

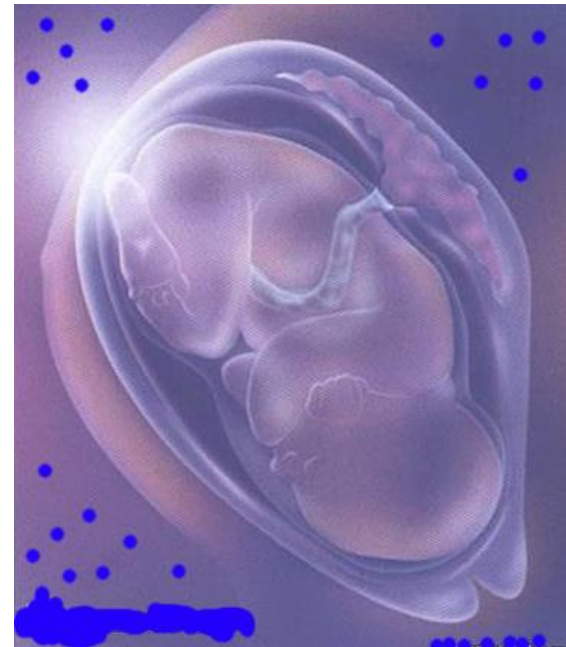
# Невынашивание беременности

Доктор медицинских наук,  
профессор

Рищук

Сергей Владимирович

Сайт <http://рищук.рф> или <http://rishchuk.ru>





**«Пусковые механизмы» невынашивания беременности могут иметь многоликую форму, зависящую от морфофункционального состояния различных систем материнского организма и плодного яйца.**

**Выживание «аллогенного» плода в организме матери обеспечивается комплексом анатомических, гормональных и иммунологических механизмов, большинство из которых действует на уровне маточно-плацентарного барьера.**

# Регламентирующие источники

- ❑ Айламазян, Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник для медицинских вузов. 8-е издание, исправленное и дополненное. – СпецЛит, 2014. – 553 с.
- ❑ Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К.Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
- ❑ **Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»**
- ❑ **Приказ №1687н Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».**
- ❑ Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. – СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – 76 с.
- ❑ Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие / Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова и др.; под ред. Э. К. Айламазяна. - СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009. - 76 с.

Приказ №1687н Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г.

*«О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»*

- ❑ Моментом рождения ребенка является момент отделения плода от организма матери посредством родов.
- ❑ Медицинскими критериями рождения являются:
  - ❖ срок беременности 22 недели и более;
  - ❖ масса тела ребенка при рождении 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах);
  - ❖ длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна).





Приказ №1687н Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г.

*«О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»*

**Живорождением** является момент отделения плода от организма матери посредством родов при **сроке беременности 22 недели и более** при массе тела новорожденного **500 грамм и более** (или менее 500 грамм при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при **длине тела новорожденного 25 см и более** при наличии у новорожденного **признаков живорождения:**

- ❖ дыхание
- ❖ сердцебиение
- ❖ пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры независимо от того, перерезана пуповина и отделилась ли плацента.



Приказ №1687н Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г.

*«О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»*

- ❑ **Массой тела ребенка при рождении** считается результат взвешивания новорожденного, произведенного в течение первого часа его жизни.
- ❑ Измерение **длины тела новорожденного** производится при вытянутом его положении на горизонтальном ростомере от верхушки темени до пяток.
- ❑ **Новорожденные, родившиеся с массой тела:**
  - ❖ **до 2500 грамм** - с низкой массой тела при рождении
  - ❖ **до 1500 грамм** - с очень низкой массой тела при рождении
  - ❖ **до 1000 грамм** - с экстремально низкой массой тела при рождении.

Приказ №1687н Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г.  
«О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»

**□ Мертворождением** является момент отделения плода от организма матери посредством родов при **сроке беременности 22 недели и более** при массе тела новорожденного **500 грамм и более** (или менее 500 грамм при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при **длине тела новорожденного 25 см и более** при **отсутствии у новорожденного признаков живорождения.**



# Невынашивание беременности

**Прерывание беременности на сроках от момента зачатия до 37 нед включительно (до 259 сут от последней менструации).**

**\*\*\***

**Привычный выкидыш** (по ВОЗ) - наличие в анамнезе у женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности на сроке до 22 нед.

**Выделяют:**

- самопроизвольный выкидыш**
- преждевременные роды**



# Классификации невынашивания беременности

## Отечественная:

- ❑ ранние выкидыши (до 12 нед беременности)
- ❑ поздние выкидыши (с 12 до 22 нед беременности),
- ❑ прерывание беременности на сроках с 22 до 28 нед
- ❑ преждевременные роды (с 28 нед до 37 недель вкл.).

## Классификация ВОЗ:

- ❑ самопроизвольные выкидыши (потери беременности в сроки до 22 нед)
- ❑ преждевременные роды (с 22 до 37 нед беременности вкл.) с массой плода от 500 г
  - ❖ очень ранние преждевременные роды: с 22 до 28 нед при массе плода от 500 до 1000 г
  - ❖ ранние преждевременные роды: с 28 до 34 нед при массе плода 1000-1800 г
  - ❖ преждевременные роды: с 34 до 37 нед вкл. и массе плода 1900-2500 гр. и более

# Самопроизвольный аборт

**Самопроизвольный аборт (выкидыш)** — самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока.

**Согласно определению ВОЗ:** самопроизвольный аборт - самопроизвольное изгнание или экстракция эмбриона или плода массой до 500 г, что соответствует сроку гестации менее 22 нед.

**Классификация самопроизвольного аборта по клиническим признакам (с учётом стадийности процесса):**

- ✓ угрожающий
- ✓ начавшийся
- ✓ в ходу
- ✓ полный
- ✓ неполный
  - ❖ **Инфицированный** (на фоне активной инфекции)
  - ❖ **Несостоявшийся** (антенатальная гибель плода)

# **Классификация преждевременных родов по клиническим признакам (с учётом стадийности процесса)**

- ☐ Угрожающие преждевременные роды.**
- ☐ Начинаящиеся преждевременные роды.**
- ☐ Начавшиеся преждевременные роды.**

# Клиническая картина самопроизвольного аборта

**Основные субъективные клинические  
признаки (жалобы):**

- ❖ **задержка менструации**
- ❖ **кровянистые выделения из  
половых путей**
- ❖ **боли внизу живота и пояснице**



# Угрожающий и начавшийся аборт

## ❑ Угрожающий аборт

- ❖ манифестирующие тянущие боли внизу живота и пояснице
- ❖ кровянистые выделения из половых путей отсутствуют
- ❖ тонус матки повышен
- ❖ шейка матки не укорочена
- ❖ внутренний зев закрыт
- ❖ тело матки соответствует сроку беременности
- ❖ по УЗИ регистрируют сердцебиение плода

## ❑ Начавшийся аборт

- ❖ боли более выражены
- ❖ кровянистые выделения из влагалища
- ❖ канал шейки матки приоткрыт

# Аборт в ходу

- регулярные схваткообразные сокращения миометрия
- величина матки меньше, чем при предполагаемом сроке беременности
- в более поздние сроки возможно подтекание околоплодных вод
- внутренний и наружный зев открыт
- определяются элементы плодного яйца в канале шейки матки или влагалище
- кровянистые выделения могут быть различной интенсивности, чаще обильные

# Неполный аборт

**Состояние, сопряженное с задержкой в полости матки элементов плодного яйца.**

## **Клинические признаки:**

- Отсутствие полноценного сокращения матки и смыкания ее полости приводит к продолжающемуся кровотечению, что в некоторых случаях становится причиной большой кровопотери и гиповолемического шока.
- Чаще наблюдают после 12 нед беременности в случае, когда выкидыш начинается с излития околоплодных вод.
- При бимануальном исследовании матка меньше нормы для предполагаемого срока беременности.
- Кровянистые выделения из канала шейки обильные.
- По УЗИ в полости матки определяют остатки плодного яйца, во II триместре - плацентарной ткани.

# Полный аборт

## Полный выход плодного яйца из полости матки.

- Чаще наблюдают в поздние сроки беременности.
- Матка сокращается, кровотечение прекращается.
- Могут быть небольшие кровянистые выделения.
- При бимануальном исследовании матка хорошо контурируется, размером меньше нормы для данного срока гестации, канал шейки может быть закрыт.
- По УЗИ определяют сомкнутую полость матки.



# Клинические проявления различных стадий самопроизвольного аборта

Стадии самопроизвольного аборта	Клинические признаки				
	Болевой синдром	Величина матки	Характер кровотечения	Состояние шейки матки	Температура тела
Угрожающий аборт	Постоянные, реже схваткообразные боли	Соответствует сроку беременности	отсутствует	Цервикальный канал закрыт	Нормальная
Начавшийся аборт	Схваткообразные боли	Соответствует сроку беременности	Умеренное	Укорочена, раскрыт наружный зев цервикального канала	Нормальная или субфебрильная
Аборт в ходу	Сильные схваткообразные боли	Меньше предполагаемого срока беременности	Обильное со сгустками	Резко укорочена, в наружном зеве – элементы плодного яйца	Нормальная или субфебрильная
Неполный аборт	Незначительные, постоянного характера боли	Меньше предполагаемого срока беременности	Различной интенсивности, чаще незначительное	Резко укорочена, цервикальный канал раскрыт	Субфебрильная
Полный аборт	Отсутствует	Нормальная	Нет или скудные выделения	Цервикальный канал закрыт	Нормальная или субфебрильная

# Инфицированный аборт

## Состояние, сопровождаемое:

- ❖ лихорадкой
- ❖ ознобом
- ❖ недомоганием
- ❖ болями внизу живота
- ❖ кровянистыми, иногда гнойными выделениями из половых путей

## При физикальном осмотре:

- ❖ тахикардия
- ❖ тахипноэ
- ❖ дефанс мышц передней брюшной стенки

## При бимануальном исследовании:

болезненная, мягкой консистенции матка  
канал шейки матки расширен

# **Несостоявшийся выкидыш (антенатальная гибель плода)**

**Гибель эмбриона или плода при беременности сроком менее 22 нед при отсутствии экспульсии элементов плодного яйца из полости матки и нередко без признаков угрозы прерывания; тактику прерывания беременности выбирают в зависимости от срока гестации.**

- ❑ Антенатальная гибель плода часто сопровождается нарушениями системы гемостаза и инфекционными осложнениями.**
- ❑ Для выработки тактики ведения беременности в I триместре решающую роль играет оценка скорости и объема кровопотери.**

# Несостоявшийся выкидыш (антенатальная гибель плода)

## Подтверждение диагноза по УЗИ:

- ❑ **Неблагоприятные признаки в плане развития плодного яйца при маточной беременности:**
  - ❖ отсутствие сердцебиения эмбриона с КТР более 5 мм;
  - ❖ отсутствие эмбриона при размерах плодного яйца, измеренных в трех ортогональных плоскостях, более 25 мм при трансабдоминальном сканировании и более 18 мм — при трансвагинальном.
  
- ❑ **Дополнительные УЗИ-признаки, свидетельствующие о неблагоприятном исходе беременности:**
  - ❖ аномальный желточный мешок, не соответствующий сроку гестации (больше), неправильной формы, кальцифицированный или смещенный к периферии;
  - ❖ ЧСС эмбриона менее 100 уд/мин на сроке 5-7 нед;
  - ❖ большие размеры ретрохориальной гематомы (более 25% поверхности плодного яйца).



# Лабораторные исследования

- ❑ В комплексной диагностике в качестве дополнительных тестов используют определение в сыворотке крови уровней **АФП, ХГЧ и трофобластического  $\beta$ -1-гликопротеина**.
- ❑ При гибели плода отмечают высокое содержание АФП (в 2-4 раза выше нормативных показателей) и снижение уровня трофобластического  $\beta$ -1-гликопротеина (в 6-18 раз) и ХГЧ (в 3-9 раз).
- ❑ До прерывания беременности необходимо провести тщательный контроль системы гемостаза для коррекции возможных нарушений.

# **Угрожающие преждевременные роды (клиническая картина)**

- жалобы на боли внизу живота и пояснице**
- повышение тонуса матки**
- возможно преждевременное излитие  
околоплодных вод**
- шейка матки закрыта, у повторнородящих  
она может пропускать кончик пальца**
- повышение активности плода**

# **Начинающиеся и начавшиеся преждевременные роды (клиническая картина)**

## **□ Начинающиеся преждевременные роды:**

- ❖ схваткообразные маточные сокращения
- ❖ часто отходят околоплодные воды
- ❖ шейка матки укорочена, иногда сглаживается

## **□ Начавшиеся преждевременные роды:**

- ❖ регулярная родовая деятельность,
- ❖ преждевременное излитие околоплодных вод.

# Причины невынашивания беременности



- Инфекционные
- нейроэндокринные
- маточные  
(анатомические)
- иммунологические
- хромосомно-  
генетические  
аномалии
- тромбофилические
- экстрагенитальные

# Факторы невынашивания

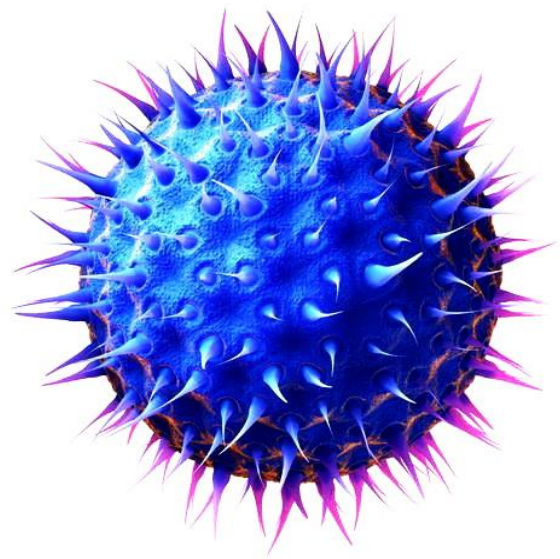
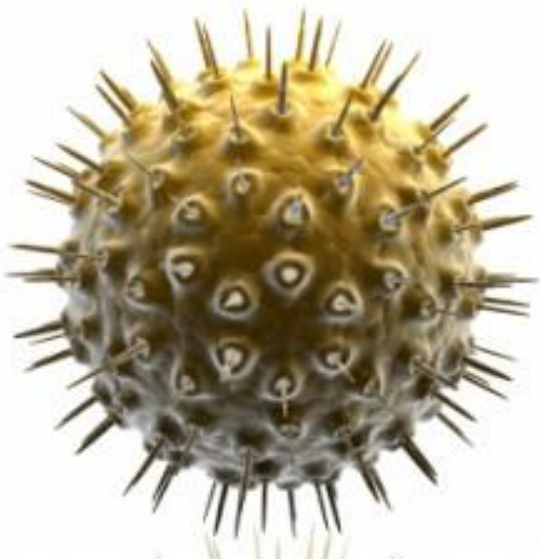


# Сроки прерывания беременности при воздействии различных факторов

Причины невынашивания	Триместры беременности		
	I	II	III
инфекционные	+++	+++	+++
нейроэндокринные	+++	+	+
маточные (анатомические)	+	+++	+++
иммунологические	+	+++	+++
хромосомно-генетические аномалии	+++	+	+
тромбофилические	+++	+++	+++
экстрагенитальные	+	++	+++

# Инфекционные причины невынашивания

- Эндогенные инфекции
- Экзогенные инфекции



# **Пути инфицирования патогенами эмбриона и плода при невынашивании**

- Восходящий (трансцервикальный)**
- Гематогенный (трансплацентарный)**
- Нисходящий (через маточные трубы)**

**При наличии генитальной инфекции беременность может прерваться на любом сроке!**



# Механизмы невынашивания при инфекции

- ❑ **Непосредственное воздействия патогенов на фетоплацентарный комплекс (их экзо- и эндотоксинов)**
- ❑ **Формирование хронического эндометрита как одного из воспалительных очагов при инфекции: нарушение рецепции, воздействие цитокинов.**

# **Хронический эндометрит подтверждён у 70% женщин с привычным невынашиванием**

- В эндометрии определяется повышенный уровень цитотоксических клеток (NK).
- Повышение общего числа Т-лимфоцитов и возникновение медиаторного дисбаланса.
- Повышение уровней провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и трансформирующего ростового фактора бета (TGF- $\beta$ ).
- Усиление экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki-67.
- Усиление явлений апоптоза.
- Существенное изменение экспрессии стероидных рецепторов.
- Нарушение архитектоники и ангиоархитектоники эндометрия, развитие инфильтративных и склеротических процессов.

