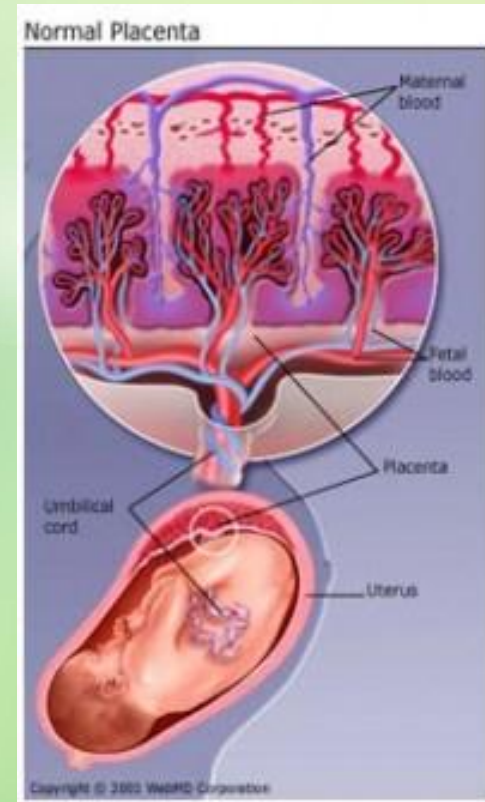
Согласно позиции ведущих мировых обществ акушеров-гинекологов (RCOG, 2006; ACOG, 2011, 2015; NICE, 2012, 2015) медицинский термин «самопроизвольный аборт» должен быть заменен термином «выкидыш». Для описания разных типов выкидышей должна использоваться соответствующая терминология.



***Невынашивание беременности  
полиэтиологическое заболевание,  
причину которого не всегда удается  
установить.***

# Основа формирования системы мать-плацента-плод

- Полноценный эндометрий (без хр.эндометрита, с достаточной рецепцией)
- Достаточная иммунная активность плодного яйца (отцовские антигены отличные от материнских)
- Полноценная первая (6-8 недель) и вторая волна (14-24 недели) инвазии трофобласта.



# Факторы риска ранней потери беременности

- Поздний возраст матери .
- Употребление алкоголя (умеренное), кокаина, курение (более 10 сигарет в день).
- Использование кофеина (дозозависимый эффект: 4-5 чашек кофе или более 100 мг кофеина).
- Хр. заболевания матери: АФС, тромбофилии, СПКЯ, заболевания щитовидной железы, некорректируемый СД, целиакия.
- Инфекции у матери: листериоз, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и уреоплазмоз (противоречивые данные).
- Препараты: итраконазол, метотрексат, НПВС (нарушение имплантации), ретиноиды (тератогены), пароксетин и венлафаксин (антидепрессанты).
- Ожирение.
- Предыдущие потери беременности на раннем сроке.
- ВАР матки, миома матки, операции на шейке матки, внутриматочные синехии.
- Токсины и профессиональные вредности.
- Другие факторы: лихорадка (повышение температуры тела более 37,7 °С); непосредственная травма плодного яйца (амниоцентезе, кордоцентезе), дефицит фолиевой кислоты (формирование аномального кариотипа)

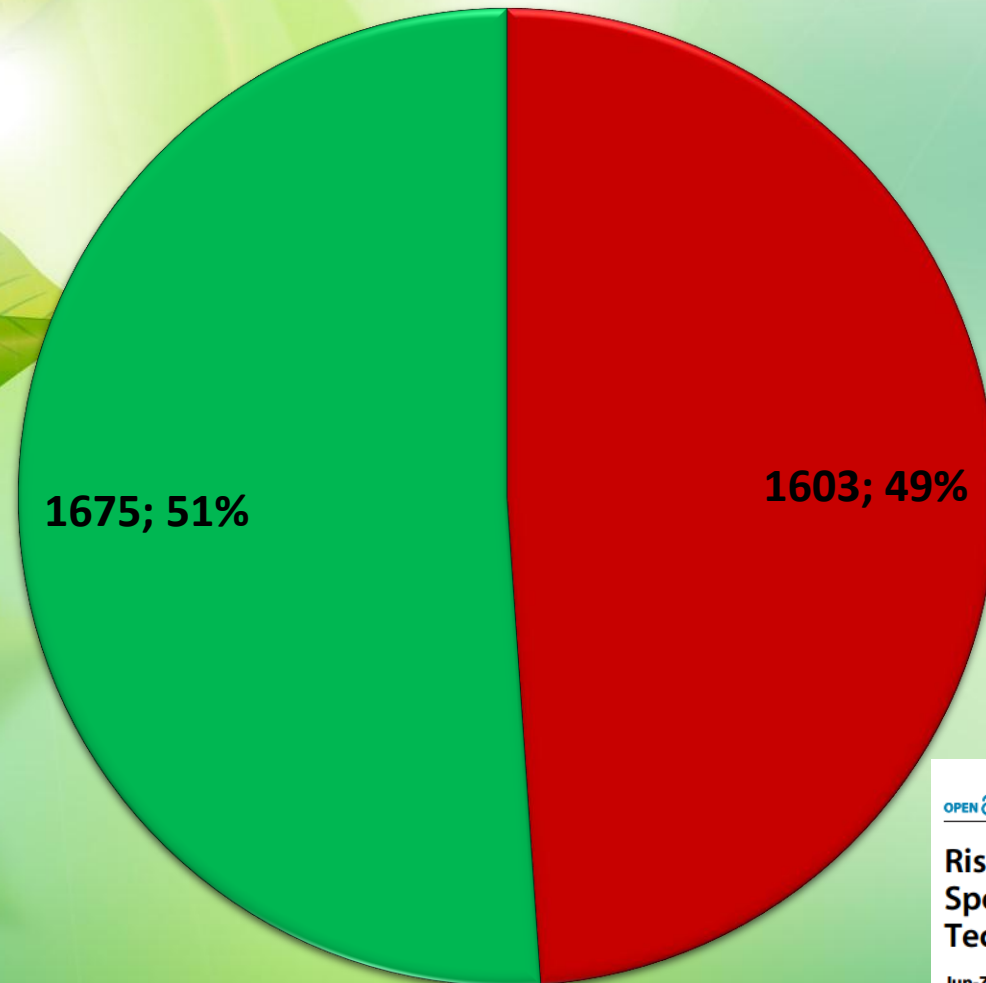




## Не влияют на риск потери беременности:

- Авиаперелеты;
- Тупая травма живота;
- Использование контрацептивов до беременности (любых).
- Физические упражнения (продолжает привычные нагрузки).
- Вакцинация против ВПЧ, гриппа;
- Сексуальная активность;
- Стресс;
- Предыдущие медицинские аборт по желанию.

## Кариотип материала от 3278 пациентов со спонтанными абортами I триместра, мета-анализ



- Дефект кариотипа
- Нормальные

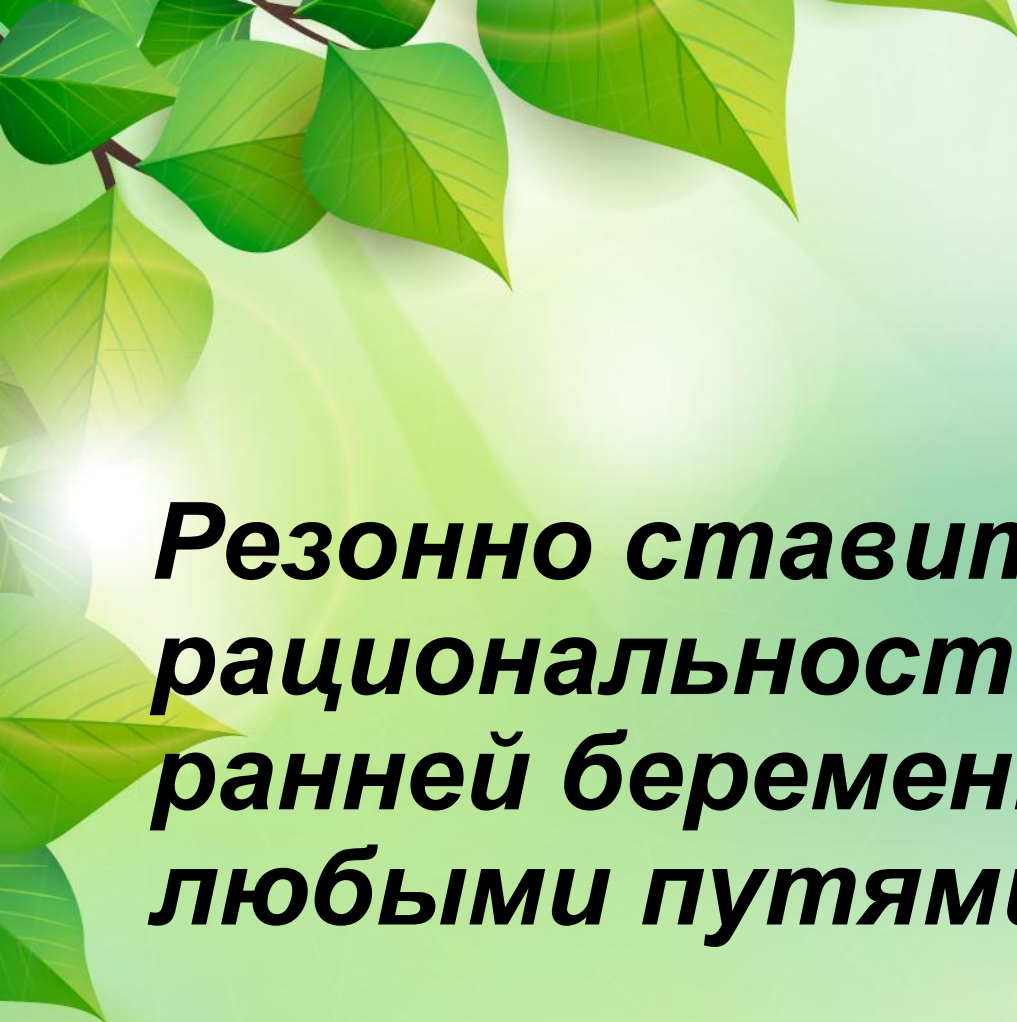
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

### Risk of Chromosomal Abnormalities in Early Spontaneous Abortion after Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis

Jun-Zhen Qin<sup>1</sup>, Li-Hong Pang<sup>1\*</sup>, Min-Qing Li<sup>1</sup>, Jing Xu<sup>2</sup>, Xing Zhou<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China, <sup>2</sup> Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China, <sup>3</sup> Department of Respiratory Medicine, Third People of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, China



***Резонно ставить вопрос о  
рациональности сохранения  
ранней беременности  
любыми путями***

# Биохимический скрининг

- На сегодняшний день в стандарт обследования беременных, регламентированный приказом УЗО Гомельского облисполкома от 22.05.2017 №520 в отношении хромосомной патологии плода входит определение двух сывороточных маркеров, показавших наибольшую диагностическую эффективность - **PAPP-A** и **свободной бета-субъединицы ХГ** в **11-13,6 недель беременности** и параллельно проводится скрининговое **УЗ-исследование** с последующим компьютерным расчет уровней риска.

# ИНТЕРПРЕТАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

- МоМ (multiples of median, или кратное среднему). В настоящее время определение уровня биохимических маркеров в МоМ является мировым стандартом.
- Для любого показателя пренатального скрининга норма - **0.5 – 2.0 МоМ**
- Порог отсечки показателей риска - **1: 250 (г.Минск 1:360)**
- Категории риска - **«низкий», «пограничный», «высокий».**

# Возраст и беременность

- Минимальные перинатальные и акушерские риски в возрастной группе 19-35 лет. Ранее и позже выше риск анемии, ПР и ПЭ, СЗРП, АГ, СД (Usta I.M., 2008, Ciancimino L., 2014).
- Возраст немодифицируемый фактор риска. Особо важна ПП.



# Повреждающее действие антифосфолипидных антител при беременности

- В I триместре - прямое повреждающее воздействие АФА на ткань трофобласта.
- АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. АФА изменяют адгезивные характеристики (заряд) предимплантационной морулы; усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.
- АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта.
- АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

## Диагностические критерии АФС (клинические):

- В анамнезе сосудистые тромбозы, инсульт, инфаркт миокарда у пациента или его кровных родственников в возрасте до 45 лет;
- Синдром потери плода (у данной женщины):
  - a) Одна или более неясная смерть морфологически нормального плода старше 10 недель беременности, с нормальной морфологией по данным УЗИ или прямого обследования плода.
  - b) Одни или более преждевременные роды морфологически нормальным новорожденным до 34 недель гестации из-за преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности.
  - c) Три и более спонтанных выкидыша неясного генеза до 10 недель беременности у матери после исключения анатомических, гормональных и генетических причин прерывания.



# Критерии АФС (Сидней, 2006)

- 1) **Волчаночный антикоагулянт** должен определяться не менее 2-х раз на протяжении 12 недель;
- 2) **IgG или IgM к кардиолипину** должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 40 GPL/мл или 40 MPL/мл либо выше 99-го перцентиля от нормы;
- 3) **IgG или IgM к бета-2-гликопротеину-I** должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 99-го перцентиля от нормы.

Первые критерии АФС 1998г г.Саппоро (Япония).

Учреждение «Гомельский областной диагностический  
медико - генетический центр с консультацией «Брак и семья»»

Исследование антифосфолипидных антител методом ИФА

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

по пр. \_\_\_\_\_

Anti-Cardiolipin класса IgG 78,6 GPL  
 класса IgM 62,4 MPL

Учет результатов	IgG(GPL)	IgM (MPL)
Нормальные значения (N)	<20	<20
Слабо положительный (+)	от 20 до 30	от 20 до 30
Положительный (++)	от 30 до 80	от 30 до 80
Высоко положительный (+++)	>80	>80

Anti - β2- Glycoprotein класса IgG 110,6 SGV  
 класса IgM 19,46 SMV

	IgG(SGV)	IgM (SMV)
Нормальные значения (N)	<20	<15
Слабо положительный (+)	от 20 до 40	от 15 до 30
Положительный (++)	от 40 до 70	от 30 до 70
Высоко положительный (+++)	>70	>70

Анализ произвел \_\_\_\_\_

Дата « 11 » 05 20 11 г.

АФА+,  
 Диагноз: серопозитивный АФС



## Контроль во время беременности:

1. Гемостазиограмма каждые 2 недели первые 12 недель беременности, далее 1 раз в 3-4 недели, непосредственно перед родами или в родах, в раннем послеродовом периоде и на 3-й - 5-й день после родов. И далее 1 раз в 6 месяцев.
2. Уровень тромбоцитов на фоне лечения аспирином и НМГ каждые 2-3 недели.
3. УЗИ с доплерометрией с 24 недель беременности с интервалом 3-4 недели до родоразрешения.
4. КТГ с 32 недель беременности и в родах.

9	<b>MTHFR</b> (ген метилентетрагидрофолатредуктазы) <i>C677T</i>	Фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, необходимой для роста и развития кровеносной и иммунной систем. У лиц, гомозиготных по данному полиморфизму (генотип Т/Т), происходит снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения и развитие гипергомоцистеинемии. Генотип ТТ является фактором риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, осложнениях протекания беременности. Данные эффекты можно корректировать дополнительным приемом препаратов фолиевой кислоты.	С/Т (+/-)
10	<b>MTHFR</b> (ген метилентетрагидрофолатредуктазы) <i>A1298C</i>	При замене аденина (А) на цитозин (С) снижается ферментативная активность гена. Такое носительство приводит к гипергомоцистеинемии только при совместном носительстве с аллелем 677Т того же гена. При отсутствии аллеля 677Т гомозиготность по полиморфизму 1298С не сопровождается ни повышением концентрации общего гомоцистеина, ни снижением уровня фолата в плазме, но является фактором риска спонтанного аборта (снижение активности фермента до 60% в связи с изменением регуляции ингибитором S-аденозилметионином).	А/А (+/+)

\*+ благоприятный аллель; \*-неблагоприятный аллель

### Заключение

Генетический риск нарушения нормального физиологического течения беременности повышен. Выявлены неблагоприятные варианты генов № 4, 5.

Зав. лабораторией генетики человека  
 д.б.н., профессор



Моссэ И.Б.



ГНУ «ИНСТИТУТ ГЕНЕТИКИ И ЦИТОЛОГИИ НАН БЕЛАРУСЬ»  
 ЦЕНТР ДНК-БИОТЕХНОЛОГИЙ

Республика Беларусь, г. Минск, 220072, ул. Академическая, 27.  
 Тел. (017) 284-19-42; факс (017) 284-19-17

Аттестат аккредитации Лицензия  
 в Системе аккредитации РБ Министерства здравоохранения РБ  
 на право проведения исследований на право осуществления медицинской деятельности  
 № ВУ/112 02.1.0.1599 от «7» декабря № 02040/6875 от «17» июня 2011г.  
 2009г.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

№ 632/100614

**Врожденные  
 тромбофилии**

Минск 2014

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ ГЕНОВ

№	Аббревиатура и название гена	Функции гена	Аллели гена
<i>Анализ генов, связанных с нарушениями нормального физиологического течения беременности</i>			
1	<b>F1</b> (ген I фактора свёртывания крови) <i>Thr312Ala</i>	I фактор свёртывания крови регулирует последний этап коагуляционного каскада, влияет на образование «белого» тромба. Связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.	Thr/Ala (+/-)
2	<b>F2</b> (ген II фактора свертывания крови) <i>G20210A</i>	Мутация гена протромбина является фактором риска многих осложнений (невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты). Потеря плода в 1 триместре. Составляет соответственно 4,2% и 3% в группах ранних и поздних выкидышей.	G/G (+/+)
3	<b>F5</b> (ген V фактора свёртывания крови) <i>G1691A</i> (мутация Лейдена)	У женщин с мутацией F5 обнаруживают тромбозы в плаценте, что повышает риск развития осложнений беременности: невынашивания беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности. Мутация F5 встречается у 15% пациенток с поздними выкидышами.	G/G (+/+)
4	<b>F13A1</b> (ген XIII фактора свёртывания крови) <i>Val34Leu</i>	У носителей аллеля 34Leu количество фибриназы соответствует показателям нормы, но активность этого фермента повышена в 2-3 раза. Аллель 34Leu наблюдается у 51% женщин с привычным невынашиванием беременности. Риск привычного невынашивания беременности еще выше у лиц – носителей аллеля в сочетании с вариантом 4G/4G в гене PAI 1.	Leu/Leu (-/-)

5	<b>PAI-1</b> (ген ингибитора активатора плазминогена) <i>4g/5g</i>	Регулирует процесс фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 при гипоксии приводит к снижению фибринолиза. Аллель 4G или генотип 4G/4G - привычное невынашивание беременности, увеличение риска тяжёлого гестоза в 2-4 раза. Гипоксия, задержка развития и внутриутробная гибель плода.	4G/5G (+/-)
6	<b>ACE</b> (ген ангиотензин-превращающего фермента) <i>Alu Ins/Del</i>	Носители аллеля D имеют более высокие уровни активности ангиотензина II – одного из самых мощных биологически активных веществ, повышающих артериальное давление. Генотип DD обнаруживается у 28-30 % людей, попадающих в группу риска привычного невынашивания беременности и осложнений беременности (плацентарная недостаточность, гестоз и др.).	I/D (+/-)
7	<b>eNOS</b> (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>G/T</i>	Аллель T связан с развитием гипертонии, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с острой коронарной недостаточностью и геморрагическим инсультом; а также осложнениями беременности. Полиморфизм гена связан с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (гестоз, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка развития плода, гипоксия или внутриутробная гибель плода).	G/G (+/+)
8	<b>eNOS</b> (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>4a/4b</i>	Выявлена ассоциация данного полиморфизма с привычным невынашиванием беременности, частота аллеля 4a была достоверно выше при привычном невынашивании (20%), чем в контроле (12%). Генотипы 4a/4b рассматриваются как нежелательные варианты.	4b/4b (+/+)

# Осложнения беременности при тромбофилиях

	СВ	ВЗРП	Гестоз	HELLP	ПОНРН
Дефицит АТ III	++	++	+		
Дефицит протеина С	+	++	+		
Дефицит протеина S	+	++	+	+	+
Дисфибриногенемия	+	+			
APC-R	++	++	++	+	+
Мутация FV Leiden	++	++	++	+	++
MTHFR C677T	+	+	+		+
Гипергомоцистеинемия	+	+	++	++	++
Протромбин G20210A	+	+	+		++
АФС	++	++	++	+	++
Комбинированные формы	++	++	+	+	++

++ - взаимосвязь доказана

+ - взаимосвязь возможна

B. Brenner et al., 2000

## Оценка риска осложнений беременности при наличии тромбофилических полиморфизмов

Фактор риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм в гене PLAT, гетерозиготный в гене фибриногена	0
Гомозиготный полиморфизм в гене PLAT, гене фибриногена, гетерозиготный полиморфизм по неблагоприятным аллелям генов рецепторов тромбоцитов GPIII A, GPI A, PAI-I	1
Гомозиготный полиморфизм по неблагоприятным аллелям ингибиторов тромбоцитов GPIII A, GPI A, PAI-I, гетерозиготный полиморфизм в гене MTHFR	2
Гомозиготный полиморфизм в гене MTHFR, гетерозиготная мутация V Leiden и гетерозиготный полиморфизм в гене протромбина	3
Гомозиготная мутация V Leiden и гетерозиготный полиморфизм в гене протромбина, гомозиготная мутация гена протромбина ( II)	4

# Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при тромбофилии различной степени риска

Группа риска	Тактика ведения
<p><b><u>Высокий риск:</u></b> Наследственная тромбофилия <math>\geq 4</math> балла АФС Гипергомоцистеинемия</p>	<p>Прегравидарная оценка состояния свертывающей системы, динамический контроль их при беременности. Назначение <b>антиагрегантов и НМГ</b> на этапе подготовки к беременности, во время родов и 1-2 мес после родов под контролем коагулограммы, Д-димеров, ВА</p>
<p><b><u>Умеренный риск:</u></b> наследственная тромбофилия 2-3 балла</p>	<p>Прегравидарная оценка состояния свертывающей системы, динамический контроль их при беременности. Коррекция гемостаза курсами при нарушениях свертывающей системы, начиная с 1-го триместра.</p>
<p><b><u>Низкий риск:</u></b> Наследственная тромбофилия 0-1 балл</p>	<p>Динамический контроль показателей свертывающей системы крови с 1-го триместра 1 раз в 4 недели, прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, витамины группы В.</p>



