

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

Р.А. Часнойть
13 декабря 2007 г.
Регистрационный № 082-0906

**МЕТОД РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Гомельский государственный
медицинский университет»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Т.Н. Захаренкова, д-р мед. наук, проф. Е.И.
Барановская, д-р мед. наук С.В. Жаворонок, канд. мед. наук, доц. Е.В.
Воропаев

Минск 2008

Инструкция предназначена для своевременной диагностики и лечения урогенитальной инфекции у женщин с привычным невынашиванием беременности, повышения эффективности прегравидарной подготовки пациенток с инфекцией урогенитального тракта и минимизации риска потери последующей беременности, внутриутробной инфекции.

Инструкция может быть использована в районных, городских, областных и республиканских лечебных учреждениях по родовспоможению, женских консультациях, специализированных клиниках высших медицинских учебных заведений, республиканских научно-практических центрах, научно-исследовательских институтах.

Область применения: акушерство и гинекология, инфекционные болезни, дерматовенерология, клиническая лабораторная диагностика.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Типовая серологическая лаборатория для иммуноферментного анализа (ИФА).

1.1. Реактивы:

- тест-системы иммуноферментные для выявления специфических иммуноглобулинов класса M, G, A против возбудителей;
- тест-системы иммуноферментные для выявления антигенов микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis*, вирус простого герпеса).

2. Оборудование и реактивы для метода иммунофлюоресценции (МИФ).

2.1. Оборудование:

- микроскоп люминесцентный с системой фильтров для ФИТЦ (возбуждающий свет с длиной волны 490 нм и эмиссией 520 нм).

2.2. Реактивы:

- антитела диагностические для выявления антигенов микроорганизмов методом реакции непрямой иммунофлюоресценции, сухие.

3. Типовая ПЦР-лаборатория для метода полимеразной цепной реакции.

3.1. Реактивы:

- тест-системы для выделения ДНК;
- тест-системы для детекции ДНК.

4. Антибиотики группы тетрациклина, макролиды, фторхинолоны.

5. Противогрибковые препараты.

6. Циклоферон, виферон, полиоксидоний, иммуноглобулины.

7. Витамины, антиоксиданты (фолиевая кислота, ретинол, кислота аскорбиновая, токоферола ацетат).

8. Ферменты (вобэнзим, флогензим).

9. Гепатопротекторы.

10. Фитоадаптогены.

11. Пробиотики.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Женщины группы резерва родов после потери беременности (спонтанный выкидыш, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды).
2. Родильницы после преждевременных родов.
3. Женщины с отягощенным акушерским анамнезом (преждевременные роды, спонтанные выкидыши, перинатальная гибель плода).
4. Женщины группы резерва родов, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями половых путей.
5. Женщины группы резерва родов, если у полового партнера или у членов семьи обнаружена инфекция, передаваемая половым путем.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказаний для использования описываемых методов исследования не установлено.

Противопоказаниями для применения описываемых методов лечения являются указанные противопоказания относительно каждого из медикаментов, индивидуальная непереносимость лекарственных средств.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Комплекс реабилитационных мероприятий после потери беременности включает четыре этапа.

Мероприятия I этапа проводятся в гинекологических отделениях ЦРБ, городской, областной больниц. В экстренном порядке госпитализируются пациентки с прерыванием беременности (самопроизвольный аборт, привычный самопроизвольный аборт). Планово госпитализируются пациентки с несостоявшимся выкидышем и гибелью эмбриона/плода, подтвержденной при динамическом УЗИ (неразвивающаяся беременность).

Обследование

Обязательное:

1. Анамнез.
2. Термометрия.
3. Общее физикальное обследование.
4. Исследование при помощи гинекологических зеркал.
5. Бимануальное гинекологическое исследование.
6. Бактериоскопическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища.
7. Бактериологическое исследование материала из цервикального канала, заднего свода влагалища и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.
8. Группа крови, резус-фактор, RW, ВИЧ.
9. Коагулограмма.

10. Морфологическое исследование материала, полученного при выскабливании слизистой оболочки полости матки с определением степени развития ворсин хориона (соответствие сроку беременности), воспалительных изменений (характер, выраженность), наличие признаков специфической инфекции (ЦМВ, герпес, кандидоз).