# Эндогенная микробиота вагины

(Wilson, 2005; Тихомиров А.Л. и др., 2005 в модификации)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Факультативные анаэробы</u>		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50-90/71-100	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	0-65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0-60/30-40	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10-59/30-40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0-27	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6-15/5-30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-54/6-7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-15	+

# Эндогенная микробиота вагины

(Wilson, 2005; Тихомиров А.Л. и др., 2005 в модификации)

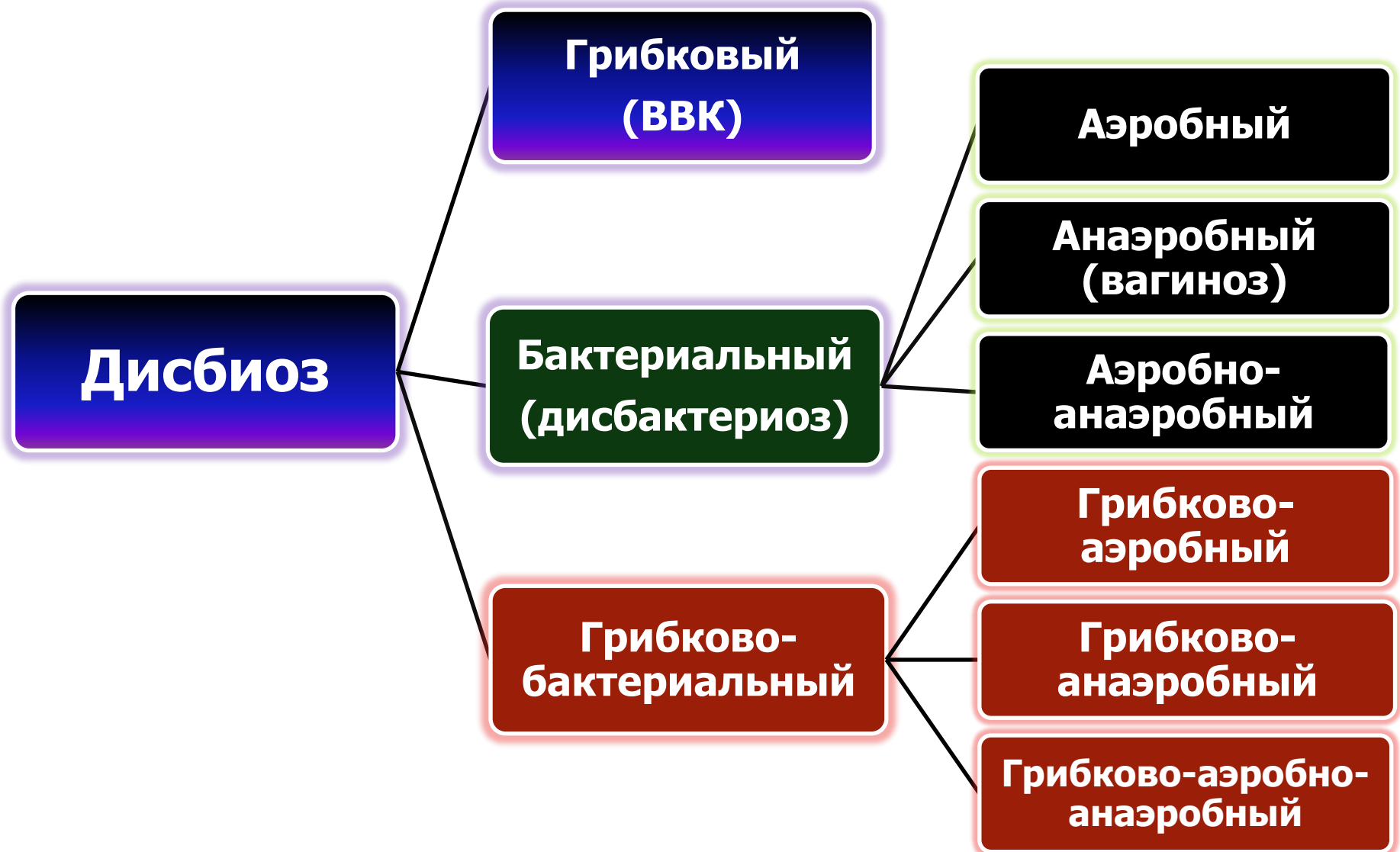
Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Облигатные анаэробы</u>		
<i>Peptostreptococcus spp</i>	14-28/80-88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29-60/5-30	--
<i>Eubacterium spp.</i>	0-36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4-80/9-13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0-23/14-40	+/--
<i>Veillonella spp.</i>	9-29/11-14	+/--
<i>Propionibacterium spp.</i>	0-14/25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5-15/12	--
<i>Clostridium spp.</i>	5-18/10-25	+

# Эндогенная микробиота вагины

(Wilson,2005; Тихомиров А.Л. И др.,2005 в модификации)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Условная патогенность
<u>Облигатные анаэробы (продолжение)</u>		
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30-90	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Gardnerella spp.</i>	17-43/6-60	+
<u>Грибы - <i>Candida spp.</i></u>		
<i>C. albicans, C. tropicalis, C.pseudotropicalis, C.glabrata, C.krusei, C.parapsilosis, Torulopsis glabrata</i> и др.	13-16/15-20	+

# Разновидности дисбиоза влагалища



Воздействие экзогенных и/или  
эндогенных триггерных факторов

Нарушение соотношения облигатной и  
факультативной составляющих  
резидентной (постоянной) микробиоты

**Дисбиоз (дисбактериоз)  
влагалища**

**Вагинит,  
хориоамнионит\***

Воспалительные очаги  
в других органах  
мочеполовой системы\*

Воспалительные очаги  
в органах других  
систем\*\*

**Осложнения вне- и при беременности**

**Этапность  
формирования  
эндогенной  
инфекции у женщин**  
[Рищук С.В., Кахиани Е.И. и  
др., 2015; 2016].

\*местная,  
негенерализованная ЭИ;  
\*\*генерализованная ЭИ.

**Бактериемия**

**Антигенемия**

# **Эндогенные инфекции при невынашивании беременности**

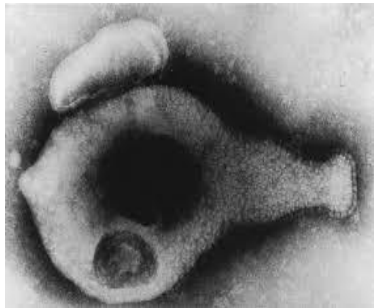
- Урогенитальный анаэробноз - УГА**
- Урогенитальный кандидоз - УГК  
(вульвовагинальный кандидоз - ВВК)**
- Урогенитальный аэробноз - УГАэр**



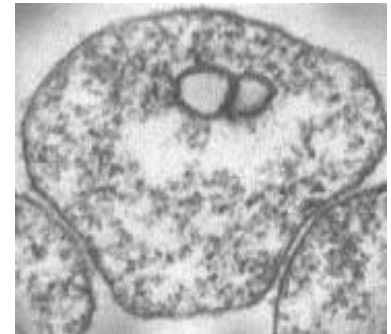
# Урогенитальная микоплазменная инфекция

- ❑ Разновидность экзогенно-эндогенной половой инфекции.
- ❑ Условно-патогенные микроорганизмы
- ❑ Относятся к представителям факультативной части резидентной микробиоты вагины

**Расположение по снижению патогенности:**



*Mycoplasma genitalium*  
*Ureaplasma urealyticum*  
*Ureaplasma parvum*  
*Mycoplasma hominis*



# Дисбиоз и эндотоксинемия

При дисбиозе в вагинальном биотопе увеличение концентрации **ЛПС** в системном кровотоке в 7 раз



**Акушерско-гинекологическая патология:**

- ❖ бесплодие (10-кратное повышение ЛПС)
- ❖ преэклампсия
- ❖ задержка внутриутробного развития
- ❖ антенатальная гибель плода
- ❖ преждевременные роды
- ❖ плацентарная дисфункция

# Экзогенные инфекции при НБ

## I. Экзогенные сексуально-трансмиссивные (половые) инфекции.

### 1. Классические венерические заболевания

- ❖ Сифилис (*Treponema pallidum*)
- ❖ Гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*)

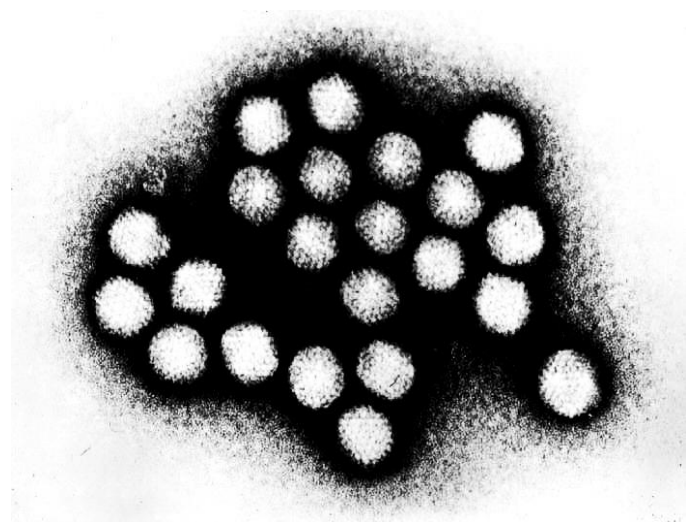
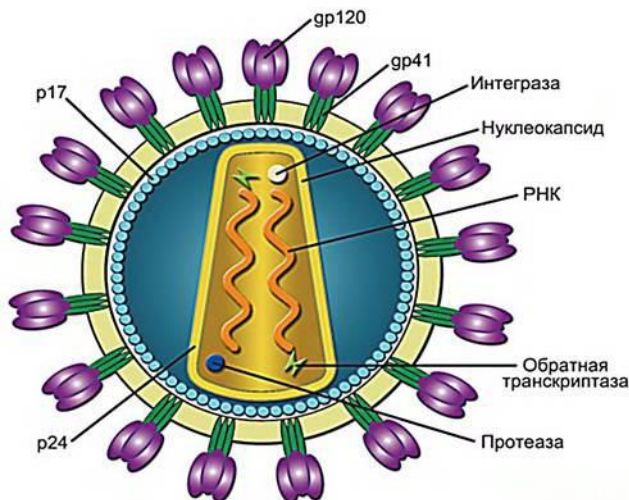
### 2. Заболевания с преимущественным поражением половых органов:

- ❖ Урогенитальная хламидийная инфекция (урогенитальный хламидиоз) - *Chlamydia trachomatis* (15 сероваров: А-К)
- ❖ Урогенитальная трихомонадная инфекция (урогенитальный трихомониаз) - *Trichomonas vaginalis*
- ❖ Урогенитальная герпетическая инфекция - *Herpes simplex virus 1* и 2 типов

# Экзогенные инфекции при НБ

## 3. Заболевания с преимущественным поражением других (неполовых) органов:

- ❖ ВИЧ-инфекция (*HIV 1* и *HIV 2*)
- ❖ Вирусные гепатиты В, С, D (*Virus hepatitis B, C, D*)
- ❖ Цитомегалия (*Cytomegalovirus hominis* или *Herpes virus 5 типа*)



# Экзогенные инфекции при НБ

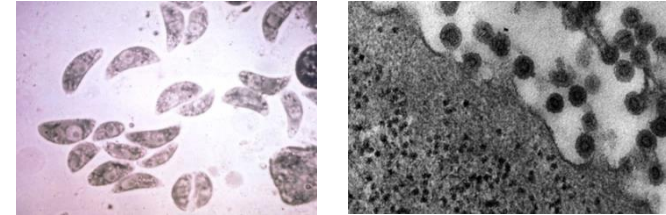
## II. Экзогенные сексуально-нетрансмиссивные инфекции:

- ❖ **Туберкулёз половых органов** (*Mycobacterium tuberculosis*)
- ❖ **Токсоплазмоз половых органов** (*Toxoplasma gondii*)
- ❖ **Краснуха** (*Rubella virus*)
- ❖ **Листериоз** (*Listeria monocytogenes*)
- ❖ **Аденовирусная инфекция** (*Adenoviridae*)
- ❖ **Эпидемический паротит** (вирус эпидемического паротита)
- ❖ **Энтеровирусная инфекция** (полиовирусы, вирусы Коксаки группы А и В, эховирусы, энтеровирусы)
- ❖ **Грипп** (вирусы гриппа А, В, С)
- ❖ **Ветряная оспа, герпетическая инфекция 3 типа, опоясывающий лишай** (*Varicella zoster*)

# TORCH-инфекция

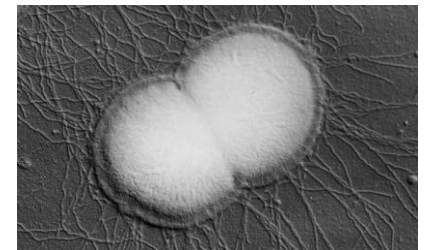
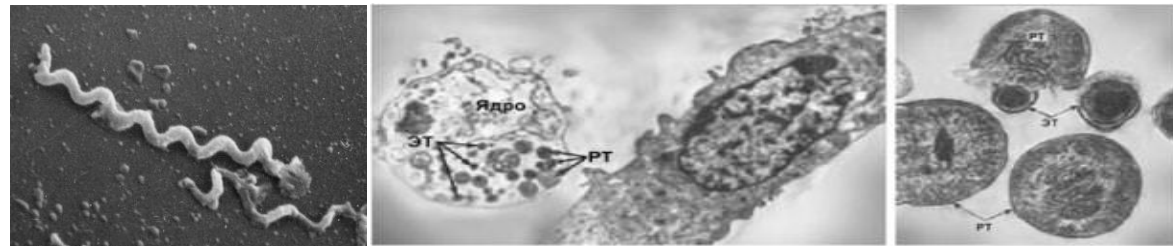
В 1971 г. наиболее опасные врожденные инфекции ВОЗ объединила в TORCH-комплекс – группу вирусно- бактериально-паразитарных инфекций.

- ❖ **T – токсоплазмоз (Toxoplasmosis)**
- ❖ **O – другие инфекции (Others)**
- ❖ **R – краснуху (Rubella)**
- ❖ **C – цитомегаловирусную инфекцию (Cytomegalovirus)**
- ❖ **H – герпес (Herpes simplex virus 1 и 2 типов)**



Группа O – другие инфекции (others) подразумевает такие, влияющие на плод, инфекции, как:

- ❖ **хламидиоз**
- ❖ **гепатиты В и С**
- ❖ **ВИЧ-инфекция**
- ❖ **сифилис**
- ❖ **листериоз**
- ❖ **гонококковая инфекция**
- ❖ **ветряная оспа (опоясывающий лишай)**
- ❖ **энтеровирусная инфекция**





# Особенность TORCH-инфекции

- Являются трансплацентарными инфекциями и часто протекают бессимптомно.
- При первичном заражении во время беременности патогены могут приводить:
  - к гибели и резорбции эмбриона
  - к выраженному тератогенному воздействию на плод (особенно на его центральную нервную систему).

## При этом:

- значительно повышается вероятность выкидыша и мертворождения
- при срочных или преждевременных родах в большом проценте случаев у новорожденных возникают пороки развития и уродства с инвалидизацией.

# Воздействие на эндогенную микробиоту

## Экзогенная инфекция

- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Herpes simplex 1* и 2 типа
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma species*



Эндогенная микробиота постоянная (резидентная)

↓ Облигатная (<80%)

↑ Факультативная (>20%)



Дисбиоз влагалища



# Диагностические подходы при урогенитальной эндо- и экзогенной инфекции



# Диагностика инфекции – как причины невынашивания

- ❑ Исследование вагинальной эндогенной микробиоты молекулярно-генетическим методом (PCR *real-time* - система Фемофлор-16 или -17)
- ❑ Микроскопия соскобов из цервикального канала и вагины
- ❑ Исследование отделяемого из цервикального канала и вагины в PCR на *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*.
- ❑ Посев отделяемого из вагины на жидкие питательные среды на *Trichomonas vaginalis*
- ❑ Исследование мазков мокроты или биоптатов в PCR на туберкулёз (по показаниям).