## Тактика при тромбофилиях (общие положения)

Предгравидарная подготовка	Беременность	Роды и пуэрперий
<p>Витамины (Е, В6, В12, Вс)</p> <p>НМГ: <i>Контроль за эффективностью терапии по показателям анти-Ха активности</i></p> <p>фрагмин (дальтепарин) – 2500 МЕ–0,2 мл (0.1 до 0.4 МЕ анти-Ха/мл.)</p> <p>фраксипарин (надропарин) – 0,3 (2850 ЕД) п/к живота 1 раз в сутки (0.1 до 0.7 МЕ анти-Ха/мл).</p> <p>Прогестины (Дюфастон®) во 2 фазу цикла</p>	<p>НМГ</p> <p>Прогестины (Дюфастон®) – до 20 недель беременности</p> <p>Поливитамины</p> <p><i>Ранняя диагностика и профилактика осложнений (группа высокого риска)</i></p>	<p>Продолжить НМГ (до 30 дней)</p> <p>Поливитамины</p> <p><i>Группа риска по кровотечениям (аутоплазмо-донорство!)</i></p>

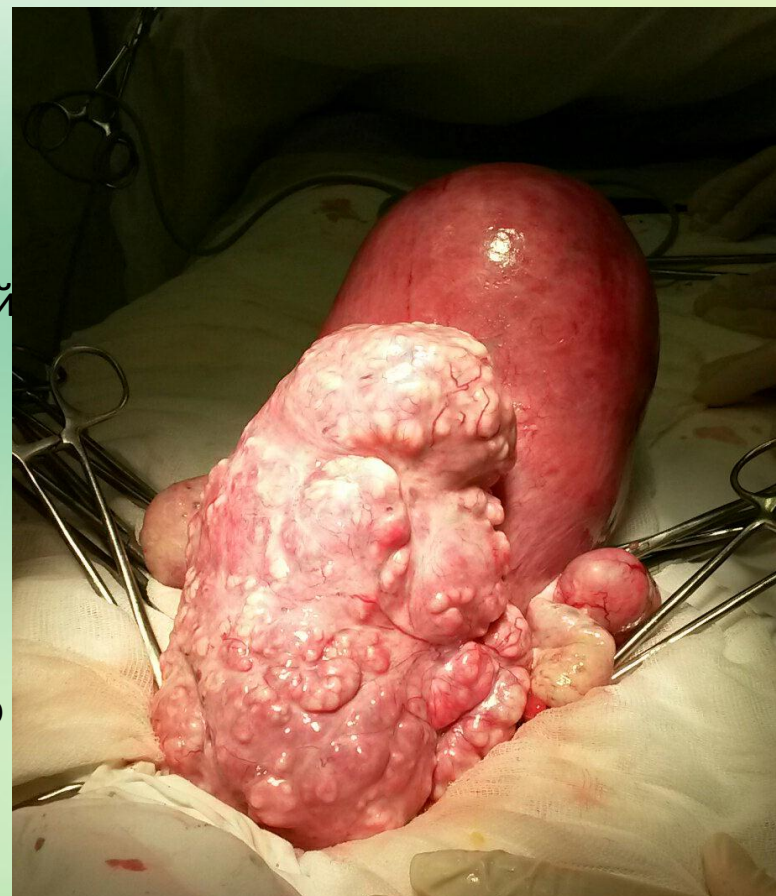


## «Маточный» фактор в генезе невынашивания беременности

- ✓ Пороки развития матки
  - ✓ аплазия, агенезия матки
  - ✓ различные формы удвоения тела матки
  - ✓ неполная/полная перегородка и т.д.
- ✓ Объемные образования матки
  - ✓ **миоматозные узлы различной локализации и размеров**
  - ✓ диффузно-узловая форма аденомиоза
- ✓ Патология эндометрия
  - ✓ полипы эндометрия
  - ✓ внутриматочные синехии
  - ✓ **хронический эндометрит**
  - ✓ функциональная «незрелость» эндометрия
- ✓ **Нарушения гемодинамики матки**

# Миома матки – фактор риска НБ

- Частота миомы матки в репродуктивном возрасте 20- 40% (Duhan N., 2011, Donnez J., 2012).
- Занимает 2 место в структуре гинекологической патологии (Краснопольский В.И., 2010).
- Средний возраст женщины при выявлении миомы матки составляет 32,8 года.
- У молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, бесплодием, невынашиванием беременности необходимо органосохраняющее лечение (удалить очаг – восстановить генеративную функцию).



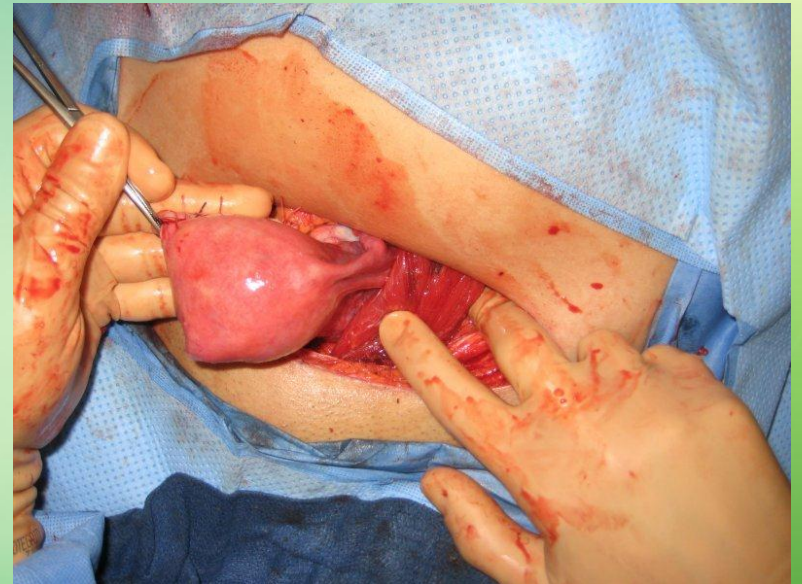
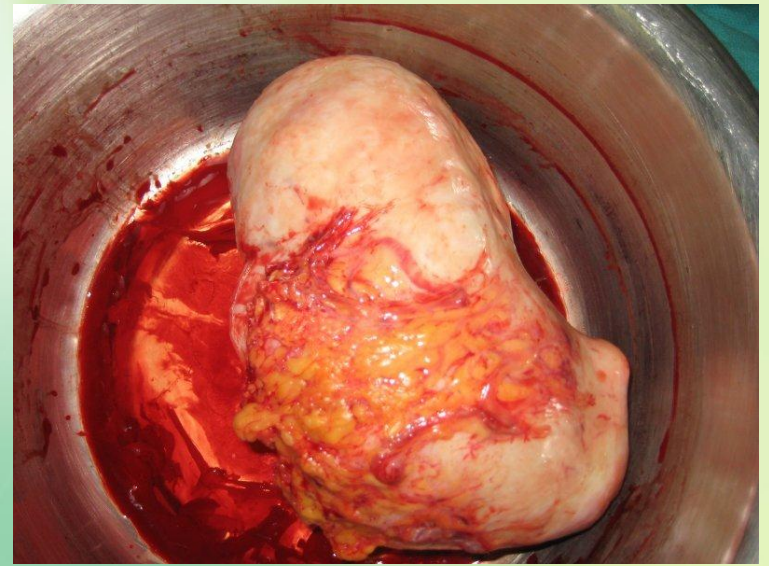
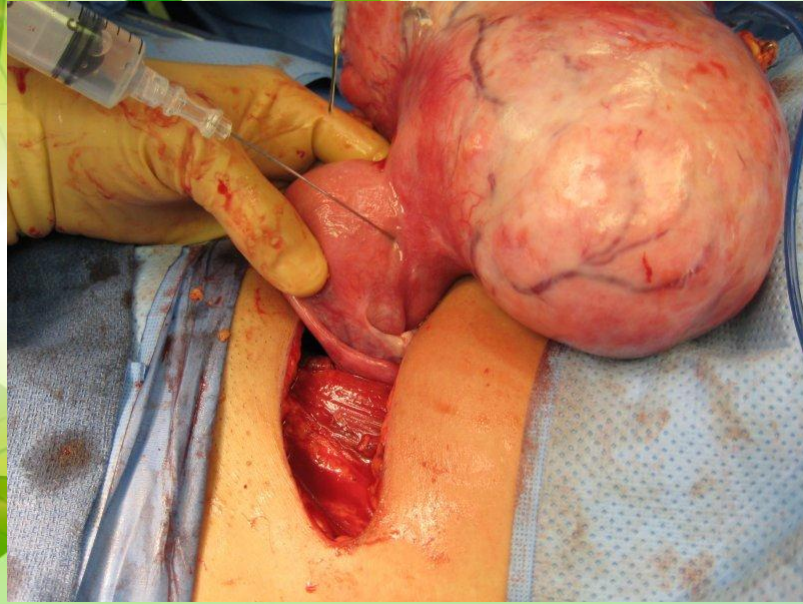
# Влияние беременности на рост миомы

- Увеличение узлов (особенно больших более 5,0 см) за счет гипертрофии и отека.
- Уменьшение узлов за счет дегенеративных изменений и ишемии.
- Осложненное течение миомы при беременности 10%, осложнения беременности при миоме – 70% (ПРПО, высокий уровень КС, послеродовой эндометрит).



## Методы терапии пациенток с ПНБ в зависимости от этиологии (Management of High Risk Pregnancy)

Нарушения	Методы терапии
Генетические сбалансированные транслокации	Генетическое консультирование ЭКО с преимплантационной диагностикой Донация яйцеклетки или сперматозоида
Анатомические	Гистерорезектоскопия – удаление в/м перегородки, синехий, субмукозной миомы. Миомэктомия при размерах интерстициальных и субсерозных узлов 5 см и более.
Эндокринные ПКЯ Гипотиреоз НЛФ Диабет	Метформин L-тироксин Производные прогестерона Компенсация диабета, при необходимости инсулин
Инфекционные	Антибактериальная терапия эндометрита, специфических инфекций
Аутоиммунные АФС	Низкие дозы аспирина и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при отсутствии системного заболевания соединительной ткани и тромбоза в анамнезе
Тромбофилии, не ассоциированные с АФС	Сочетание нескольких полиморфизмов высокого риска – НМГ в терапевтических дозах, изолированный полиморфизм высокого риска без тромбозов в анамнезе – НМГ в профилактических дозах. Гипергомоцистеинемия – фолиевая кислота+витамин В6+витамин В12. При резистентности к витаминотерапии – НМГ в профилактических дозах.