Дополнительное:

1. УЗИ органов малого таза.
2. Биохимический анализ крови (билирубин, мочевины, общий белок, СРБ, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза).
3. Глюкоза крови.
4. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
5. ЭКГ.
6. Морфологическое исследование соскоба из полости матки с применением специальных методик окрашивания на инфекционные агенты и методов детекции антигенов и ДНК инфекционных агентов (ПИФ, ПЦР), применение цитогенетического метода исследования кариотипа абортуса.

Лечение

1. Бережное выскабливание полости матки (при самопроизвольном спорадическом или привычном аборте в стадии «аборт в ходу», неполный аборт, при неразвивающейся беременности).
 2. Антибактериальная терапия: полусинтетические ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин, метронидазол. После результата бактериологического исследования коррекция терапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов.
 3. Антимикотические препараты (флуконазол).
 4. Окситоцин.
 5. Поливитамины.
 6. Седативные препараты (экстракт валерианы, пустырника, диазепам).
 7. Физиотерапевтическое лечение (ультразвук на низ живота, электрофорез с медью, лазеромагнитотерапия).
 8. Препараты железа.
- Средняя длительность лечения 7-10 дней.

Мероприятия II этапа проводятся с целью установления и устранения причины преждевременного прерывания настоящей беременности. Все пациентки с невынашиванием беременности подлежат диспансеризации в женской консультации или специализированном кабинете консультации «Брак и семья».

Общее обследование

1. Анамнез.
2. Общий осмотр с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), гирсутного числа.
3. Обследование молочных желез.

4. Исследование при помощи гинекологических зеркал.
5. Кольпоскопия.
6. Бимануальное гинекологическое исследование.
7. Цитологическое исследование вагинальных мазков (с подсчетом КПИ).
8. Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.
9. Общий анализ мочи.
10. Биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин, мочевины, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ).
11. Гемостазиограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ, Д-димеры).
12. УЗИ органов малого таза.
13. Исследование особенностей менструальной функции по тестам функциональной диагностики.
14. Консультация терапевта, эндокринолога, психотерапевта.
15. Медико-генетическое консультирование при ПНБ, неразвивающейся беременности.
16. Иммунологическое исследование (иммунограмма, по возможности: цитокиновый и интерфероновый статус).
17. Обследование на антитела к фосфолипидам, исследование уровня гормонов в периферической крови, гистерография, гистероскопия и гистологическое исследование эндометрия, спермограмма.

Скрининг на специфические инфекционные заболевания

1. Анализ крови на RW, ИФА-сифилис.
2. Анализ крови на ВИЧ.
3. Бактериоскопическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища.
4. Бактериологическое исследование материала из цервикального канала, заднего свода влагалища и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.
5. Посев соскоба цервикального канала на специальные питательные среды для выявления *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, (культуральный метод).
6. Посев соскоба цервикального канала на питательную среду Сабуро для выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* (культуральный метод).
7. Анализ крови на антитела IgM, IgG против *Chlamydia trachomatis*.
8. Анализ крови на антитела IgM, IgG против вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов.
9. Анализ крови на антитела IgM, IgG против цитомегаловируса (ЦМВ).

Подтверждение этиологического диагноза

1. Консультирование мужа (партнера) урологом или андрологом.
2. Обследование на бактериальный вагиноз при патологических выделениях из влагалища (рН-метрия отделяемого, аминовый тест, выявление «ключевых» клеток при микроскопии). Для диагноза

бактериального вагиноза необходимо наличие не менее трех признаков из четырех диагностических критериев:

- специфические выделения из половых путей;
- положительный аминовый тест;
- рН вагинального отделяемого выше 4,5;
- обнаружение «ключевых клеток» при микроскопии вагинального отделяемого.

3. Для постановки диагноза хламидиоза использовать не менее двух методов в сочетании:

- ИФА (иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG) + ПИФ (антиген хламидий);
- ИФА (иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG)+ ПЦР (ДНК);
- ПИФ (антиген хламидий) + ПЦР (ДНК).

4. Для диагностики первичного эпизода герпесвирусной инфекции исследуют титр антител IgM и IgG против ВПГ, ЦМВ в двух образцах сыворотки крови, взятых с интервалом 2 недели (метод парных сывороток).