# Диагностика инфекции – как причины невынашивания

- Исследование крови на сифилис (RPR, РПГА, РИФ, ИФА)
- Серологическое исследование крови на:
  - ❖ хламидиоз (IgG, IgA, IgM)
  - ❖ TORCH-инфекцию: герпес, краснуху, токсоплазмоз (IgG, IgM)
  - ❖ гепатиты (HBsAg, HBeAg, Анти-HBc IgG, HBeAg, Анти-Hbe, Анти-HBs, ДНК-HBV, анти-HCV, РНК HCV)
  - ❖ ВИЧ (суммарные АТ, иммуноблот – по показаниям)
- Исследование иммунного статуса (по показаниям)
- Биохимическое исследование крови.
- Биопсия эндометрия на 7-8-е сутки менструального цикла с гистологическим исследованием, PCR и бактериологическим исследованием материала из полости матки.

**Оценка серологических показателей при наиболее значимых инфекциях из группы TORCH: герпетическая инфекция (ВПГ1 и 2, ЦМВ), краснуха, токсоплазмоз.**

<b>Интерпретация результатов</b>	<b>IgG</b>	<b>IgM</b>
<b>Ранняя фаза острой инфекции</b>	<b>--</b>	<b>+</b>
<b>Острая инфекция или обострение хронической инфекции</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Состояние иммунитета</b>	<b>+</b>	<b>--</b>
<b>Группа риска:</b> ➤ <b>нет инфекции</b> ➤ <b>нет иммунитета</b> ➤ <b>опасность возникновения инфекции</b>	<b>--</b>	<b>--</b>

# Лечебный комплекс при инфекции как причине невынашивания (вне беременности) *[Кулаков В.И. и др., 2007]*

- Этиотропные препараты.
- Системная энзимотерапия.
- Иммуномодулирующие препараты.
- Нормализация системы гемостаза.
- Симптоматическая терапия.
- Психотерапия.
- Противоспаечная терапия (в т.ч. физиотерапия).
- Противовоспалительная (в т.ч. физиотерапия).
- Органопротекторы.
- Про-, пре- и синбиотики (коррекция вагинальной и кишечной микрофлоры).

# Этиотропная терапия УГА во время беременности

Препарат	Три-местр	Схема лечения
Метронидазол	II-III	По 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут
Метронидазол	II-III	По 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 сут
Метронидазол (0,75% гель)	II-III	По 5 г (один полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 сут
Клиндамицин (2% крем)	II-III	По 5 г (один полный аппликатор) интравагинально на ночь в течение 7 сут
Клиндамицин	II-III	По 350 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут
Клиндамицин	II-III	Вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 сут
L-аскорбиновая к-та (вагинорм-С, 250 мг)	I-III	По 250 мг (одна таблетка) интравагинально на ночь 1 раз в день в течение 6 сут
Молочная к-та (лактагель)	I-III	Применять 1 тюбик интравагинально ежедневно в течение 7 дней

# ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

## Разрешены с I триместра и при грудном вскармливании:

### Полиеновые антимикотики:

- ❖ нистатин - 100 000 ЕД, вагинальные суппозитории 1 раз в сутки, 21 день или
- ❖ нистатин - 100 000 ЕД, вагинальные суппозитории 1 раз в сутки, 3-6 мес (при рецидивах) или
- ❖ натамицин - по 1 свече, интравагинально, перед сном, 3-6 дней.

## Разрешены только со II триместра:

- Азоловые антимикотики - производные имидазола, **кроме флуконазола (дифлюкана)**

Препарат	Схема лечения
<b>Залаин (сертаконазол)</b>	Вагинальные свечи с сертаконазолом нитратом 300 мг: по 1 свече вагинально на ночь – однократно.
<b>Клотримазол</b>	Вагинальные таблетки 500 мг однократно или по 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 сут
<b>Миконазол</b>	Вагинальные свечи 1200 мг однократно или по 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 сут или вагинальные капсулы по 200 мг в течение 3 сут.
<b>Гино-Певарил (эконазол)</b>	Вагинальные свечи с эконазолом нитратом по 50 мг и 150 мг: вагинально по 50 мг в течение 14 дней или по 150 мг в течение 3-х дней, при рецидиве – повтор курса через 7 дней.
<b>Бутоконазол</b>	Вагинальный крем 5 г (1 аппликатор) перед сном 3-6 дней

# ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

## Разрешены только со II триместра:

### ❑ Комбинированные препараты местного применения:

- ❖ **Нео-Пенотран Форте Л** - суппозитории вагинальные; содержат метронидазол 750 мг (кат.В), миконазол 200 мг (кат.С), лидокаин 100 мг (кат.В). Применяют 1 раз в день в течение 7 дней.
- ❖ **Тержинан** - вагинальные таблетки; действующие вещества: тернидазол - 200 мг, неомицина сульфат - 100 мг, нистатин - 100 тыс. МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат 4,7 мг; обладает трихомонацидным, антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным эффектами; вагинально по 1 таблетке на ночь в течение 10 дней.
- ❖ **Полижинакс** – вагинальные капсулы; действующие вещества: неомицина сульфат – 35 тыс. МЕ, полимиксина В сульфат - 35 тыс. МЕ, нистатин – 100 тыс. МЕ; вагинально по 1 капсуле в течение 12 дней.

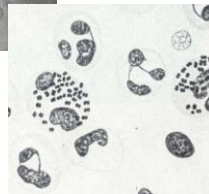
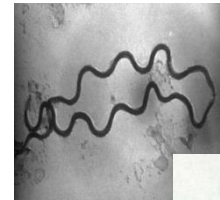


# ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ПОЛОВЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

## Антибиотики, разрешённые к применению при беременности (кат. В)

(предпочтительно назначение со II триместра):

- ❑ **Хламидиоз:** джозамицин, азитромицин, амоксициллин, спирамицин (р/ос).
- ❑ **Сифилис:** бензилпенициллина натриевая соль, прокаинбензилпенициллин стерильный (в/м) – с I тр
- ❑ **Гонорея:** цефиксим (р/ос), цефтриаксон (в/в, в/м), спектиномицин (в/м), азитромицин (р/ос) – с I тр.
- ❑ **Трихомониаз:** метронидазол, тинидазол, орнидазол (р/ос).
- ❑ **Вирусная герпетическая инфекция:** в США - ацикловир (кат. В), валацикловир (кат. В); в России ни один из препаратов не разрешён, за исключением ацикловира (с 36 недель) и виферона (свечи ректальные по 500 тыс. МЕ – с 14 недели беременности курсом в 7-10 дней)



# **Основные эффекты энзимов при урогенитальной эндогенной инфекции**

- Повышение эффективности этиотропной антибиотикотерапии:**
  - ❖ бустер-терапия (терапия усиления)
  - ❖ сервис-терапия (терапия сопровождения)
  
- Иммуномодулирующий**
- Оптимизация и стабилизация воспалительных реакций**
- Влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз**

# Нейроэндокринные причины невынашивания (30-40%)

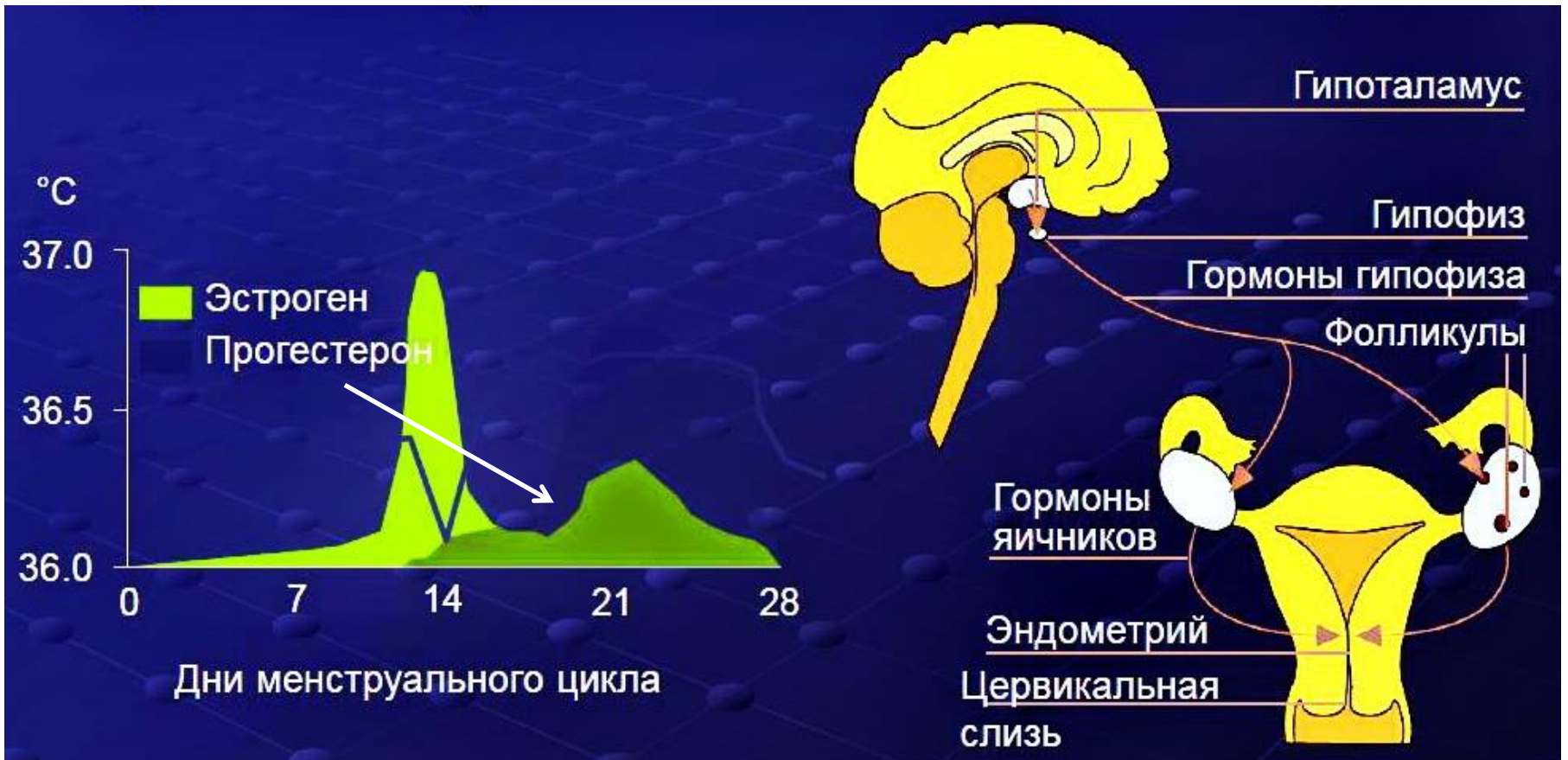
**В основе – недостаточность лютеиновой фазы  
(НЛФ) менструального цикла**



# Структура эндокринной патологии при невынашивании

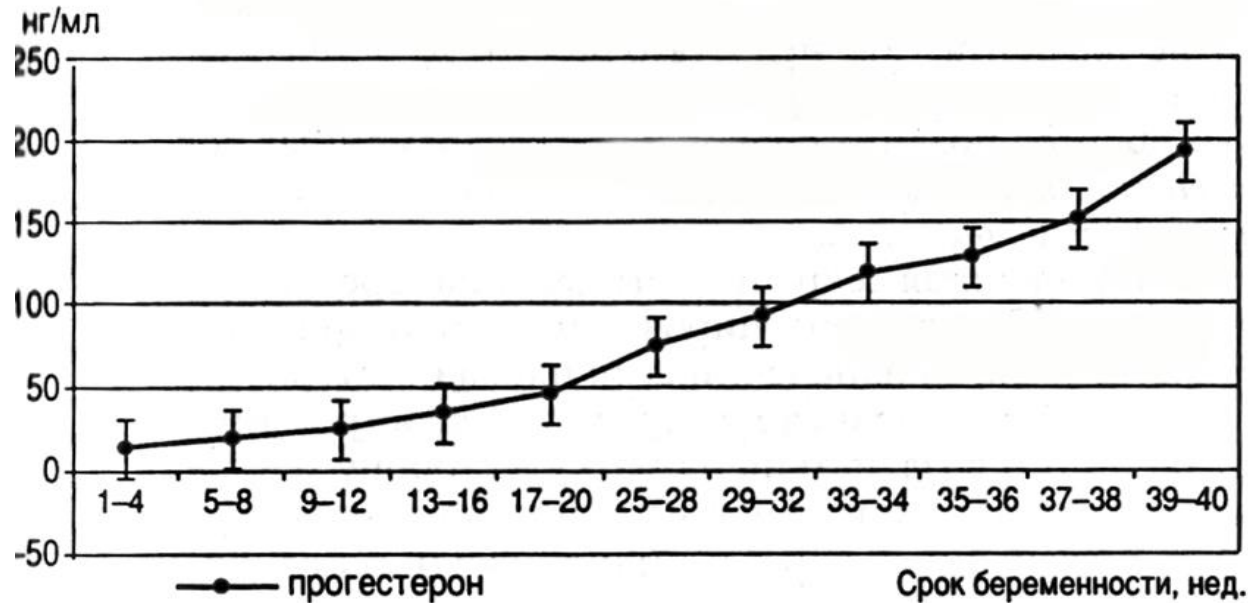
- Недостаточность функции яичников
- Гиперандрогения различного генеза:
  - ❖ надпочечниковая - 30%
  - ❖ яичниковая (СПКЯ) - 12%
  - ❖ смешанного генеза - 58%
- Гиперпролактинемия (14,2%)
- Болезни эндокринной системы, влияющие на обмен веществ:
  - ❖ патология щитовидной железы (гипотиреоз) - 18,4%
  - ❖ ожирение - 8,6-10,0%
  - ❖ сахарный диабет - 1,3-3,2%