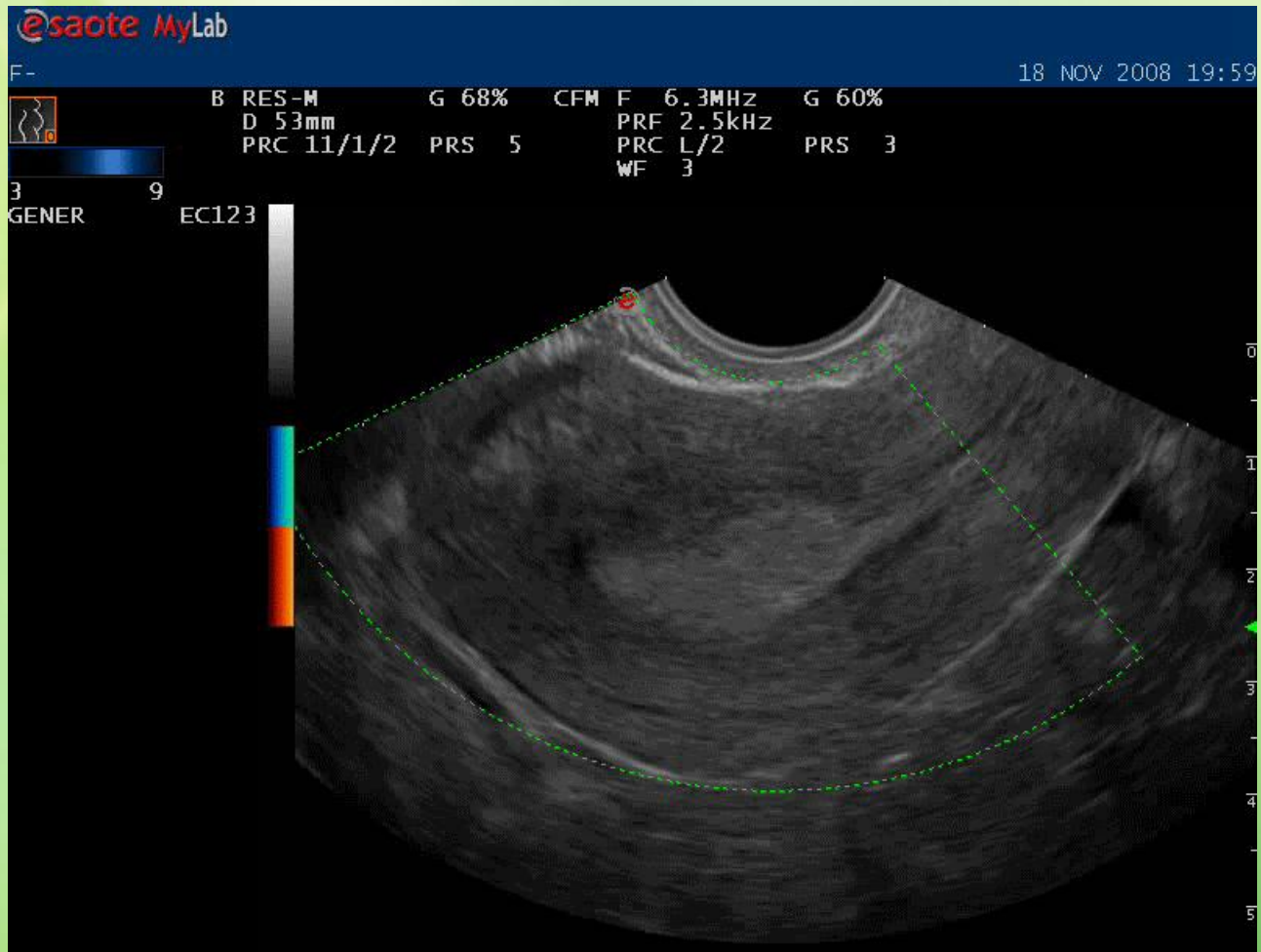
# Показания к проведению исследования гемодинамики матки

- Привычное невынашивание беременности
- Идиопатическая форма бесплодия
- Тромбофилические состояния, наличие мутаций генов тромбофилии, хронический ДВС и иные формы нарушений гемостаза
- Подготовка пациенток к проведению программы ЭКО
- Оценка эффективности проведенных физиотерапевтических мероприятий при подготовке к самостоятельной или индуцированной беременности
- Оценка фертильных возможностей матки у пациенток, желающих пройти полное обследование перед запланированной беременностью

Допплерометрия проводится на 19-22 день цикла, нецелесообразно в ановуляторных циклах, при приеме КОК, на фоне воспалительных процессов, аденомиоза и крупных узлов

**Белоусов Д.М.** Прогностические критерии успешной имплантации по данным функциональных методов исследования, 2015, Москва

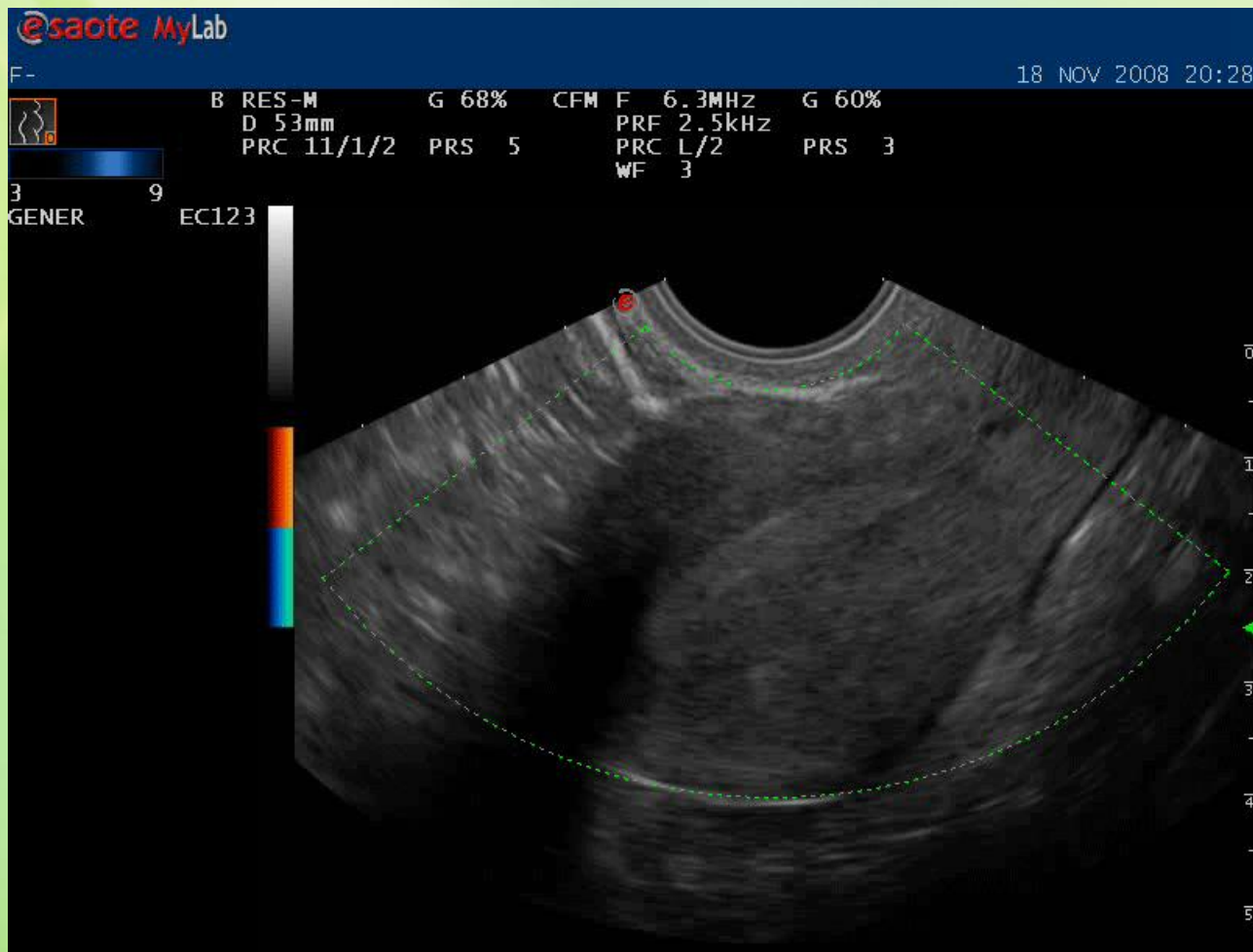
# Обеднение сосудистого рисунка матки на фоне «адекватного» эндометрия



Белосов Д.М.



# Обеднение сосудистого рисунка матки на фоне «тонкого» эндометрия

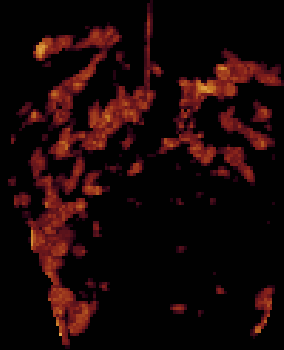
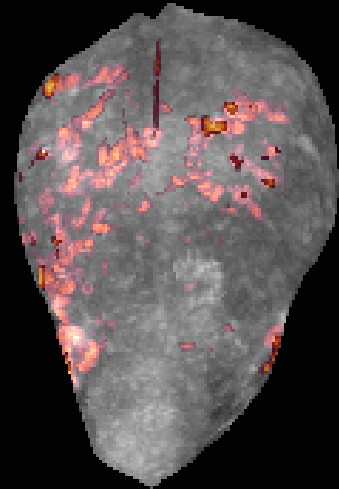


Белоусов Д.М.

# Гемодинамика матки в процессе прегравидарной подготовки

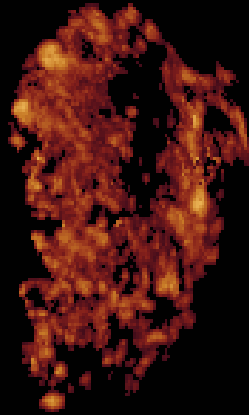
VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)