5. При наличии в крови антител IgM против ВПГ, ЦМВ и клиники цервицита, псевдоэрозии шейки матки показано исследование соскоба из цервикального канала методом ПЦР на ДНК ВПГ, ЦМВ, консультация инфекциониста.

6. Для подтверждения мико- или уреоплазмоза исследование соскоба цервикального канала методом ПЦР на ДНК *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. При отсутствии клинических данных, отрицательном результате ПЦР и титре *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* $\leq 10^4$ КОЕ/мл при посеве на питательные среды рекомендовано провести курс иммуномодулирующей терапии и повторить исследование. При отсутствии нарастания титра лечение антибиотиками не проводится.

7. При положительных тестах RW – консультация врача-венеролога.

Принципы терапии ИППП у пациенток с невынашиванием беременности

1. Лечение ИППП необходимо проводить даже при бессимптомном течении инфекции при верификации возбудителя.

2. Обязательное лечение полового партнера у уролога, венеролога.

3. Этиотропное лечение проводится на фоне иммуномодуляторов:

- в зависимости от выделенных микроорганизмов (антибактериальные и/или противовирусные препараты);
- с воздействием на анаэробную микрофлору (метронидазол, тинидазол);
- антимикотическая терапия с использованием системных препаратов (флуконазол).

4. Коррекция иммунного статуса с учетом данных иммунограмм: фитоадаптогены, иммуномодуляторы, препараты интерферонов и их индукторы, иммуноглобулин нормальный человеческий или с повышенным

содержанием антител против отдельных микроорганизмов (ЦМВ, ВПГ, Chlamydia trachomatis), препарат интерлейкина-2. Пациенткам с часто рецидивирующим течением вульвовагинального кандидоза, трихомониаза и бактериального вагиноза показано введение вакцины, обеспечивающей защиту от реинфекции на 2-3 года.

5. Системная энзимотерапия:

- повышает доступ антибиотиков к микроорганизмам;
- способствует расщеплению и удалению ЦИК;
- оказывает воздействие на систему гемостаза, растворяет отложения фибрина в сосудах.

6. Нормализация метаболического гомеостаза: тканевые протекторы, антиоксиданты, средства, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин – уменьшает выработку провоспалительных цитокинов, дипиридамол – повышает неспецифическую противовирусную резистентность).

7. Восстановление микробиоценоза влагалища и кишечника после подтверждения отсутствия кандидозной инфекции (бактериальные препараты: лактобактерин, бифидумбактерин, ацилакт; пробиотики; биосыворотки).

8. Лечение генитальных заболеваний и восстановление менструальной функции с использованием комбинированных эстроген-гестагенных препаратов и производных прогестерона.

9. Применение физиотерапевтических методов лечения повышает эффективность медикаментозной терапии: СМТ-электрофорез цинка или меди (в зависимости от фазы менструального цикла), ультразвук в импульсном режиме, ЭЛОК, аку- и лазеропунктура.

Критерии излеченности – отсутствие патологических изменений при применении следующих методов исследования:

1. Исследование при помощи гинекологических зеркал, бимануальное гинекологическое исследование.

2. Бактериоскопическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища (нормоценоз влагалища).

3. Бактериологическое исследования материала из цервикального канала, заднего свода влагалища и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

4. Цитологическое исследование вагинальных мазков.

5. Кольпоскопия.

6. Общий анализ крови и тромбоциты.

7. Общий анализ мочи.

8. Гемостазиограмма.

9. Показатели иммунитета.

10. Лабораторный контроль излеченности генитального хламидиоза трижды; 1-й не раньше 1 месяца после окончания антибиотикотерапии, 2-й и 3-й с интервалом 1 месяц. Использовать не менее двух методов в сочетании:

- ИФА (иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG) + ПИФ (антиген хламидий);
- ИФА (иммуноглобулины IgA, IgM, IgG) + ПЦР (ДНК);
- ПИФ (антиген хламидий) + ПЦР (ДНК).

Заболевание считают излеченным при отрицательных результатах ПЦР и ПИФ, при отсутствии антител IgA и IgM, снижении титра антител IgG.