# Секреция половых стероидов в течение нормального менструального цикла.



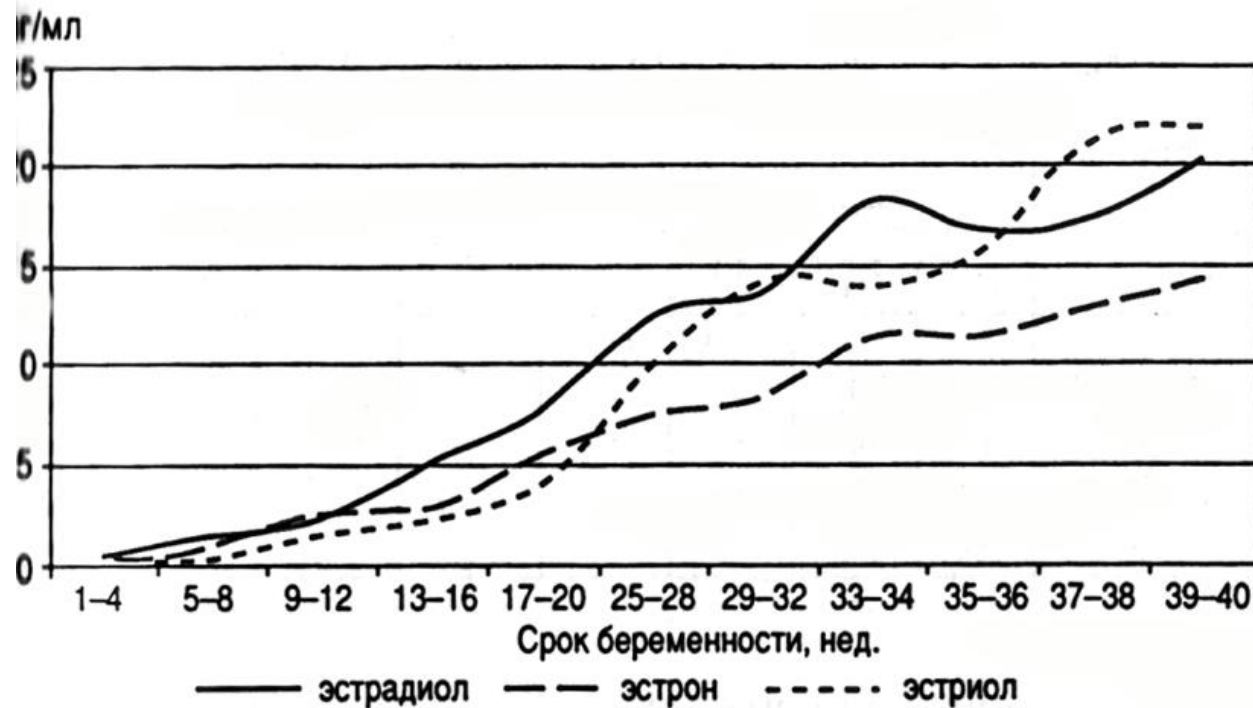


# Значение прогестерона при беременности

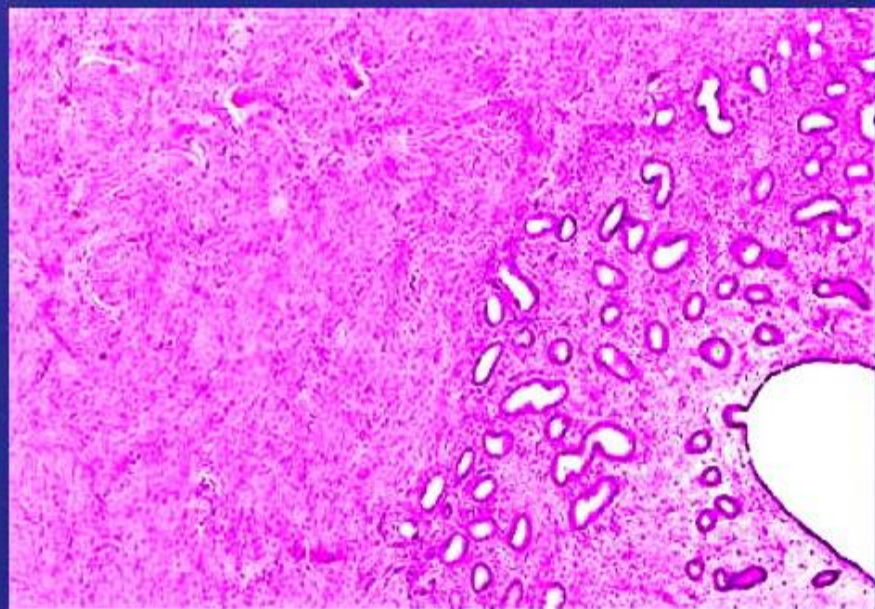


- ❑ **В генезе НБ важное значение имеет соотношение содержания прогестерона и эстрогенов.**
- ❑ **Именно прогестерону при беременности принадлежит исключительно важная роль:**
  - ❖ вызывает децидуальные изменения в эндометрии и подготавливает его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки
  - ❖ способствует развитию и росту миометрия, его васкуляризации
  - ❖ снижает возбудимость матки путем нейтрализации действия окситоцина
  - ❖ стимулирует рост и развитие молочных желез
  - ❖ снижает тканевые иммунологические реакции (эмбриопротективный эффект)

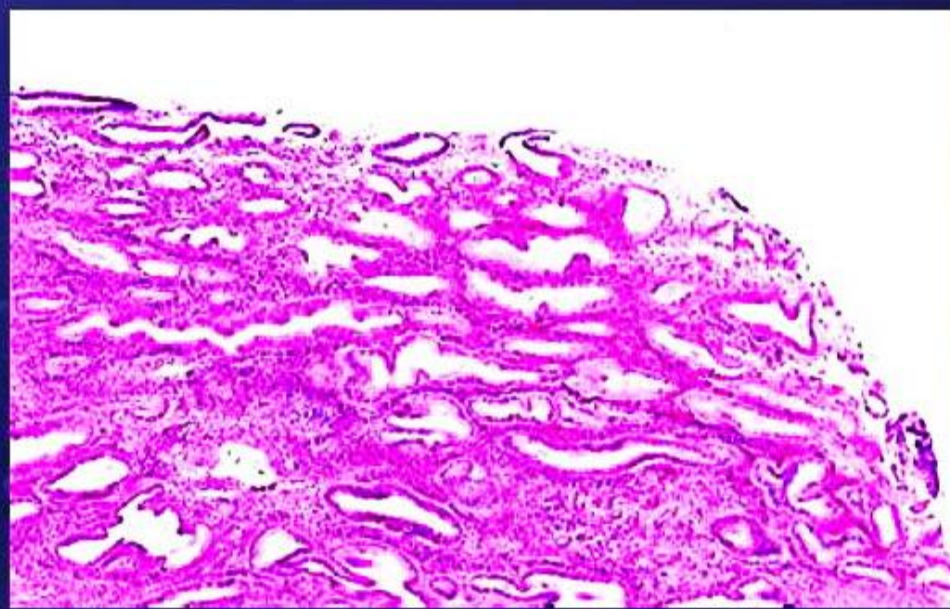
# Значение эстрогенов при беременности



- ❖ вызывают разрастание сосудов в эндометрии
- ❖ усиливают поглощение кислорода тканями, энергетический обмен, активность ферментов и синтез нуклеиновых кислот
- ❖ повышают чувствительность матки к окситоцину
- ❖ оказывают влияние на биохимические процессы в матке



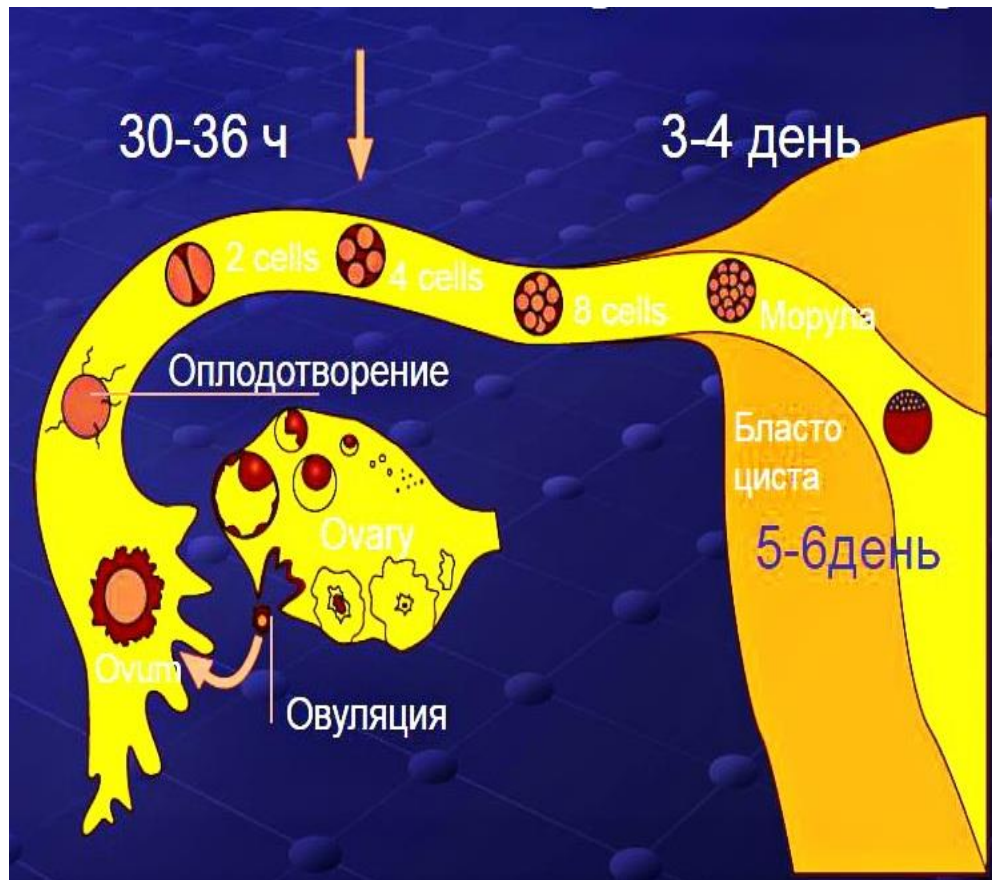
**Проллиферативный эндометрий**



**Секреторный эндометрий**



# Начало эмбриопротективной иммуномодуляции прогестерона

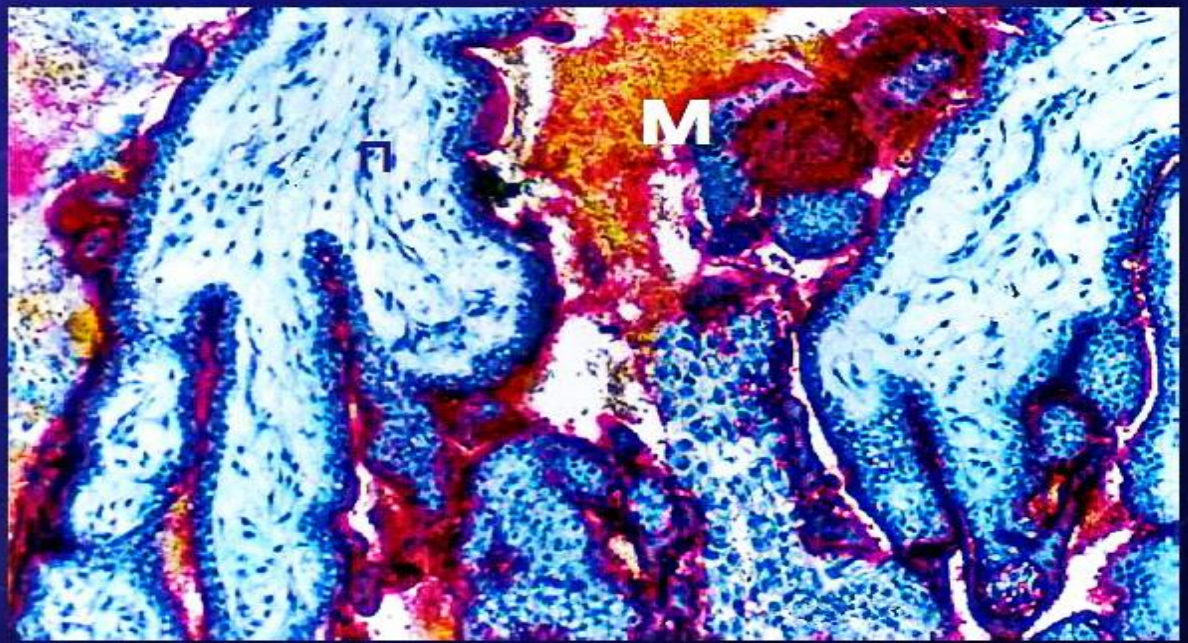


Преэмбриональная стадия



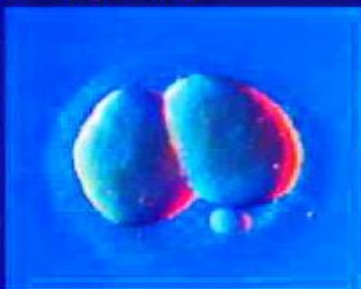
Эмбриональная стадия





**С 15-16 дня материнская кровь начинает циркулировать в межворсинчатом пространстве**

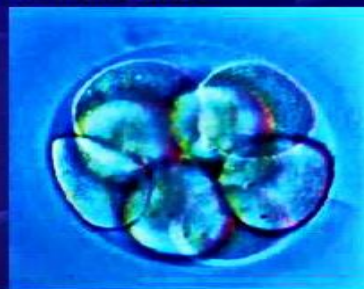
2-клетки



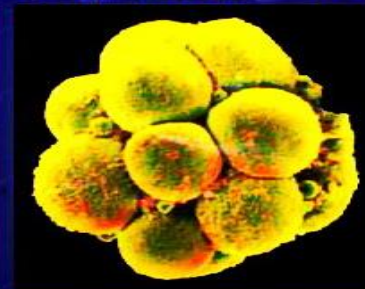
4-клетки



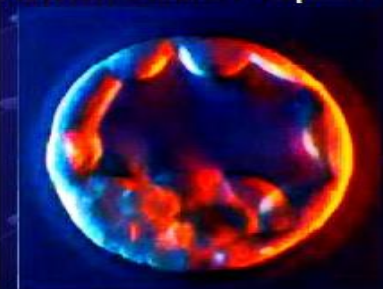
8-клеток



16-клеток

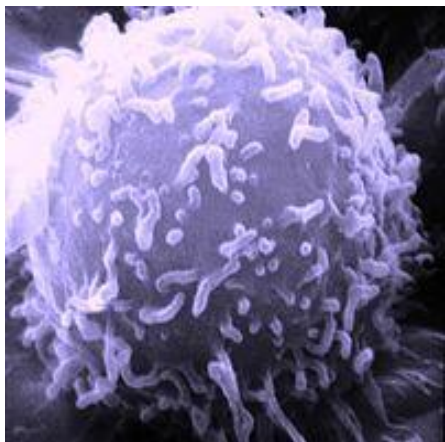


Ранняя бластоциста

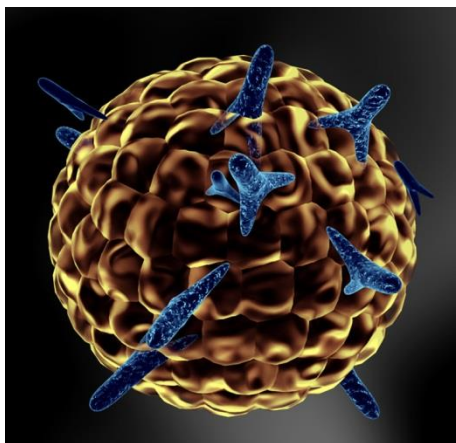


**Начало фето-материнских взаимоотношений**

# Эмбриопротективные эффекты прогестерона и ХГЧ



- ❑ **Снижается уровень Th-1 цитокинов**
- ❑ **Повышается Th-2 цитокиновая продукция (за счёт усиления дифференцировки Т-клеток в Th-2)**
- ❑ **Стимуляция синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), подавляющего активность НК-клеток.**





# При эндокринной патологии - недостаточность ЛФ с недостаточной продукцией прогестерона (80,7%)

## Приводит:

- ❑ к нарушению **секреторных** преобразований эндометрия
- ❑ к нарушению **рецепции** к половым гормонам в эндометрии (эстрадиолу и прогестерону)
- ❑ в эндометрии создаются **неблагоприятные условия** для имплантации яйцеклетки и развития эмбриона:
  - за счёт увеличения агрессивности **НК-клеток**
  - продукции провоспалительных цитокинов (**ИЛ-2, интерферонов - ИФН-γ**), которые:
    - ✓ оказывают прямое эмбриотоксическое действие
    - ✓ ограничивают инвазию трофобласта
    - ✓ локально активируют протромбиназу

# **Обследование для выявления эндокринных причин невынашивания**

- Тесты функциональной диагностики
- Гормоны крови: ФСГ, ЛГ, Е2, ПРГ, ТТГ, FT4, тестостерон (об. и св.), ДЭА-S, ПРЛ, кортизол.
- Углеводный обмен
- Иммуногистохимия эндометрия (рецепторы к эстрогенам и прогестерону, цитокины)
- Морфологическое исследование эндометрия на 7-10 день и 24-25 дни менструального цикла (штрих-биопсия эндометрия)
- УЗИ: в норме эндометрий не менее 7 мм (средняя толщина 10-11 мм), диаметр жёлтого тела -  $1,9 \pm 0,05$  см.
- Диагностическая гистероскопия.