3D-CFM



**До лечения**

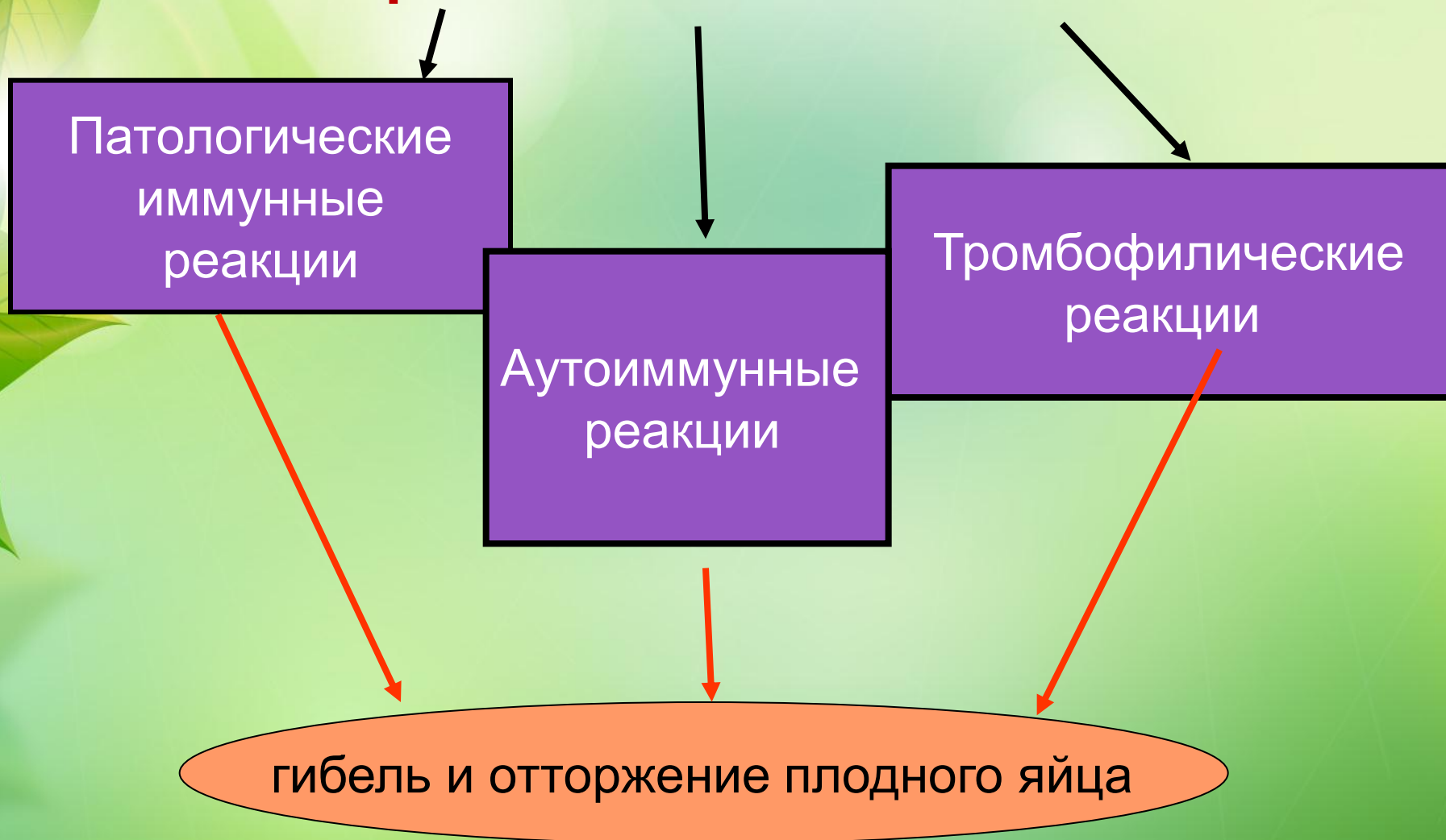
Гиповаскуляризация задней стенки матки, нарушение гемодинамики в сосудах малого калибра



**После лечения**

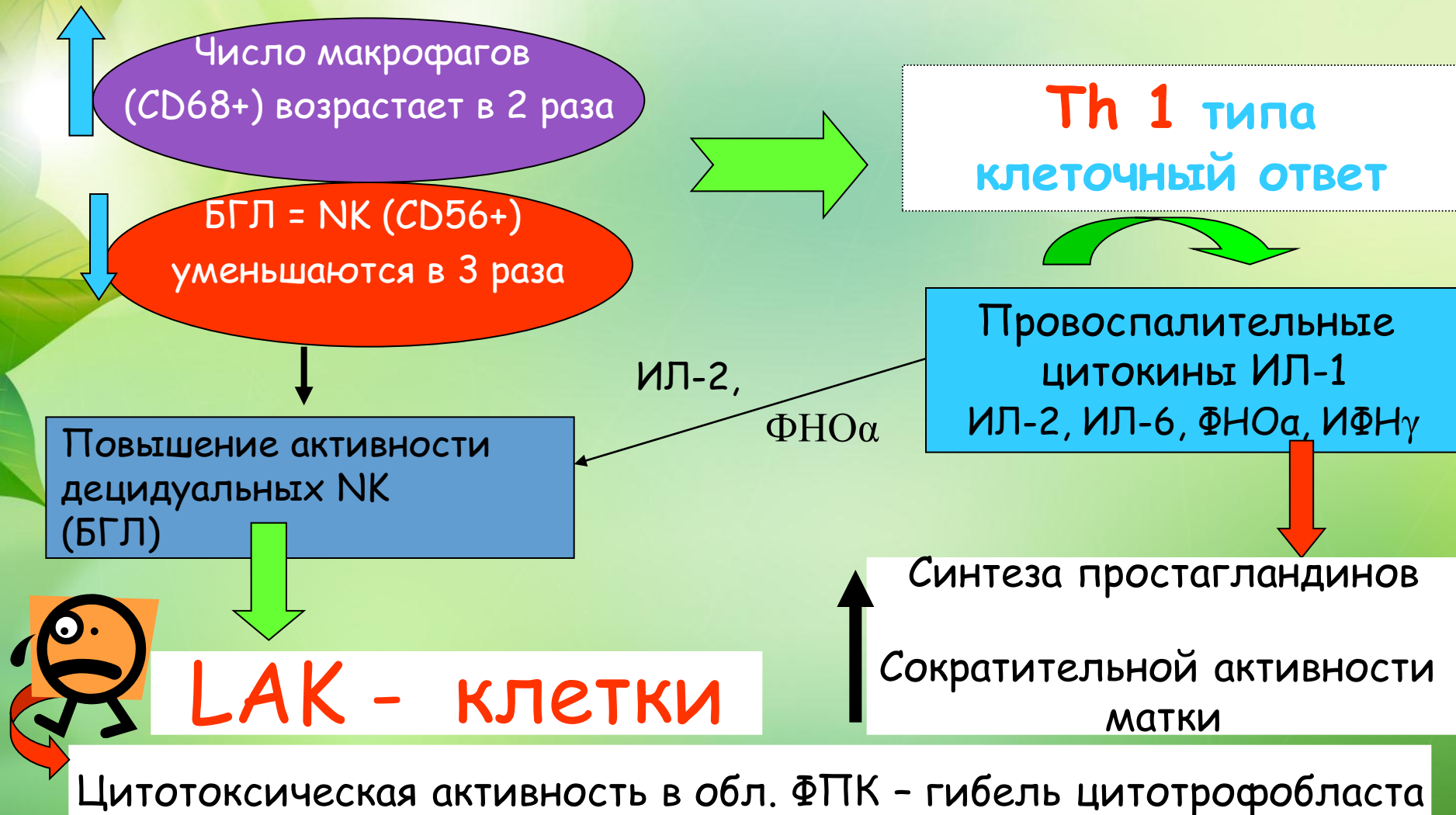
Обогащение сосудистого рисунка, нормализация показателей гемодинамики в сосудах малого калибра

# Триггерная роль хронических инфекций при невынашивании беременности



# При наличии инфекционных агентов в децидуальной ткани

(А.В. Мещерякова, 2001г.)



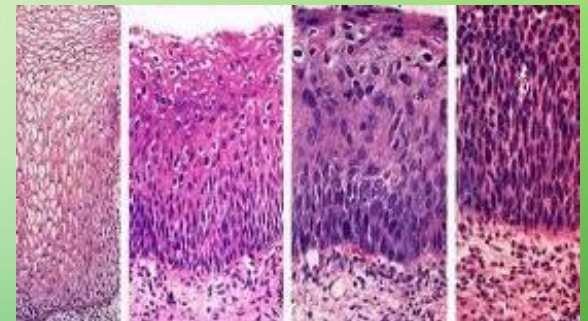


# Инфекции и эндокринный фактор невынашивания беременности

- На фоне хронического эндометрита нарушается рецепция половых гормонов, что приводит к недостаточности лютеиновой фазы при нормальном уровне стероидных гормонов (В.М. Сидельникова, 2002г.).

# Диагностика хронического эндометрита

- Гистологическое исследование эндометрия (морфологические признаки воспаления), иммуногистохимическое исследование (иммунные и биохимические маркеры: CD138, CD56+, гликоделин, PR, ER);
- Микробиологическое исследование соскоба;
- При отсутствии инфекционных агентов – аутоиммунный эндометрит.





# Лечения хронического эндометрита около 3 месяцев

- Антибиотики широкого спектра действия в дни менструации 1-2 цикла совместно с ферментными препаратами (дистрептаза 18 свечей по схеме 3:3:3);
- Физиотерапевтическое лечение: лазеро-магнитотерапия, внутритканевой электрофорез (противовоспалительный эффект), бальнеолечение.
- Метаболическая терапия, иммуномодулирующая, улучшение кровотока в малом тазу, венотоники (флебодиа по 600 мг 2 раза в день до исчезновения боли, затем по 1 таблетке длительно 3-6 мес) (УЗИ мониторинг состояния эндометрия);
- Гормональная терапия: дидрогестерон 20 -30 мг в сутки с 16 по 25 день цикла или микронизированный прогестерон 200 мг/сут (полноценное отторжение эндометрия).
- При аутоиммунном эндометрите – ингибиторы простагландинов – НПВС, восстановление рецептивности эндометрия (эстроген-гестагенные препараты: фемостон 2/10 или трансдермальные формы эстрогенов 1-4 мг/сут весь цикл и на 14 дней с 14-16 дня цикла – препараты прогестерона).

# Антибактериальная терапия хронического эндометрита

- Грамм (-): ципрофлоксацин 500 мг x 2 раза 10 дней
  - Грамм (+): амоксициллина клавулат 1,0 x 2 раза 8 дней
  - Микопlasма, уреapлазма, хламидия: джозамицин 1,0 x 2 раза 12 дней или доксициклин 0,1 x 2 раза в день 14 дней.
- 
- Если посев отрицательный:
  - Цефтриаксон 0,5 однократно в/м
  - Доксициклин 0,1 x 2 раза в день 14 дней
  - Метронидазол 0,5 x 2 раза 14 дней



# Спорадическое невынашивание беременности – это проблема или случайность?

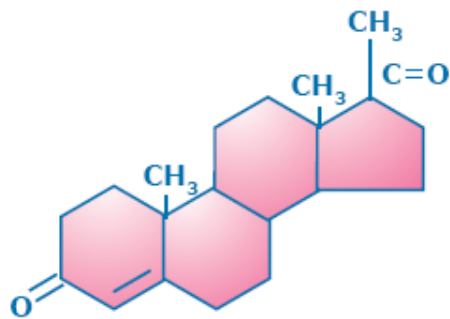


- Спорадическое прерывание беременности не рассматривается как результат действия какого-либо патогенного фактора, не требует проведения углубленных обследований.
- ***НО!!!! ЛЮБОЕ ПНБ когда-то началось со спорадического НБ.***
- При наличии явной возможной причины невынашивания беременности (нарушения менструальной функции, эндокринопатии, инфекционные и дисбиотические заболевания урогенитального тракта) необходимо уже после первой потери ***обследовать пациентку и готовить к следующей беременности+ ведение наступившей беременности***

# Эффективность каких методов лечения при ПНБ доказана?

- Устранение анатомических факторов - удаление внутриматочной перегородки, синехий, субмукозных узлов миомы вне беременности
- Аспирин и низкомолекулярные гепарины при антифосфолипидном синдроме
- **Гестагены при привычном выкидыше на ранних сроках**
- Компенсация сахарного диабета и гипотиреоза
- Лечение абсолютных патогенов (хламидий, гонококковой инфекции, стрептококка группы В), бактериального вагиноза во время беременности