11. Лабораторный контроль излеченности мико- или уреоплазмоза через 1 месяц после окончания антибиотикотерапии. Заболевание считают излеченным при отрицательных результатах ПЦР на ДНК *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*.

12. Выздоровление мужа (партнера) и нормальные показатели спермограммы.

Мероприятия III этапа проводятся в плане прегравидарной подготовки при планировании пациенткой последующей беременности, но не ранее чем через 6 месяцев после прерывания беременности.

1. За 3 месяца до планируемой беременности с целью профилактики ВПР назначают: фолиевую кислоту 4 мг в сутки и йодид калия по 200 мкг ежедневно, которые женщина продолжает принимать и при наступлении беременности (фолиевую кислоту до 10-12 недель, йодид калия по показаниям).

2. В комплекс подготовки к беременности пациенткам с хроническим эндометритом назначают дидрогестерон по 10 мг в сутки с 11 по 25 день менструального цикла (3-4 цикла). Дидрогестерон индуцирует выработку прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и способствует снижению продукции провоспалительных цитокинов. При наступлении беременности прием дидрогестерона может быть продлен до 12-20 недель.

Беременность может быть разрешена на фоне мероприятий III этапа, но не ранее чем через 6 месяцев после прерывания беременности и при наличии всех критериев излеченности, отсутствии IgM к ВПГ и ЦМВ и отрицательных результатах ПЦР на ДНК ВПГ и ЦМВ в цервикальном канале.

Мероприятия IV этапа проводятся для сохранения наступившей беременности, профилактики осложнений беременности и родов, перинатальной заболеваемости и смертности.

Все пациентки с преждевременным самопроизвольным прерыванием беременности в анамнезе при постановке на учет по беременности относятся в группу риска по невынашиванию, а при установленной инфекционной природе невынашивания – в группу риска по внутриутробной инфекции. В женской консультации составляется индивидуальный план ведения беременной с определением сроков и методов обследования, сроков плановой госпитализации, лечебно-профилактических мероприятий по сохранению беременности и профилактике внутриутробной инфекции.

Обследованию на ИППП подлежат:

1. Все беременные с невынашиванием в анамнезе, не прошедшие II и III этапы реабилитации.

2. Беременные, прошедшие прегравидарную подготовку, с отягощенным течением настоящей беременности:

- истмико-цервикальная недостаточность;
- перманентная угроза прерывания беременности;
- структурные или функциональные изменения плаценты;
- синдром задержки внутриутробного развития плода;
- многоводие;
- маловодие.

Скрининг инфекционных заболеваний и подтверждение этиологического диагноза проводится по аналогии со II этапом.

При диагностированной ИППП:

1. При первом эпизоде первичной герпесвирусной или цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности необходимо решить вопрос о целесообразности ее пролонгирования. Первый эпизод инфекции диагностируется выявлением сероконверсии при определении антител класса IgM и IgG против ВПГ и ЦМВ в динамике, когда в начале инфекционного процесса специфические антитела IgG отсутствуют, а титр специфических антител IgM нарастает, затем титр антител IgM падает и наблюдается рост титра IgG.

2. Этиотропная терапия:

- при хламидиозе, мико- и уреаплазмозе антибактериальная терапия: эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки 10-14 дней; спирамицин по 3 млн МЕ 3 раза в сутки, курс 10 дней.

- при генитальном герпесе: до 12 недель беременности – повидон йодида 200 мг для местного применения (вагинальные свечи) по 1 свече на ночь 14 дней, после 12 недель – местные аппликации ацикловира. Системная противовирусная терапия (ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки, 10-14 дней) – по жизненным показаниям при прогрессирующих, распространенных, генерализованных формах инфекции.

- антимикотические препараты для местного применения: изоконазол 0,6 г (вагинальные шарики) однократно в задний свод влагалища, натамицин 0,1 г (вагинальные свечи) по 1 свече на ночь 6 дней, миконазол 0,1 г (вагинальные свечи) по 1 свече на ночь 7 дней.