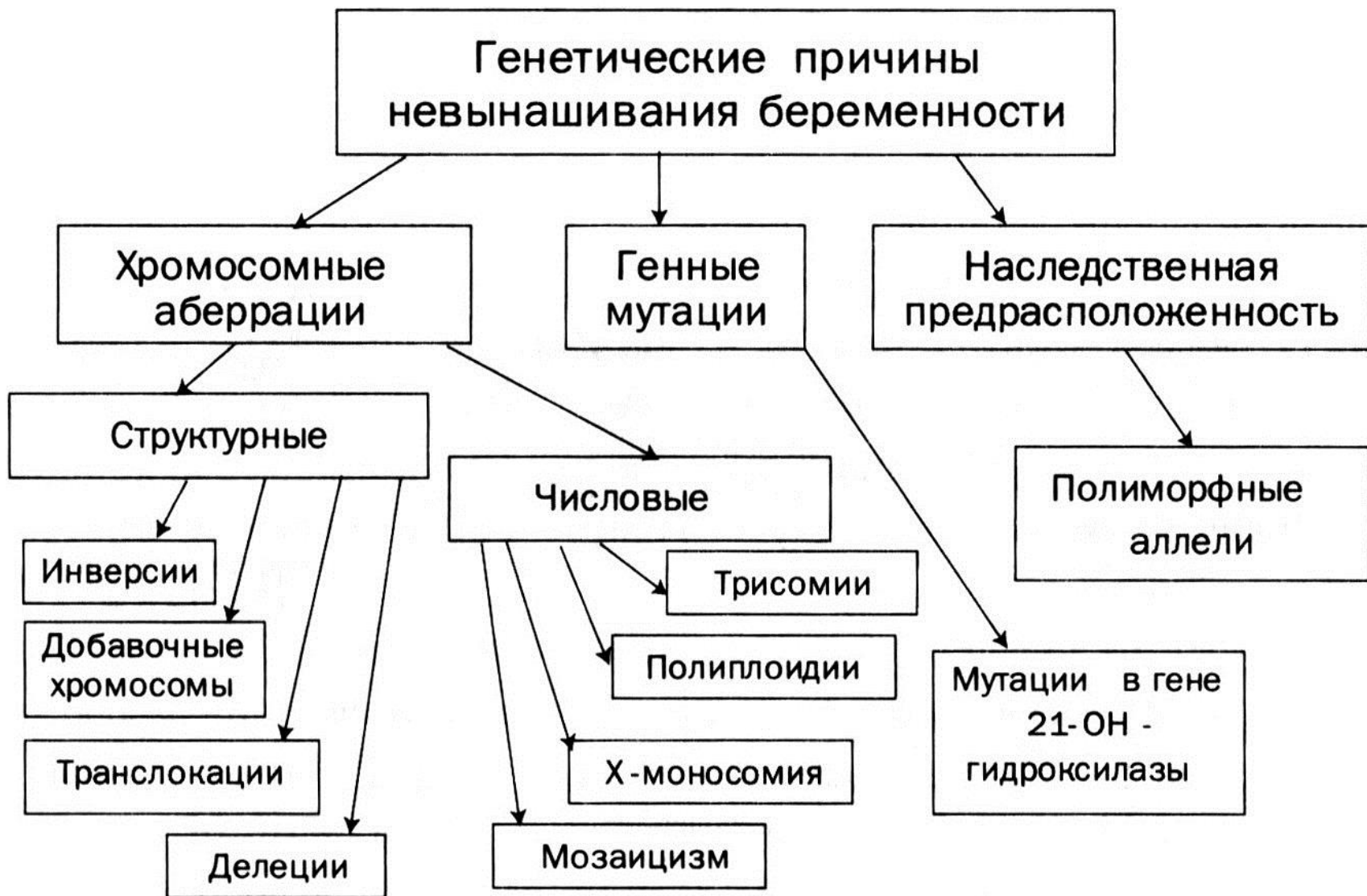
# Тактика подготовки к беременности и её ведение при наличии эндокринных причин невынашивания

- ❑ Обязательное лечение **основной эндокринной патологии** до и во время беременности.
- ❑ На этапе прегравидарной подготовки применение препаратов **прогестерона**:
  - ❖ дидрогестерон (дюфастон) по 10 мг 2 раза в сутки перорально с 14 по 25 день м.ц.
  - ❖ утрожестан по 200-400 мг в сутки перорально или вагинально с 14 по 25 день м.ц.При наступлении беременности терапию гестагенами следует продолжить в течение I-II триместра.
- ❑ В ранние сроки беременности может быть использован 2 раза в неделю **ХГЧ** в дозе 1500 ЕД, хотя не все подтверждают эффективность данного лечения.

# Коррекция эндокринной патологии

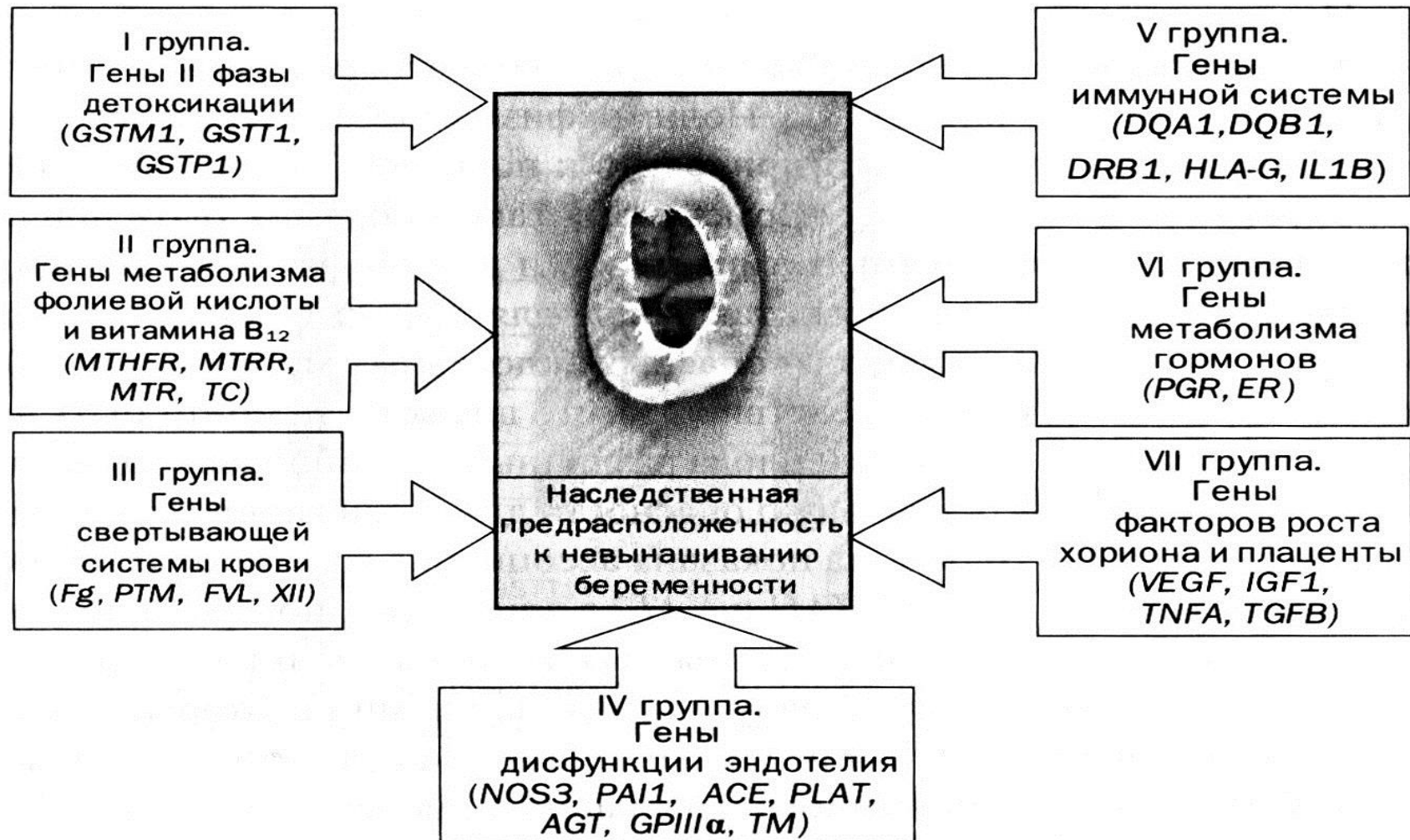
<b>Патология</b>	<b>До беременности</b>	<b>После наступления беременности</b>
<b>Синдром гиперпролактинемии</b>	Бромокриптин, достинекс	Достинекс (при явных признаках аденомы гипофиза)
<b>Синдром гипотиреоза</b>	Препараты Л-тироксина	Препараты Л-тироксина (всю беременность – под контролем ТТГ и FT4)
<b>Синдром ГА надпочечниковый</b>	Дексаметазон, преднизолон	Дексаметазон, преднизолон (до 20 нед)
<b>Синдром ГА яичниковый</b>	КОК-и (предпочтение с дроспиреноном)	Гестагены (I-II триместр)
<b>Сахарный диабет 1 типа</b>	Инсулинотерапия	Инсулинотерапия
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	Пероральные сахаропонижающие препараты	Не показаны
<b>Ожирение</b>	Диета, физ.нагрузка, орлистат, сибутрамин	Диета, физ.нагрузка

# Генетические причины невынашивания беременности





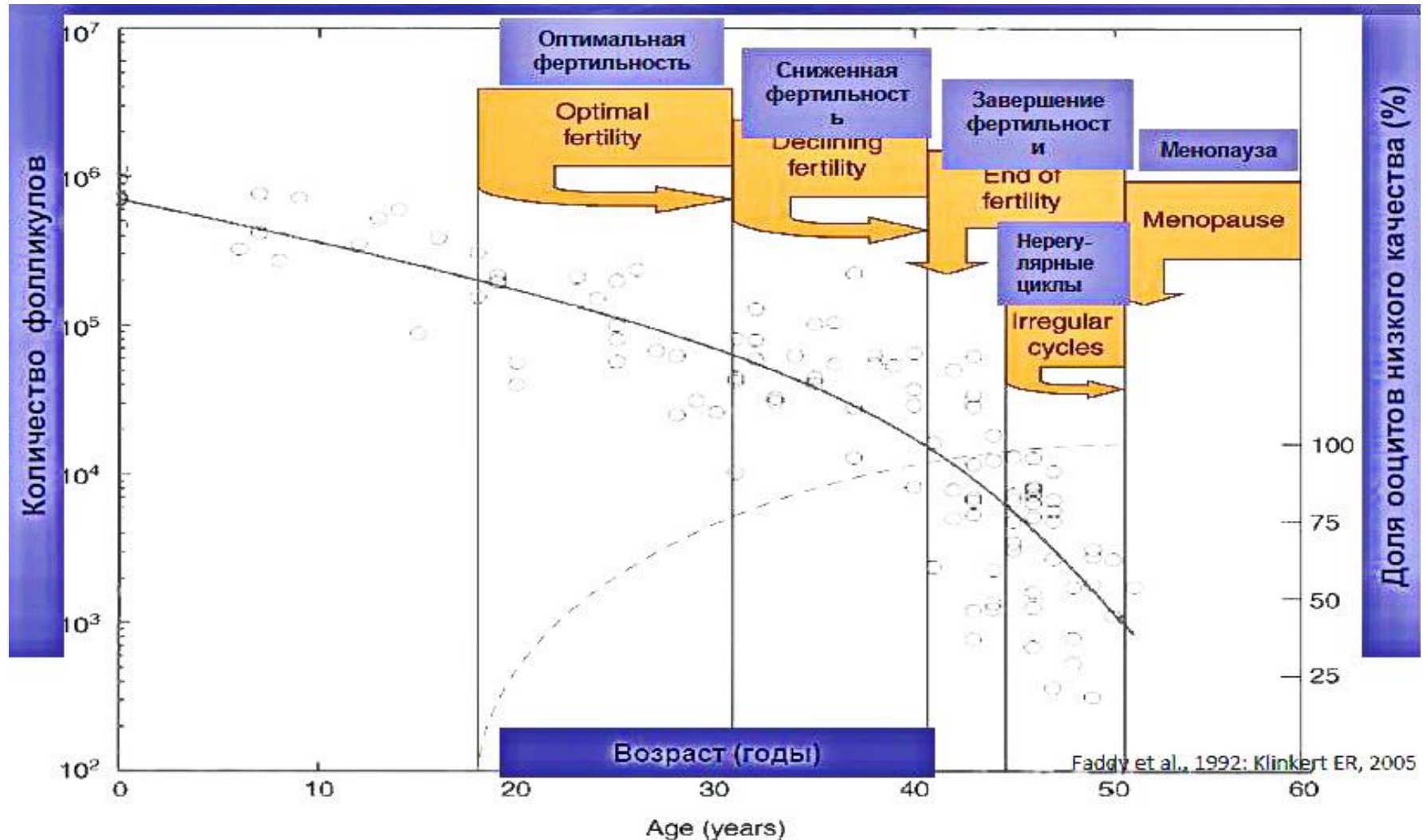
# Группы генов-кандидатов, ассоциированных с риском невынашивания беременности



# Хромосомно-генетические аномалии и НБ

- Причиной большинства спорадических выкидышей в I триместре является **патология самого эмбриона**, чаще всего **аномальный кариотип, возникающий de novo**.
- Хромосомная патология человека зависит не только от **интенсивности мутационного процесса**, но и от **эффективности отбора**, который с возрастом ослабевает: поэтому при старшем возрасте родителей чаще встречаются аномалии развития.

# Репродуктивное старение женщины



# Хромосомно-генетические аномалии

- ❑ 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.**
- ❑ Причины нарушения мейоза и митоза:
  - ❖ инфекция
  - ❖ облучение
  - ❖ воздействие химических, лекарственных средств
  - ❖ нарушение гормонального баланса
  - ❖ старение гамет
  - ❖ дефектность генов, контролирующих мейоз и митоз.

# Наиболее частые хромосомные нарушения:



Трисомия

Моносомия

Триплоидия

Тетраплоидия





# Трисомия

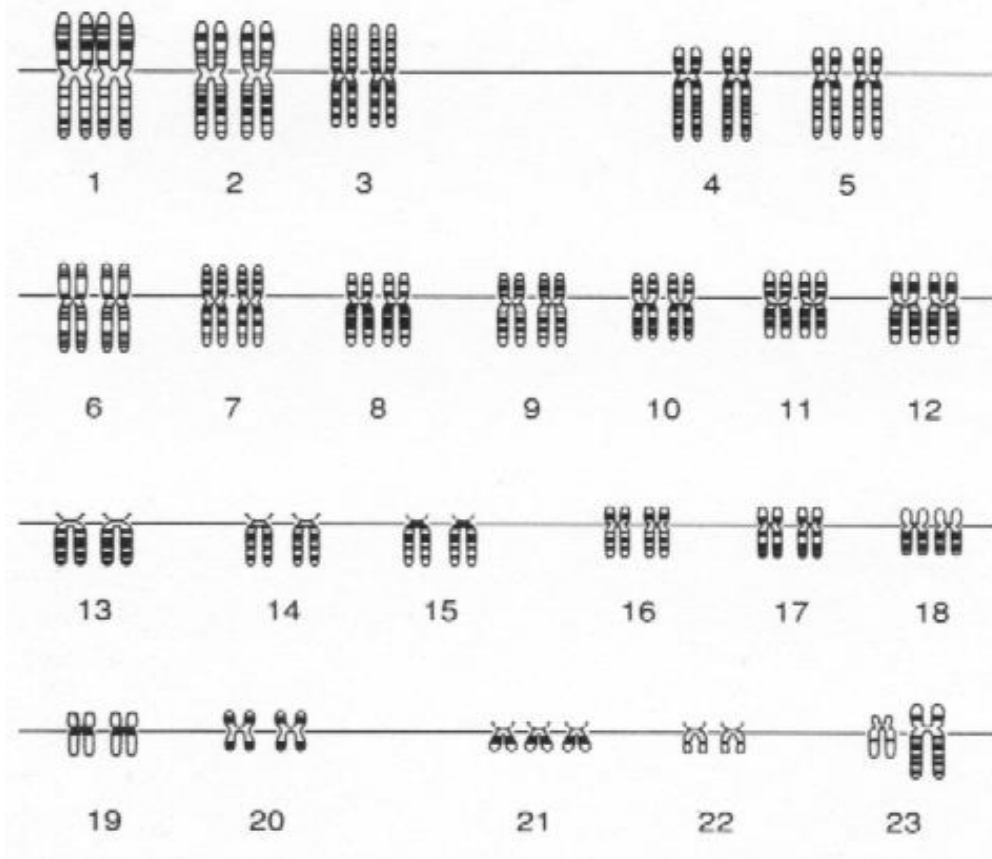
**это наличие трёх гомологичных хромосом вместо пары (в норме).**

- ❖ Причиной подавляющего большинства трисомий у человека являются ошибки расхождения хромосом при оогенезе, причём наибольший вклад дают ошибки в мейозе I по сравнению со вторым мейотическим делением.
- ❖ Вероятность трисомий у потомства повышается с возрастом матери.