Н.К. Тетруашвили, 2015

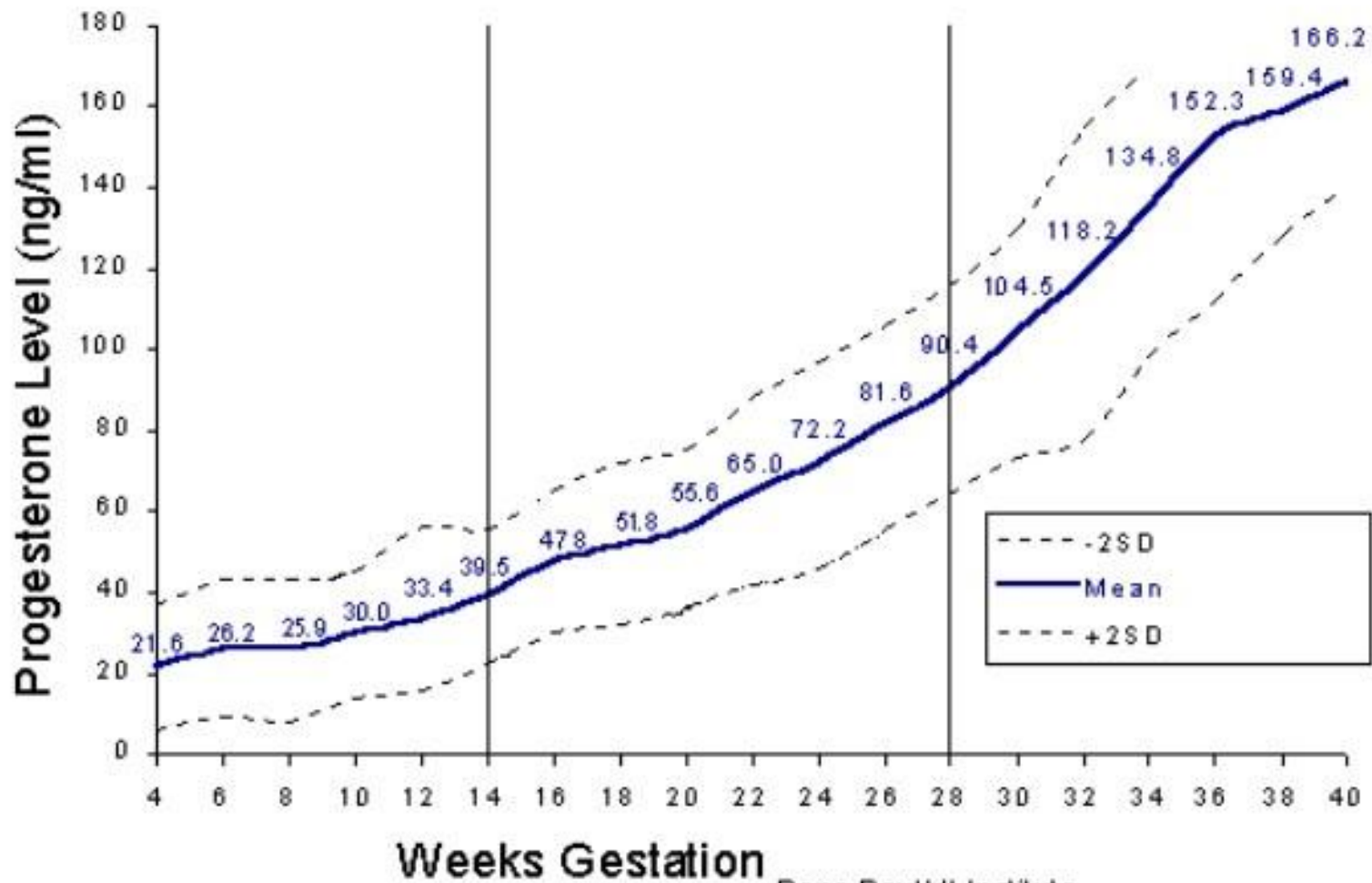


Прогестерон

## Роль прогестерона при беременности

- Иммуносупрессия посредством прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и переключения на Th2 путь;
- Рецептивность эндометрия (гестагенный эффект);
- Седативный и нейропротекторный эффект;
- Антиальдостероновый (противоотечный) эффект;
- Токолитический эффект;
- Правильное развитие мозга плода (физиологический контроль уровня андрогенов)

# Progesterone Levels in Pregnancy



Pope Paul VI Institute

$1 \text{ ng/ml} \times 3,18 = 1 \text{ нмоль/л}$ . Например:  $22,4 \text{ ng/ml} * 3,18 = 71,23 \text{ нмоль/л}$ .

**Применение микронизированного прогестерона и ретропрогестерона при угрозе аборта или для предупреждения ПНБ**

**в I-II триместрах беременности  
Дюфастон по 10 мг 2 раза в день до 20 недель или микронизированный прогестерон 100-200 до 400 мг (Сустен, Утрожестан) в сутки вагинально в 2 приема (утром и вечером)**



# Преждевременные роды: актуальность проблемы

- **Перинатальная смертность – 50-70% случаев**
- **Неонатальная смертность – почти 50% всех случаев в мире**
- **Младенческая смертность -**
  - **20% всех недоношенных детей умирают в 1-й год жизни**
  - **более 50% случаев - при преждевременных родах до 32 нед (2% всех родов)**

Ежегодно около 15 миллионов детей рождаются недоношенными (каждый 10-й ребенок)

- **7-12 % всех родов в развитых странах**



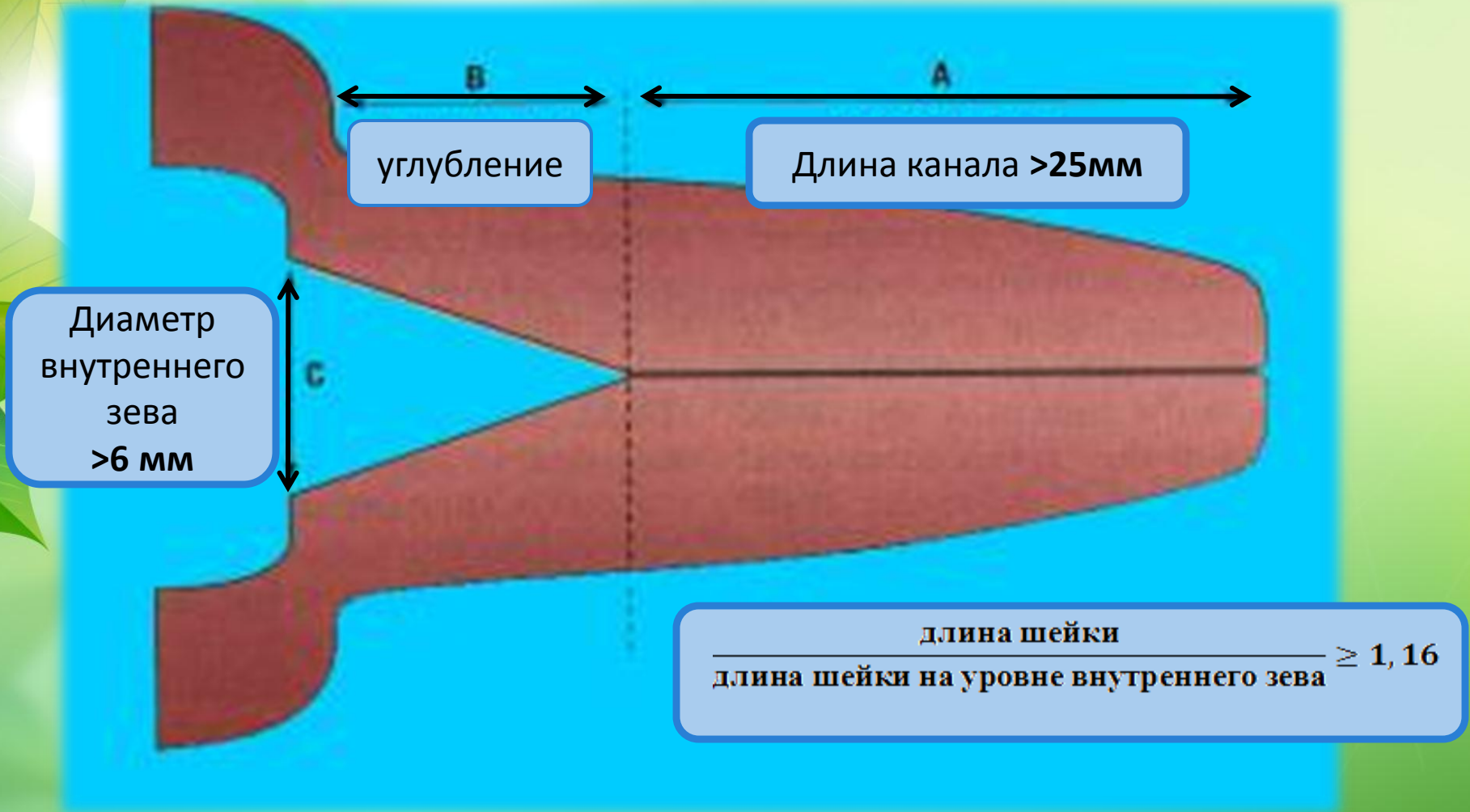
Огромные экономические затраты на выхаживание недоношенных

## **Предотвращение преждевременных родов**

Согласно международным рекомендациям,  
ПР наиболее вероятны при:

- Наличию ПР в анамнезе
- Длине шейки матки менее 25 мм по данным трансвагинального УЗИ
- Положительном тесте на фетальный фибронектин - очень дорого (**плацентарный альфа микроглобулин 1 – есть у нас**)