3. Иммунокорректирующая терапия: иммуноглобулин нормальный человеческий по 1,5 мл внутримышечно (или по 25 мл внутривенно) 1 раз в 3-5 дней, на курс 4-5 введений; с III триместра – кипферон 500 000-1 000 000 МЕ (вагинальные и ректальные свечи) по 1 свече 2 раза в сутки 10 дней; виферон (ректальные свечи): с 28 до 34 недель беременности – по 150 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней, с 35 недели – по 500 000 МЕ 2 раза в сутки, 5-10 дней.

4. Восстановление микробиоценоза влагалища, кишечника: лактобактерин, бифидумбактерин, ацилакт (вагинальные свечи – по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней или сухой во флаконах – по 5 доз на прием внутрь 10-20 дней), биосыворотки.

Всем беременным с невынашиванием беременности в анамнезе:

1. Профилактическая госпитализация для обследования и сохраняющей беременность терапии за 1-2 недели до срока прерывания предшествующих беременностей.

2. Контроль активации бактериальной инфекции:

- бактериоскопическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища при каждом посещении;
- бактериологическое исследование материала из цервикального канала, заднего свода влагалища и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам при каждом посещении.

3. При обострении вирусной инфекции: иммуноглобулин нормальный человеческий по 1,5 мл внутримышечно (или по 25 мл внутривенно) через 3-5 дней, 4-5 введений на курс.

4. Оценка клинического течения беременности, состояния шейки матки (коррекция ИЦН).

5. УЗ-исследование при постановке на учет, на 11-12 неделе, а со II триместра УЗИ + доплерометрия на 20-21 неделе, 32-34 неделе, 36-38 неделе и по показаниям.

6. КТГ-контроль сердечной деятельности плода с 26-28 недели.

7. Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ, Д-димеры). Контроль уровня тромбоцитов и гемоглобина при первом обращении, на сроках 20-22 недели, 34-36 недель и при каждой госпитализации. Своевременная коррекция гиперкоагуляции (ацетилсалициловая кислота 80-100 мг/сутки, дипиридамол 75-225 мг/сутки, надропарин кальций по 0,3 мл/сутки, эноксапарин натрий по 0,4 мл/сутки), анемии (препараты железа).

8. Мероприятия по профилактике плацентарной недостаточности проводятся с 10-12 недель беременности у пациенток с клиникой угрожающих самопроизвольного аборта, преждевременных родов:

- средства, улучшающие реологические свойства крови (ацетилсалициловая кислота 80-100 мг/сутки, дипиридамол 75-225 мг/сутки, пентоксифиллин 200-300 мг/сутки);

- стимуляторы биосинтеза белка, средства защиты мембран и увеличения АТФ в клетке (токоферола ацетат 100-150 мг/сутки, актовегин 80-160 мг/сутки, препараты «эссенциальных»);

- спазмолитики (дротаверин 80-120 мг/сутки внутримышечно или внутрь, папаверина гидрохлорид 40-120 мг/сутки внутримышечно или ректально в свечах, гексопреналин по 0,5 мг 2-3 раза в день), магний-пиридоксин по 2 таблетки 2 раза в сутки 10 дней.

- При недостаточности лютеиновой фазы и наступлении беременности на фоне гормональной коррекции продолжается терапия дидрогестероном по 10 мг 2 раза в сутки до 16-20 недель.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. При исследовании специфических антител в сыворотке крови может быть получен отрицательный результат, если кровь взята в короткие сроки после инфицирования до наступления иммунологической реакции в организме.

2. Отрицательный результат определения ДНК или антигена в биоматериале может быть получен при отсутствии клеток эпителия во взятом для исследования материале.

3. Ложноположительный результат при контроле излеченности после антибактериальной терапии может быть получен, если материал из цервикального канала для ПИФ или ПЦР взят в короткие сроки после окончания лечения, когда не завершена полная элиминация микроорганизмов.

4. Ложные результаты исследований могут быть получены при несоблюдении правил и сроков хранения биоматериалов.

5. Безрезультатное лечение специфической урогенитальной инфекции при применении малых неэффективных доз антибиотиков или коротких курсов лечения.

6. Отсутствие лечения или контроля излеченности полового партнера, повторное инфицирование при половых контактах на фоне химиотерапии.

7. Применение антибактериальных препаратов для лечения беременных, не рекомендованных для использования во время беременности.

8. Применение одного и того же антибиотика при реинфекции.