# Разновидности трисомий

- ❑ **По 16-й хромосоме** – наиболее частая (более одного процента случаев беременности); следствие - спонтанный выкидыш в I триместре беременности.
- ❑ **Синдром Дауна — трисомия по 21-й хромосоме**, к признакам относятся: слабоумие, задержка роста, характерная внешность, изменения дерматоглифики.
- ❑ **Синдром Патау — трисомия по 13-й хромосоме**, характеризуется множественными пороками развития, идиотией, часто — полидактилия, нарушения строения половых органов, глухота; практически все больные не доживают до одного года.
- ❑ **Синдром Эдвардса — трисомия по 18-й хромосоме**, нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы; 60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживают лишь 10%, основной причиной служит остановка дыхания и нарушение работы сердца.
- ❑ **По другим аутосомам** - приводят к ранней эмбриональной летальности.

# Трисомия

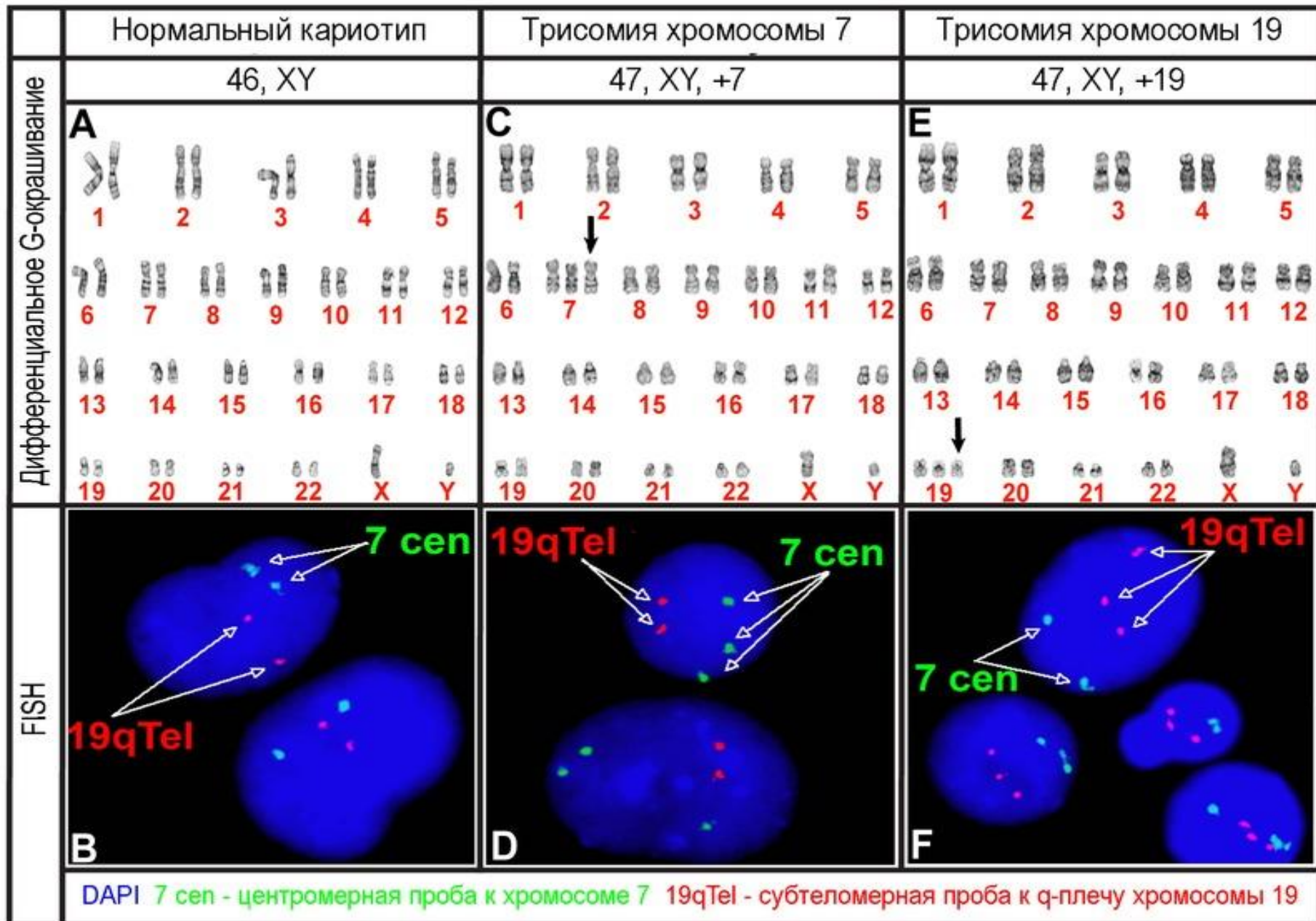


Схематическое изображение кариотипа мужчины, страдающего синдромом Дауна.

Нерасхождение хромосом 21 в мейозе привело к трисомии по этой хромосоме.







Детекция трисомии по хромосоме 7 и 19 в культивируемых *in vitro* нейральных клетках-предшественниках при помощи дифференциального G-окрашивания и FISH-метода; p – короткое плечо; q – длинное плечо

# Моносомия

- ❖ Синдром Шерешевского-Тернера (45,X) - это единственная форма моносомии у живорожденных.
- ❖ Не менее 90% зачатий с кариотипом 45,X абортируется спонтанно.
- ❖ Моносомия X составляет 15-20% среди всех аномальных кариотипов абортусов.
- ❖ Клинически синдром Шерешевского-Тернера проявляется:
  - ✓ гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков;
  - ✓ врожденные пороки развития;
  - ✓ низкий рост;
  - ✓ со стороны половой системы отмечаются отсутствие гонад (агенезия гонад), гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желез, недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов;
  - ✓ у детей с синдромом Шерешевского-Тернера часто (до 25% случаев) встречаются разные врожденные пороки сердца и почек.



# Моносомия

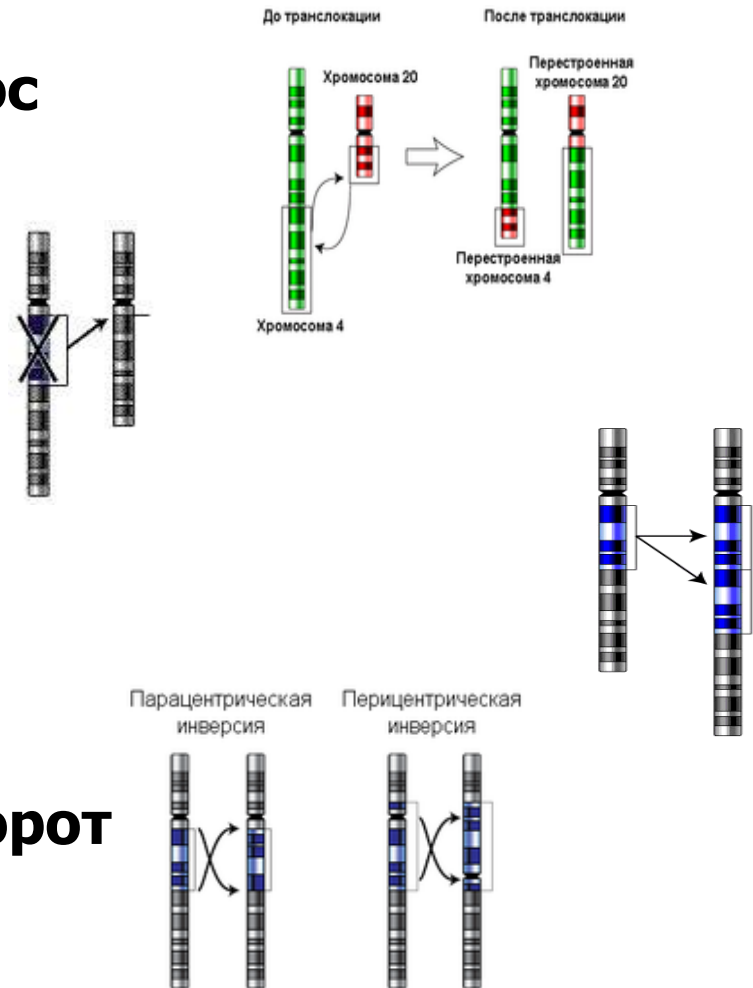
- ❖ Девочка с синдромом Шерешевского-Тернера (шейные крыловидные складки, широко расположенные и недоразвитые соски молочных желез)

# Триплоидия, тетраплоидия

- ❖ причина — нарушение процесса мейоза вследствие мутации, в результате чего дочерняя половая клетка получает вместо гаплоидного (23) диплоидный (46) набор хромосом, то есть 69 хромосом (у мужчин кариотип 69, XYU, у женщин — 69, XXX)
- ❖ почти всегда летальны до рождения.

# Наиболее частой цитогенетической причиной повторных выкидышей являются хромосомные aberrации:

- ❑ **транслокация – 2-10% (перенос участка хромосомы на нехомологичную хромосому)**
- ❑ **делеция (потеря участка хромосомы)**
- ❑ **дупликация (удвоение участка хромосомы)**
- ❑ **инверсия (внутрихромосомная структурная перестройка: поворот участка хромосомы на 180°).**



# Диагностика

С целью диагностики генетических причин невынашивания беременности выясняют из

## **анамнеза:**

- существование наследственных заболеваний
- внутриутробных пороков развития
- бесплодия и/или невынашивания беременности неясного генеза у членов семьи
- рождения детей с задержкой умственного развития
- неясных случаев перинатальной смерти

# Алгоритм обследования

- Генетическое консультирование
- Определение кариотипа супругов
- Оценка антигенов системы HLA у супругов
- Пренатальная диагностика
- Цитогенетический анализ абортусов
- Кариотипирование ребенка в случае его мертворождения или неонатальной гибели

## Требования при подготовке к беременности супружеской пары:

- ❖ общая оценка состояния здоровья
- ❖ отсутствие инфекционных заболеваний (в т.ч. ИППП)
- ❖ нормальное состояние матки и придатков (по данным УЗИ)
- ❖ нормальные параметры спермограммы



# Показания для консультации врача-генетика и проведения пренатальной диагностики

- ❑ **При определении у родителей изменений в кариотипе показана консультация врача-генетика:**
  - ❖ для оценки степени риска рождения ребенка с патологией
  - ❖ решения вопроса о донации яйцеклетки или сперматозоидов (при необходимости)
  
- ❑ **При наличии патологического кариотипа даже у одного из родителей показана пренатальная диагностика из-за высокого риска возникновения нарушений у плода:**
  - ❖ биопсия хориона
  - ❖ кордоцентез
  - ❖ плацентоцентез (амниоцентез)



# Пренатальный скрининг

- ❑ Разновидность скрининга, комплекс медицинских исследований (лабораторных, ультразвуковых), направленный на выявление группы риска по развитию пороков плода во время беременности.
- ❑ Слово «пренатальный» означает «дородовый», а слово «скрининг» - «просеивание».

## Включает:

- ❖ **Неинвазивные методы:** УЗИ, биохимия крови.
- ❖ **Инвазивные методы:** хорионбиопсия, кордоцентез, амниоцентез.

# Пренатальный скрининг в I триместре

## □ УЗИ

## □ Комбинированный тест (проводят в срок 11-14 нед беременности) включает определение биохимических маркеров:

- ❖ концентрации свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГЧ) и плацентарного протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А);
- ❖ измерение толщины воротникового пространства (ТВП) и копчико-теменного размера (КТР) эмбриона с помощью УЗИ.



## □ Программный комплексный расчет индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

# Пренатальный скрининг во II и III триместрах

- ❑ При сроке беременности **18-21 неделя** - проведение **УЗИ** для исключения поздно манифестирующих врожденных аномалий развития плода.
- ❑ При сроке беременности **30-34 недели** – **УЗИ**.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н  
«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология  
(за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» (с изменениями и  
дополнениями)

# Пренатальный скрининг (клинический случай)

СПб ГБУЗ "Городская поликлиника №46" Женская консультация №6

Протокол  
скринингового ультразвукового обследования  
с 11 недель 0 дней до 13 недель 6 дней беременности  
(в первом триместре беременности)

23 апреля 2015 года Вид исследования: трансабдоминальный

Ф.И.О. — Кл В возраст 30 лет

Менструальный цикл регулярный.

Первый день последней менструации: 15.01.2015 Срок беременности: 14 нед. 0 дн.

В полости матки определяется один живой плод.

КТР (копчико-теменной размер) 75 мм, соответствует 13 нед. 5 дн.

Сердцебиение плода ритмичное. 156 ударов в 1 мин.

ТВП (толщина воротникового пространства) 1.6 мм (норма).

Желточный мешок: не визуализируется.

## ОСМОТРЕНЫ:

Полушария головного мозга	<u>Осмотрено</u>	Кости свода черепа	<u>Осмотрено</u>
Глазницы	<u>Осмотрено</u>	Желудок	<u>Осмотрено</u>
Профиль лица	<u>Осмотрено</u>	Кишечник	<u>Осмотрено</u>
Позвоночник	<u>Осмотрено</u>	Ребра	<u>Осмотрено</u>
4-камерный срез сердца	<u>Осмотрено</u>	Мочевой пузырь	<u>Осмотрено</u>
Кисти	<u>Осмотрено</u>	Стопы	<u>Осмотрено</u>
Место прикрепления пуповины к брюшной стенке	<u>Осмотрено</u>		

Врожденные пороки развития и эхографические маркеры хромосомной патологии не выявлены.

Околоплодные воды: нормальное количество

Плацента располагается в дне матки,  
Внутренний зев не расширен.


Миометрий однородной эхоструктуры, узлы

Визуализация: удовлетворительная

Заключение: Беременность 13 нед. 5 дн.

Рекомендуется контрольное УЗИ в 18-21 недель беременности.

Рекомендуется биохимический скрининг на сроке беременности до 13 нед. 6 дн.

Ф.И.О. врача Расторгуева М.А подпись 



# Пренатальный скрининг

(клинический случай)

ООО НПП "ИБС"

ФГБНУ "НИИАГиР им.Д.О.ОТТА"

СПб, Менделеевская линия д.3, тел. 328-98-09, 328-02-62

Фамилия: **П К.В.** Дата рождения: **09.02.1985** Кол-во плодов: **1**  
Срок беременности основан: **По данным УЗИ от 23.04.2015: КТР 75 мм** Предполагаемая дата родов: **25.10.2015**

Код образца: **151864** Дата ввода данных: **30.04.2015** Вес беременной: **60 кг**  
Дата забора крови: **24.04.2015** Срок берем-ти на момент взятия крови: **13 нед. 5 дней**  
КТР: **75 мм** КТР2: **75 мм** БПР: **75 мм** БПР2: **75 мм** ОГ: **75 мм** ОГ2: **75 мм**  
Маркер Конц. ед. изм. Корр. MOM  
**hCGb 27,8 ng/mL 0,66**  
**NB Присутствует**  
**NT 1,6 mm 0,92**  
**PAPP-A 5 389,6 mU/L 0,94**

Заболевание: Синдром Дауна  
Возрастной риск: **1:890** Расчетный риск: **1:18000** **низкий риск**  
Граница риска: **1:250**

Заболевание: Синдром Эдвардса  
Возрастной риск: **1:8000** Расчетный риск: **1:100000** **низкий риск**  
Граница риска: **1:100**

Заболевание: Синдром Патау  
Возрастной риск: **1:2400** Расчетный риск: **1:100000** **низкий риск**  
Граница риска: **1:100**

Заболевание: Синдром Тернера  
Возрастной риск: **1:6500** Расчетный риск: **1:100000** **низкий риск**  
Граница риска: **1:100**

Важно!! Граница уровня риска по синдрому Дауна принята 1 к 250.

При сдаче крови в диагностически некорректные сроки или неправильном указании данных пациентки расчет риска может быть недостоверен.

При выявлении высокого риска рекомендуется консультация специалиста по пренатальной диагностике.

Отрицательный результат скрининга не исключает возможность рождения ребенка с ВПР.

Дата распечатки: 30.04.2015

# Хорионбиопсия

❑ **Хорионбиопсия** – инвазивная процедура, заключается в получении ворсин хориона для последующего исследования в целях диагностики врожденных и наследственных заболеваний плода; проводят в 10-12 недель беременности.