# УЗИ диагностика ИЦН



углубление

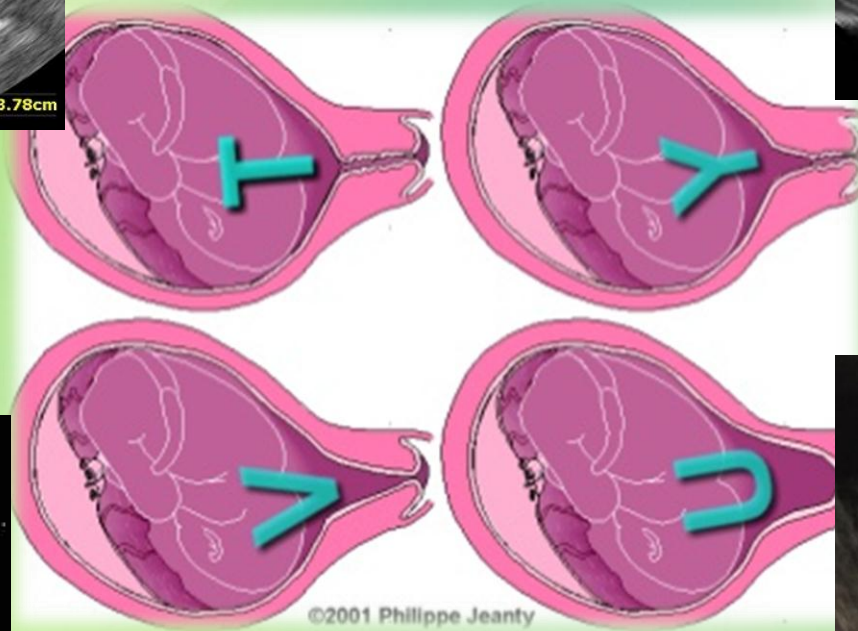
Длина канала >25мм

Диаметр  
внутреннего  
зева  
>6 мм

длина шейки  
длина шейки на уровне внутреннего зева  $\geq 1,16$



# Ультразвуковая классификация ИЦН

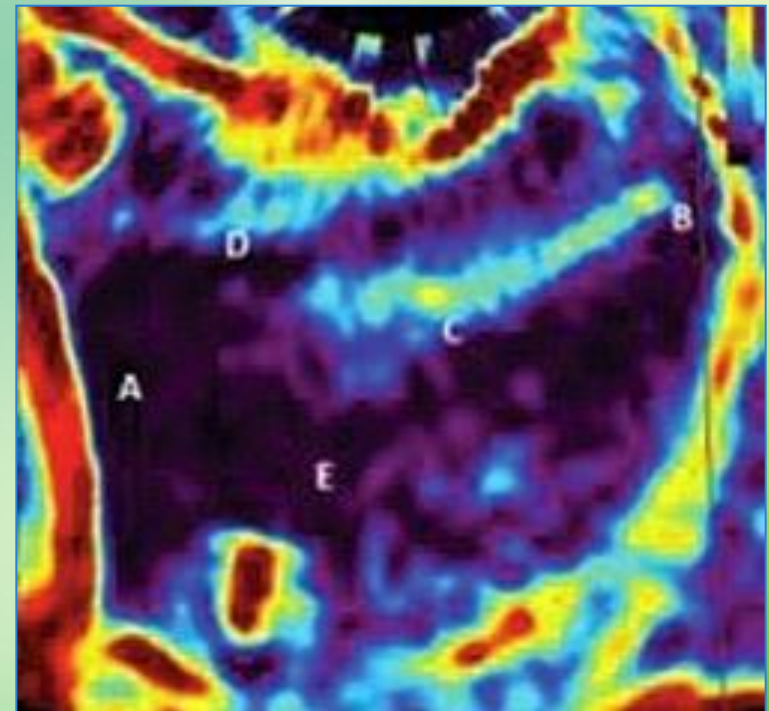


# Эластография

**Cervical Elastography Index (CEI)** для оценки шейки матки с помощью технологии ЭластоСкан (Фреунд М.С. с соавторами 2011г.)

- **фиолетовый цвет** - 0 баллов(плотные структуры)
- **голубой** – 1 балл,
- **зеленый** – 2 балла,
- **желтый** – 3 балла,
- **красный** – 4 балла, (мягкие структуры)

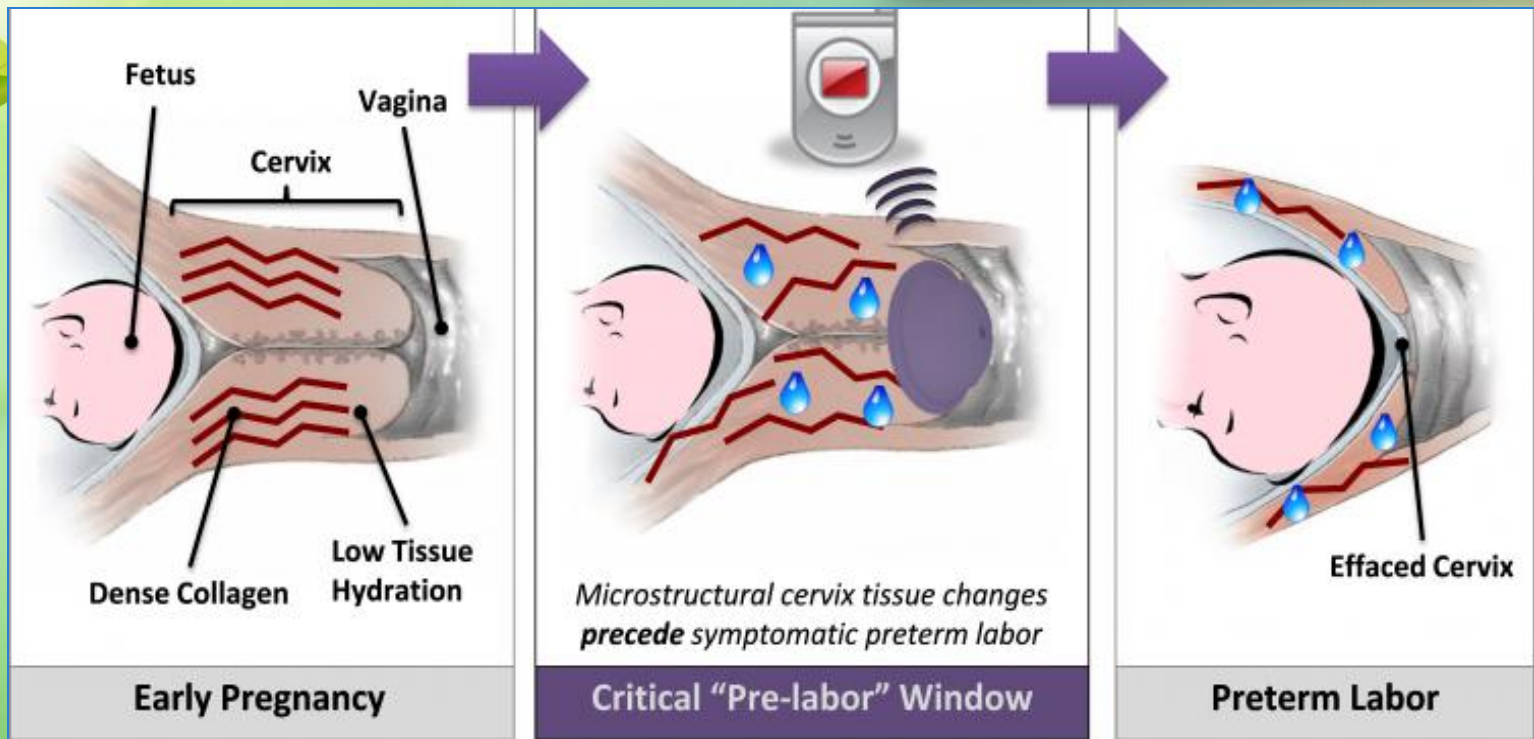
Внутренний зев (**A**),  
Наружный зев (**B**)  
Цервикальный канал шейки матки (**C**)  
Передняя губа (**D**),  
Задняя губа (**E**),



Quantitative Elastography of the Cervix for Predicting Labor Induction Success / Fruscalzo A [et al.] // Ultraschall Med. – 2015. – Vol. 36. № 1. – P. 65-73.

# SMART Diaphragm

Позволяет раньше других методов объективно оценить стадию размягчения шейки матки



# Синдром «короткой» шейки матки

- Ультразвуковой критерий, при котором длина сомкнутой части шейки матки составляет  $\leq 25\text{мм}$

ПРИЧИНА

Анатомические особенности шейки матки, состояние после эксцизии

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)

Угрожающие преждевременные роды (УПР)

В динамике беременности

Отсутствуют боль, кровянистые выделения. Шейка матки короткая плотная. В динамике укорочение не прогрессирует

Отсутствуют боль, кровянистые выделения. Шейка матки короткая, м.б. размягчена, внутренний зев приоткрыт вплоть до пролабирования плодных оболочек. В динамике укорочение прогрессирует

Клиника: боль, кровянистые выделения. Шейка матки короткая размягчена. В динамике прогрессирует укорочение и раскрытие

# Биохимические маркеры УПР

Biomarker Test	Delivery Within 7 days		Delivery Within 14 days	
	PPV	NPV	PPV	NPV
<b>PAMG-1</b>	78.3% <sup>8</sup> (56.3-92.5%)*	97.4% <sup>8</sup> (91.0 - 99.7%)*	87.0% <sup>8</sup> (66.4 - 97.2%)*	93.6% <sup>8</sup> (85.7 - 97.9%)*

\*95% confidence intervals (CI) computed via the Clopper-Pearson procedure

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; PAMG-1: Placental alpha-microglobulin-1

Biomarker Test	Delivery Within 7 days		Delivery Within 14 days	
	PPV	NPV	PPV	NPV
<b>ffn</b>	9.1% <sup>9</sup> , 32% <sup>10</sup>	97.6% <sup>9</sup> , 89% <sup>10</sup>	39% <sup>10</sup>	89% <sup>10</sup>
<b>phIGFBP-1</b>	10.8% <sup>9</sup> , 39% <sup>10</sup>	97.7% <sup>9</sup> , 92% <sup>10</sup>	46% <sup>10</sup>	92% <sup>10</sup>

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; ffn: Fetal fibronectin; phIGFBP-1: Phosphorylated insulin like growth factor binding protein 1

**FIGURA 1: PROCEDURA DE TEST**

**1** Colectați o probă din canalul vaginal cu bețisorul steril (nu necesită examen cu valve)



00:00:30

**2** Amestecați cu bețisorul în eprubeta cu lichid. Aruncați batisorul.



00:00:30

**3** Introduceți banda de test în eprubeta și scoateți banda atunci când observați 2 linii sau după exact trecerea a 5 minute.




00:05:00

**4** Scoateți testul din eprubetă. Observați și notați rezultatul.



(Pentru instrucțiuni complete de utilizare, vă rugăm să consultați prospectul.)



# Международные рекомендации

**Что демонстрирует эффективность в предотвращении самопроизвольных ПР?**

**У женщин с длиной шейки матки 10 мм - 25 мм**

- Зашивание шейки матки при предыдущих потерях беременности (хирургический серкляж) до 24 недель (с 14-16 недель).
- Постановка пессария (акушерского РАЗГРУЖАЮЩЕГО или цервикального) для отклонения (сакрализации) шейки матки после 24 недель.
- Прогестерон (вагинальный прогестерон гель 90 мг, **микронизированный прогестерон капсулы 200 мг в день**) позволяет снизить частоту самопроизвольных ПР до 33 недель на 45%

## Начинающиеся ПР (до 3 см раскрытия)

- Токолиз в течение 48-72 часов (атозибан, гинипрал, сульфат магния, нифедипин, индометацин)
- Кортикостероиды для профилактики РДС у плода в сроке 26-35,6 недель (24 мг на курс);
- Спазмолитики,
- Антибиотики при ПР на сроках 154-196 дней.
- Средства, улучшающие кровоток в тканях .

Техника бережного извлечения плода в целом плодном пузыре (единым фето-плацентарным комплексом –при весе плода менее 1500г и других показаниях)

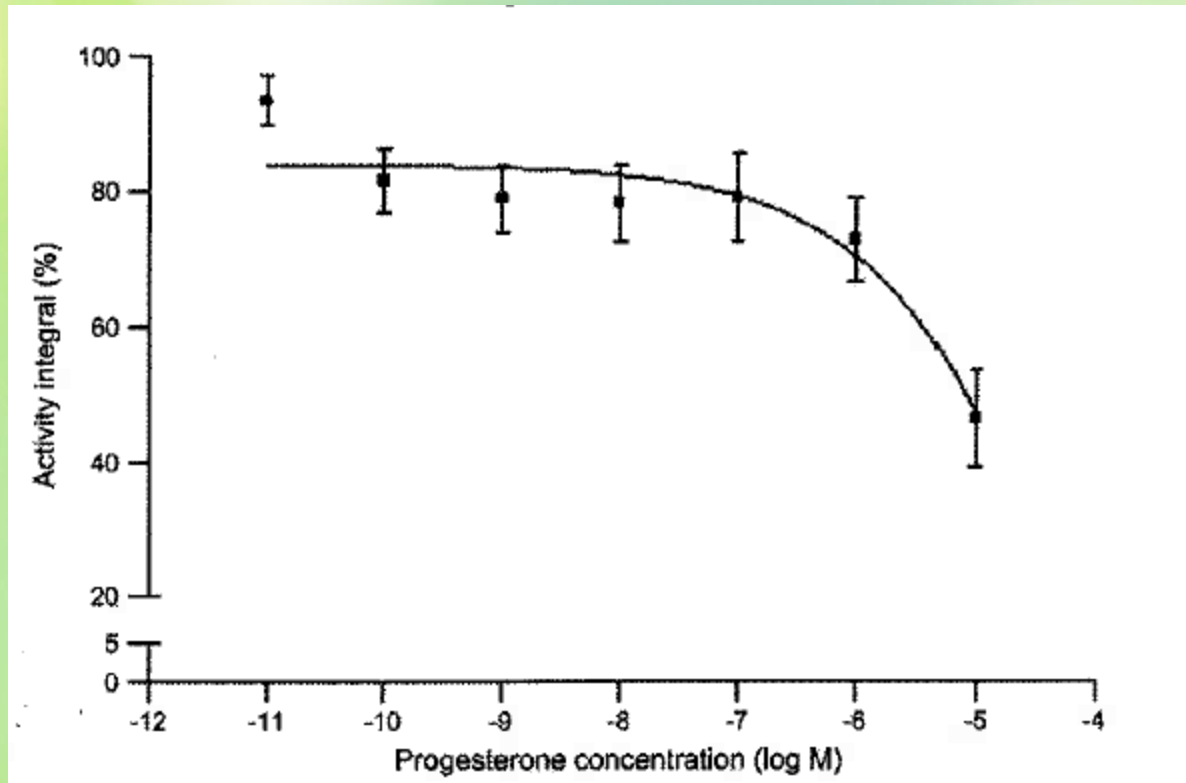




# Ведение ПР через естественные родовые пути – профилактика травматизма новорожденного

- I период родов - профилактика бурной родовой деятельности (спазмолитики,  $\beta$ -адреномиметики);
- эпидуральная анестезия;
- сохранение целостности плодного пузыря (в нем рождение);
- II период - без защиты промежности, с пудендальной, паравагинальной анестезией, эпизиотомией;
- бережное выведение головки и туловища плода.

# Совокупные эффекты прогестерона на окситоцин-индуцированные сокращения на гистерограмме



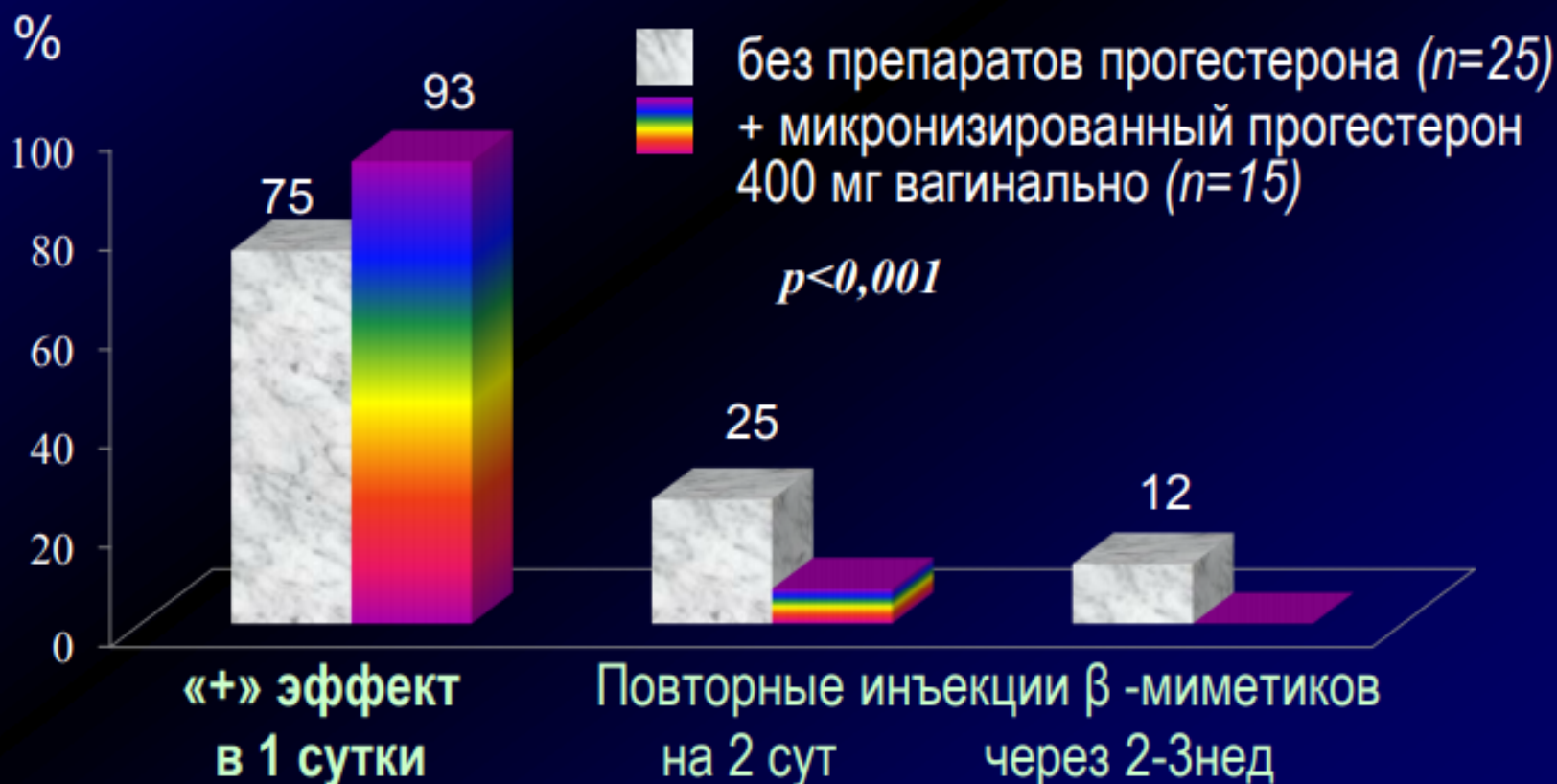
Chanrachakul et al. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 458-63

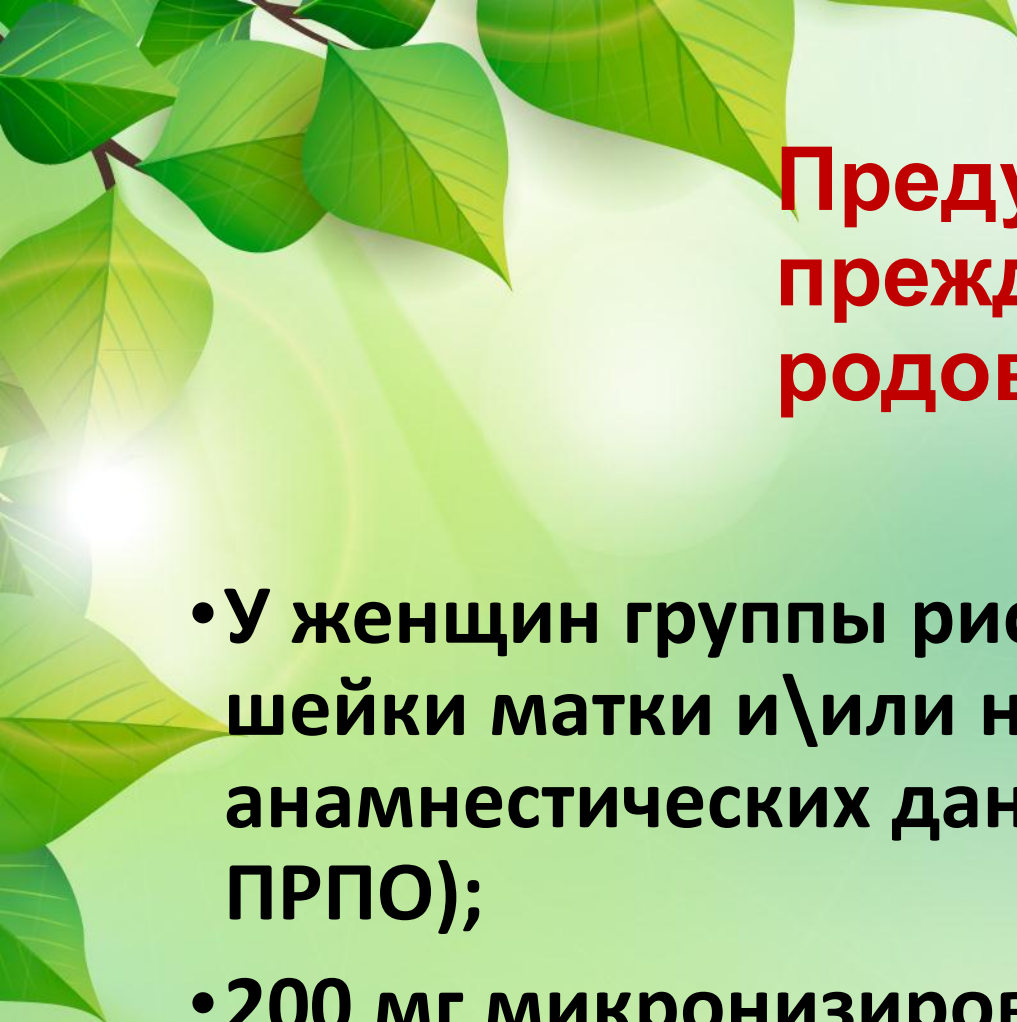
- Прогестерон усиливает эффекты токолитиков

Chanrachakul et al. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:350-359

## Эффективность терапии угрозы преждевременных родов $\beta$ -миметиками

Пустотина ОА Эффект фарм тер акуш и гин. 2006,1:16-17





## **Предупреждение преждевременных родов**

- У женщин группы риска (с укорочением шейки матки и\или наличием анамнестических данных по ПР или ПРПО);
- 200 мг микронизированного прогестерона перед сном вагинально с 22 до 34 недель беременности (или по 100 мг 2 раза в день).

A cluster of vibrant green leaves is positioned in the upper-left corner of the slide. The leaves are detailed with visible veins and are set against a soft, out-of-focus background of light green and white bokeh. The overall aesthetic is clean, fresh, and natural.

**Спасибо за внимание**