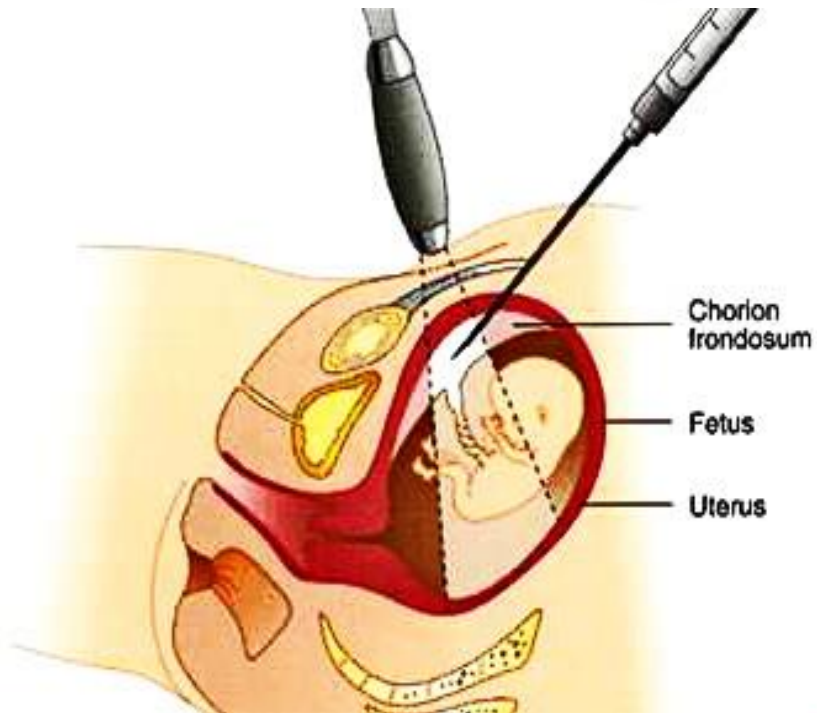
## Показания:

- ❖ Возраст беременной 35 лет и старше.
- ❖ Наличие в семье ребенка:
  - ✓ с множественными ВПР
  - ✓ с синдромом Дауна
- ❖ При предыдущих беременностях диагностирование у плода синдрома Дауна или других хромосомных болезней.
- ❖ Аномалии кариотипа у родителей.
- ❖ Присутствие биохимических и/или ультразвуковых маркеров хромосомных болезней или ВПР у плода.
- ❖ Определение пола плода при наличии X-сцепленных генных заболеваний.

По технике доступа: трансабдоминальная; трансцервикальная



# Хорионбиопсия



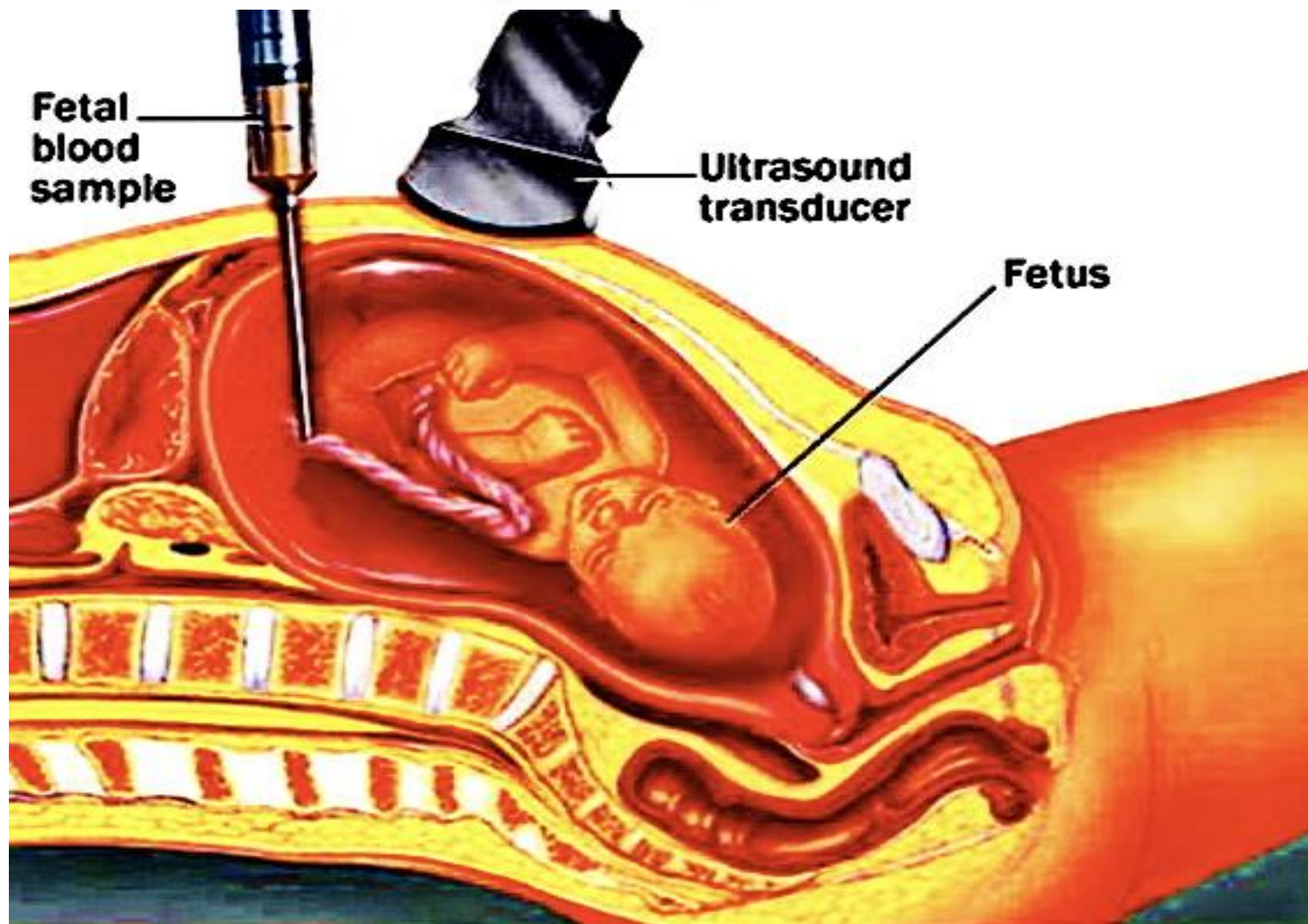
# Кордоцентез

**Кордоцентез** — инвазивная процедура, в ходе которой проводят пункцию сосудов пуповины с целью получения крови для лабораторных исследований или введения лекарственных препаратов плоду.

## Показания:

- ❖ Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний.
- ❖ Является методом выбора для получения плодового материала у sensibilized по эритроцитарным антигенам беременных.
- ❖ Диагностика и оценка степени тяжести заболеваний плода (гемолитической болезни, внутриутробных инфекций).
- ❖ Оценка функционального состояния плода (КОС, биохимические показатели крови, уровень гормонов).
- ❖ Фетотерапия (введение препаратов крови и/или лекарственных средств).

# Кордоцентез



# Амниоцентез

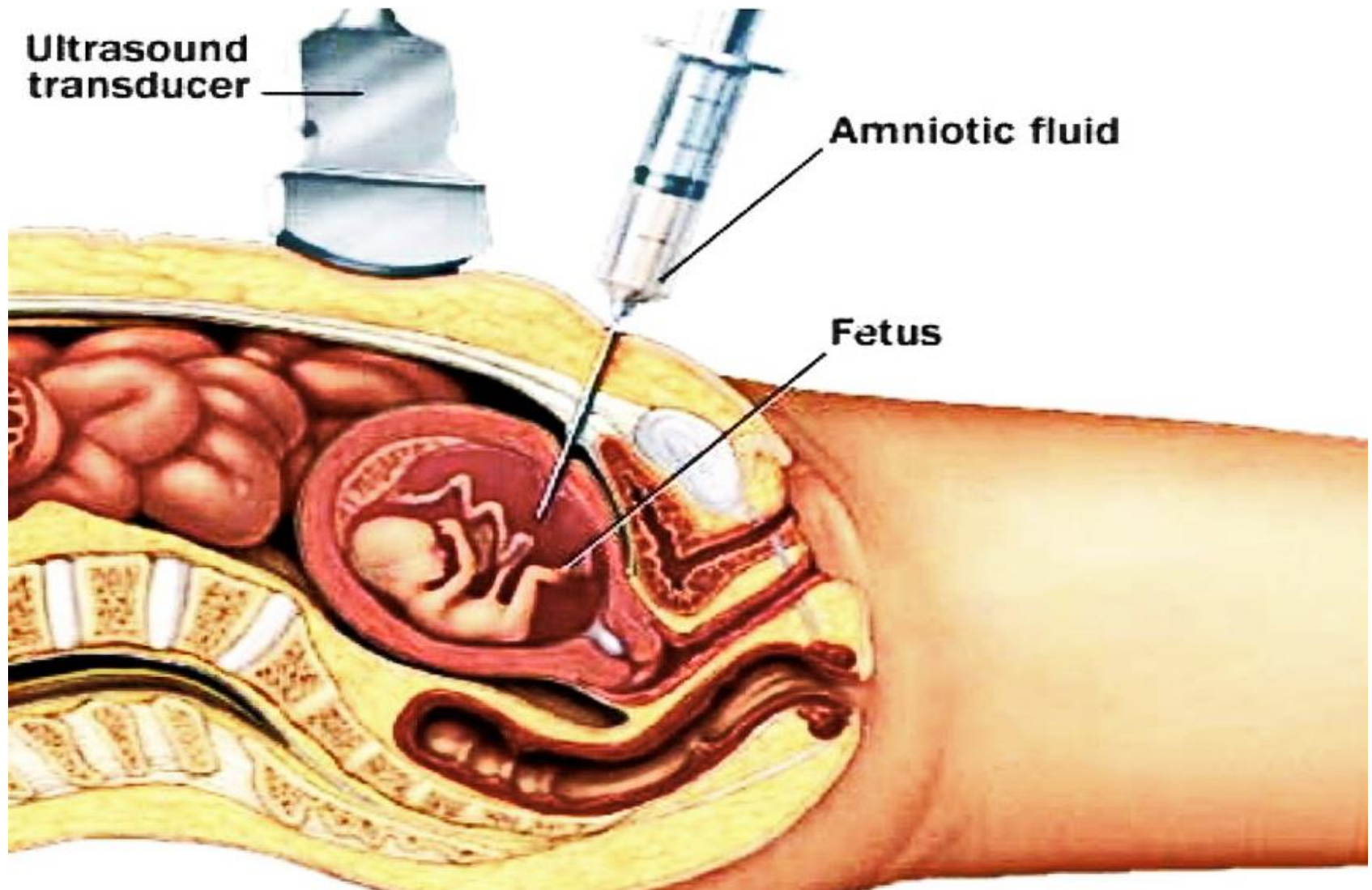
**□ Амниоцентез** – инвазивная процедура, заключается в пункции амниотической оболочки с целью получения околоплодных вод для последующего лабораторного исследования, амниоредукции или введения в амниотическую полость лекарственных средств; выполняется в I, II и III триместре беременности (оптимально — на сроке 16-20 нед беременности).

## Показания:

- ❖ Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний.
- ❖ Лабораторное обнаружение врожденных и наследственных заболеваний основано на цитогенетическом и молекулярном анализе амниоцитов.
- ❖ Амниоредукция (при многоводии).
- ❖ Интраамниальное введение препаратов для прерывания беременности во II триместре.
- ❖ Оценка состояния плода во II и III триместре беременности:
  - ✓ степень тяжести гемолитической болезни плода (ГБП)
  - ✓ зрелость сурфактантов легких
  - ✓ диагностика внутриутробных инфекций
- ❖ Фетотерапия.
- ❖ Фетохирургия.



# Амниоцентез

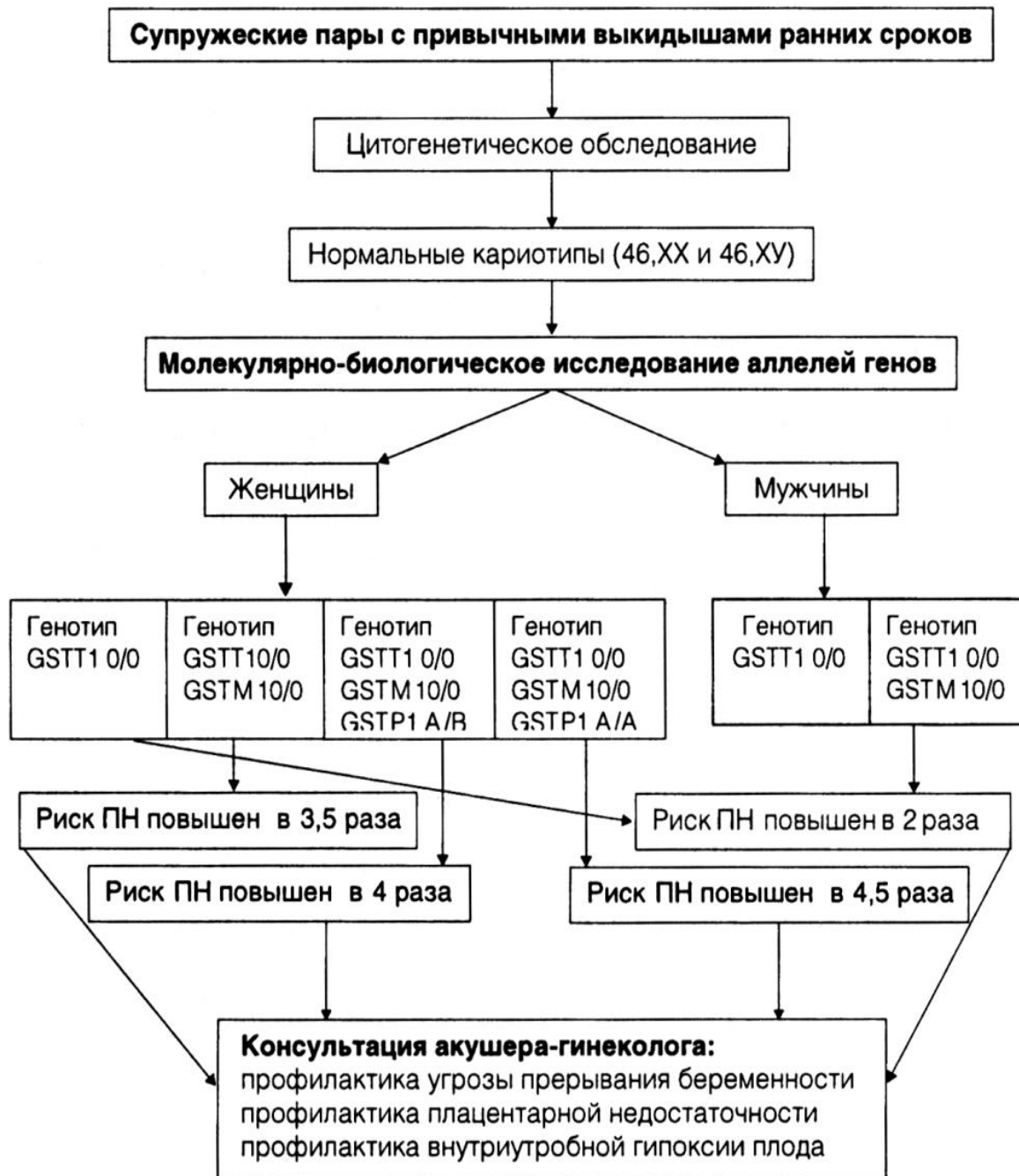


# Гены «детоксикации» - «гены предрасположенности» к невынашиванию

- ❑ В настоящее время известно более 300 «генов предрасположенности», мутации которых не являются нейтральными.
- ❑ К генам «предрасположенности» относят группу генов «детоксикации», которые детерминируют реакцию организма на канцерогены и экотоксины и кодируют белки, определяющие дезактивацию и детоксикацию ксенобиотиков.
  - ❖ К ним относят гены суперсемейства **глутатион-S-траисфераз (GST)**, контролирующие синтез ферментов фазы II детоксикации.
  - ❖ Они играют важную роль в антенатальном развитии и, по-видимому, активно влияют на резистентность зародыша к неблагоприятным экзогенным факторам

[Баранов В. С., 1998-2008]





**Риск привычного  
НБ в зависимости  
от генотипа  
супругов**

# Анатомические причины привычного невынашивания беременности

## □ **ВПР матки:**

- ❖ полное удвоение матки
- ❖ двурогая
- ❖ седловидная
- ❖ однорогая матка
- ❖ частичная или полная внутриматочная перегородка

## □ **Приобретенные анатомические дефекты:**

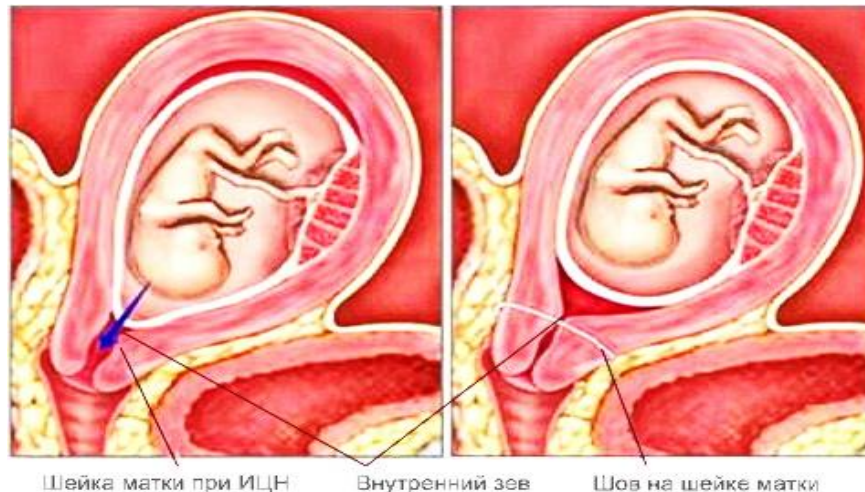
- ❖ внутриматочные синехии - синдром Ашермана
- ❖ субмукозная миома матки

## □ **Истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН)**

- Частота анатомических аномалий у пациенток с привычным выкидышем варьирует в пределах 10-16%. (Всем женщинам с привычной потерей беременности необходимо проведение УЗИ для исключения анатомических дефектов.)

# Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)

- ❑ Это патологическое состояние, характеризующееся недостаточностью перешейка и шейки матки, приводящая к самопроизвольному прерыванию беременности во II и III триместрах беременности. Иными словами, это такое состояние шейки матки при беременности, при котором она начинает истончаться, становясь мягкой, укорачиваться и раскрываться, теряя способность удерживать плод в матке в сроках до 36 недель. ИЦН является частой причиной невынашивания беременности в сроках с 16 до 36 недели.
- ❑ ИЦН - наиболее частая причина невынашивания из всех анатомических причин. Является наиболее частым неблагоприятным последствием внутриматочных вмешательств и травматических повреждений шейки матки в родах. При наличии ИЦН беременность, как правило, прерывается в поздние сроки: наступает поздний выкидыш или преждевременные роды. Частота ИЦН колеблется в пределах от 7,2 до 13,5 %.



# Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)

- ❑ Является наиболее частым неблагоприятным последствием внутриматочных вмешательств и травматических повреждений шейки матки в родах.
- ❑ При наличии ИЦН беременность, как правило, прерывается в поздние сроки: наступает поздний выкидыш или преждевременные роды.
- ❑ Частота ИЦН колеблется в пределах от 7,2 до 13,5 %.

## Типы ИЦН:

1. **Травматическая** — как осложнение частых или грубых внутриматочных вмешательств, сопровождающихся инструментальным расширением внутреннего зева или его повреждением вследствие травматичных родов или выкидыша.
2. **Функциональная** — при эндокринных нарушениях: гипофункции яичников и гиперандрогении.
3. **Врожденная** — при генитальном инфантилизме и пороках развития матки.

# Специальные методы исследования

- ❑ **Гистеросальпингография** в первой фазе менструального цикла (7-9-й дмц)
- ❑ **Гистероскопия** (лечебно-диагностическая)
- ❑ **УЗИ**: в первой фазе менструального цикла - субмукозная миома матки, внутриматочные синехии; во второй фазе цикла - внутриматочная перегородка, двурогая матка
- ❑ **Соногистерография**: трансвагинальное УЗИ с предварительным введением в полость матки изотонического раствора хлорида натрия
- ❑ **MPT** - в сложных случаях для верификации диагноза

# Диагностика ИЦН основывается на комплексе показателей:

- ❑ Анамнез — прерывание беременностей происходит без клинических признаков во II триместре, часто начинается с отхождения околоплодных вод.
- ❑ Осмотр в зеркалах и влагалищное исследование.
- ❑ Специальное обследование.

## **Критерии диагностики ИЦН вне беременности:**

- ❖ Свободное введение в цервикальный канал расширителя Гегара № 6 во 2-ю фазу цикла.
- ❖ При ГСГ на 18-20 день цикла ширина внутреннего зева более 6,0 мм (при норме 2,63 мм).
- ❖ Для установления формы ИЦН вводится 1 мл 17-ОПК. Повторное обследование проводится через 3 дня. Если размеры перешейка сохраняются — имеется органическая ИЦН, если перешеек суживается — функциональная ИЦН.
- ❑ Важным методом диагностики ИЦН является УЗИ области внутреннего зева.

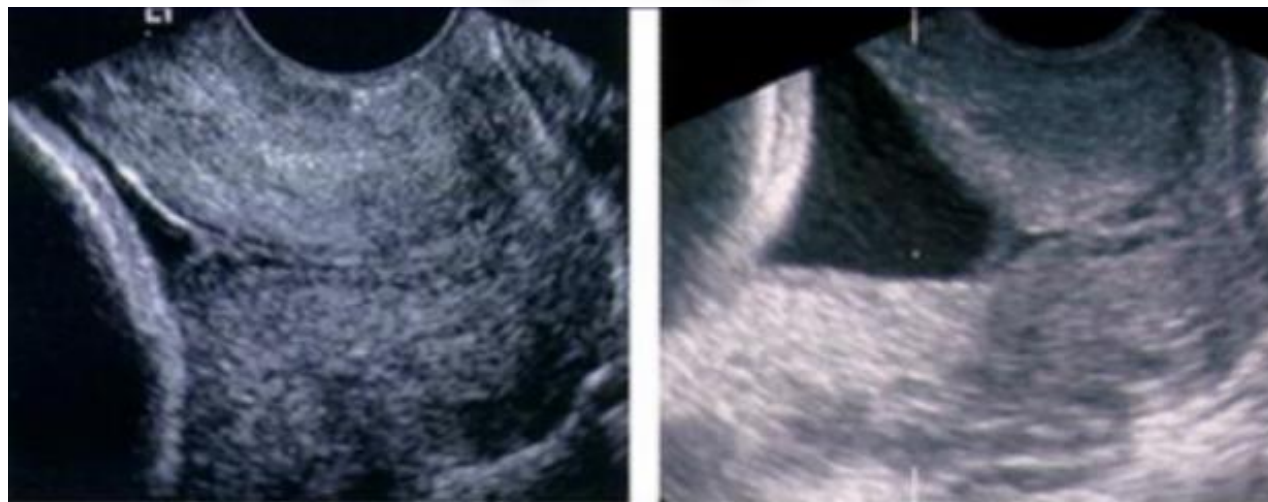


# Диагностика ИЦН при беременности:

## □ **Мониторинг состояния шейки матки методом трансвагинального УЗИ:**

- **Если при сроке беременности менее 20 недель длина шейки матки у повторнобеременной равна 3 см, то это требует интенсивного наблюдения за женщиной с отнесением ее в группу риска.**
- **Если в сроки 17-20 недель беременности у повторнорожавших женщин шейка укорачивается до 2,9 см, то это указывает на ИЦН.**
- **Если длина шейки матки равна 2 см, это является признаком ИЦН и может служить показанием к хирургической коррекции.**

# Структурные изменения шейки матки при ИЦН



Нормальная  
шейка матки



ИЦН

# Лечение

- ❑ Хирургическое, с использованием гистеро-, лапароскопии.
- ❑ В послеоперационном периоде эффективность введения в полость матки спирали, катетера Фоллея - не доказана.
- ❑ Для улучшения роста эндометрия в течение 3-х менструальных циклов проводят циклическую гормонотерапию 17- $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном.
- ❑ Планирование беременности через 3 месяца после операции с предварительным исследованием состояния эндометрия и кровотока по данным УЗИ.
- ❑ **Ведение беременной:** специальной терапии, достоверно повышающей частоту сохраненных беременностей нет, однако это не исключает использование традиционных схем терапии (спазмолитики, седативные, гестагено- и гемостатическая терапия), как элемента психотерапии.

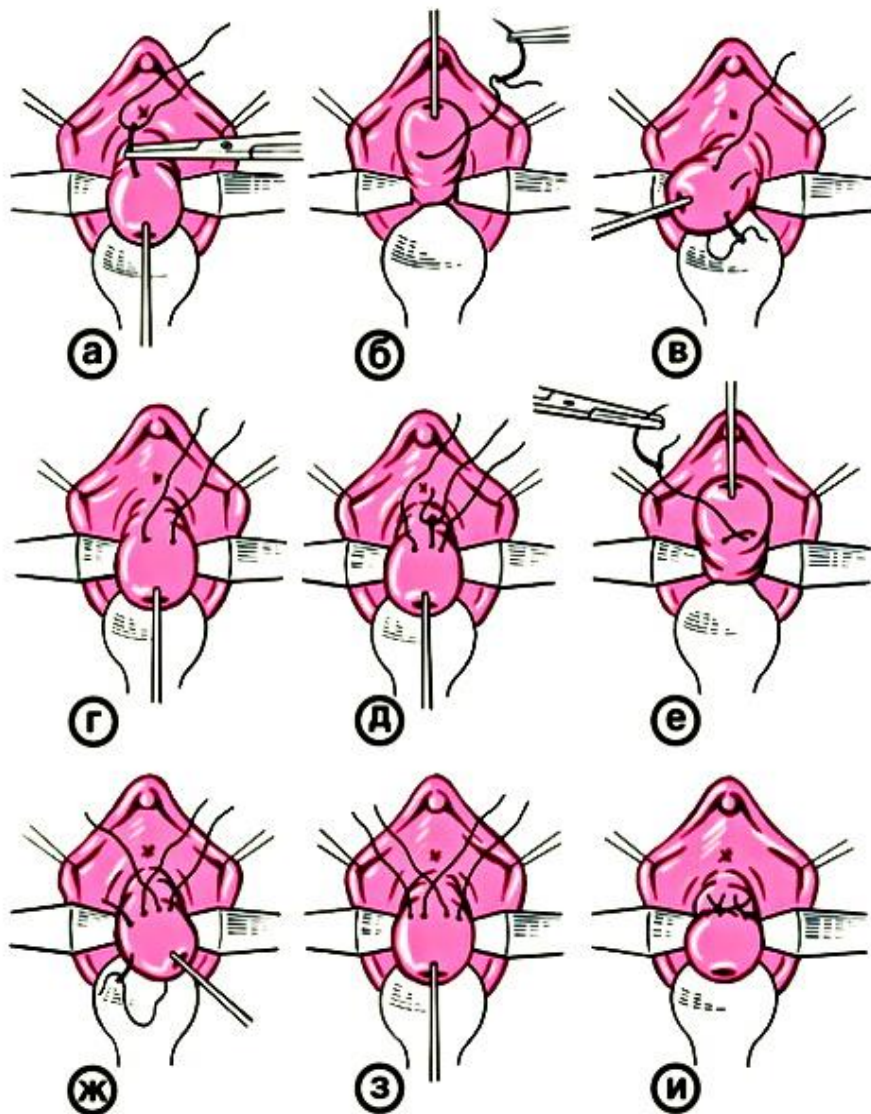
# Показания к хирургическому лечению ИЦН:

- 1. Выявление ИЦН органического генеза вне беременности.**
  - 2. Наличие прогрессирующих признаков недостаточности шейки матки:** изменение консистенции, укорочение, постепенное увеличение «зияния» наружного и раскрытие внутреннего зева.
  - 3. Наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей или преждевременных родов во II и III триместрах беременности.**
- ❖ Способы хирургической коррекции ИЦН - наложение шва на шейку матки.
  - ❖ Вопрос о **наложении шва на шейку матки** при пролабирующем плодном пузыре, низком расположении плаценты и многоплодии следует решать индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации.
  - ❖ В случаях, когда нет возможности наложения шва на шейку можно применять разгрузочный акушерский пессарий.

# Факторы, отрицательно влияющие на эффективность хирургической коррекции

- ПОЗДНИЕ САМОПРОИЗВОЛЬНЫЕ ВЫКИДЫШИ В АНАМНЕЗЕ
- ИЦН В АНАМНЕЗЕ
- ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ В АНАМНЕЗЕ
- ДЛИТЕЛЬНАЯ УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
- КОЛЬПИТ
- ДЛИНА ШЕЙКИ МАТКИ ПО УЗИ ПЕРЕД НАЛОЖЕНИЕМ ШВОВ <20 мм
- ВОРОНКООБРАЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВНУТРЕННЕГО ЗЕВА ПО УЗИ >9 мм

# Лечение ИЦН



Наложение шва на шейку матки



Пессарий

# Тактика ведения беременности при истмико-цервикальной недостаточности

КЛИНИКА ИЦН, УЗИ-МАРКЕРЫ, ДАННЫЕ АНАМНЕЗА

БАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЦН (7-8 БАЛЛОВ)

ДО 24 НЕДЕЛЬ

24 – 33 НЕДЕЛИ

ОРГАНИЧЕСКАЯ  
ИЦН

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
ИЦН

ХИРУРГИЧЕСКОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ  
+ ПЕССАРИЙ  
(ВЫРАЖЕННАЯ СТЕПЕНЬ ИЦН,  
МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ)

АКУШЕРСКИЙ  
ПЕССАРИЙ

1. БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗКОВ (каждые 2-3 недели)
2. УЗИ-КОНТРОЛЬ СОСТОЯНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ (по показаниям)
3. ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (по показаниям)

ДОСРОЧНОЕ СНЯТИЕ ШВОВ,  
УДАЛЕНИЕ ПЕССАРИЯ (по  
ПОКАЗАНИЯМ)

СНЯТИЕ ШВОВ И УДАЛЕНИЕ  
ПЕССАРИЯ В 37 НЕДЕЛЬ



# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- ❑ Выделяют: **аутоиммунные** и **аллоиммунные** нарушения, ведущие к **привычному невынашиванию беременности**.
- ❑ При **аутоиммунных процессах** развивается агрессия иммунной системы к собственным тканям матери, т.е. иммунный ответ направлен против собственных антигенов; в этой ситуации плод страдает вторично в результате повреждения материнских тканей: **транзиторная тромбоцитопения новорожденных, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и др.**
- ❑ При **аллоиммунных нарушениях** иммунный ответ беременной направлен против антигенов эмбриона (плода), полученных от отца и потенциально чужеродных для организма матери:

# **Реализация аллоиммунных механизмов**

- Гемолитическая болезнь новорожденных в связи с Rh – или ABO-сенсибилизацией, сенсибилизация к другим эритроцитарным антигенам.**
- Совместимость супругов по системе HLA, когда мать не может вырабатывать антитела, защищающие плод от ее иммунной агрессии.**

# Характер аутоиммунных маркеров и их проявлений

Аутоиммунные маркеры	Характер патологии
Антиспермальные антитела	Аутоиммунное бесплодие у мужчин (нарушение подвижности сперматозоидов), бесплодие у женщин, связанное с фиксацией сперматозоидов антителами цервикального секрета.
Антитела к $\beta$ -субъединице хорионического гонадотропина, прогестерону	Прерывание беременности на ранних стадиях беременности (обычно описываемое как задержка менструального кровотечения на 4-5 дней).
Антитела к Zona pellucida	Прерывание беременности на самых ранних (доимплантационных) стадиях беременности.
Антиовариальные антитела	Формирование яичниковой недостаточности, нарушение менструального цикла, нарушение течения беременности в связи с гормональной недостаточностью.
Антитела к ДНК, к $\beta_2$ -гликопротеину, антинуклеарные антитела	Нередко сопровождают и усиливают проявления АФС.

# Антифосфолипидный синдром (АФС) (патогенез)

- При взаимодействии антифосфолипидных антител с фосфолипидами на мембранах эпителиальных клеток развивается:
  - ❖ системная эндотелиальная дисфункция
  - ❖ дисрегуляция в системе гемостаза.

## Разновидности АФС:

### Первичный:

- ❖ при наличии клинических признаков заболевания и отсутствии симптомов различных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

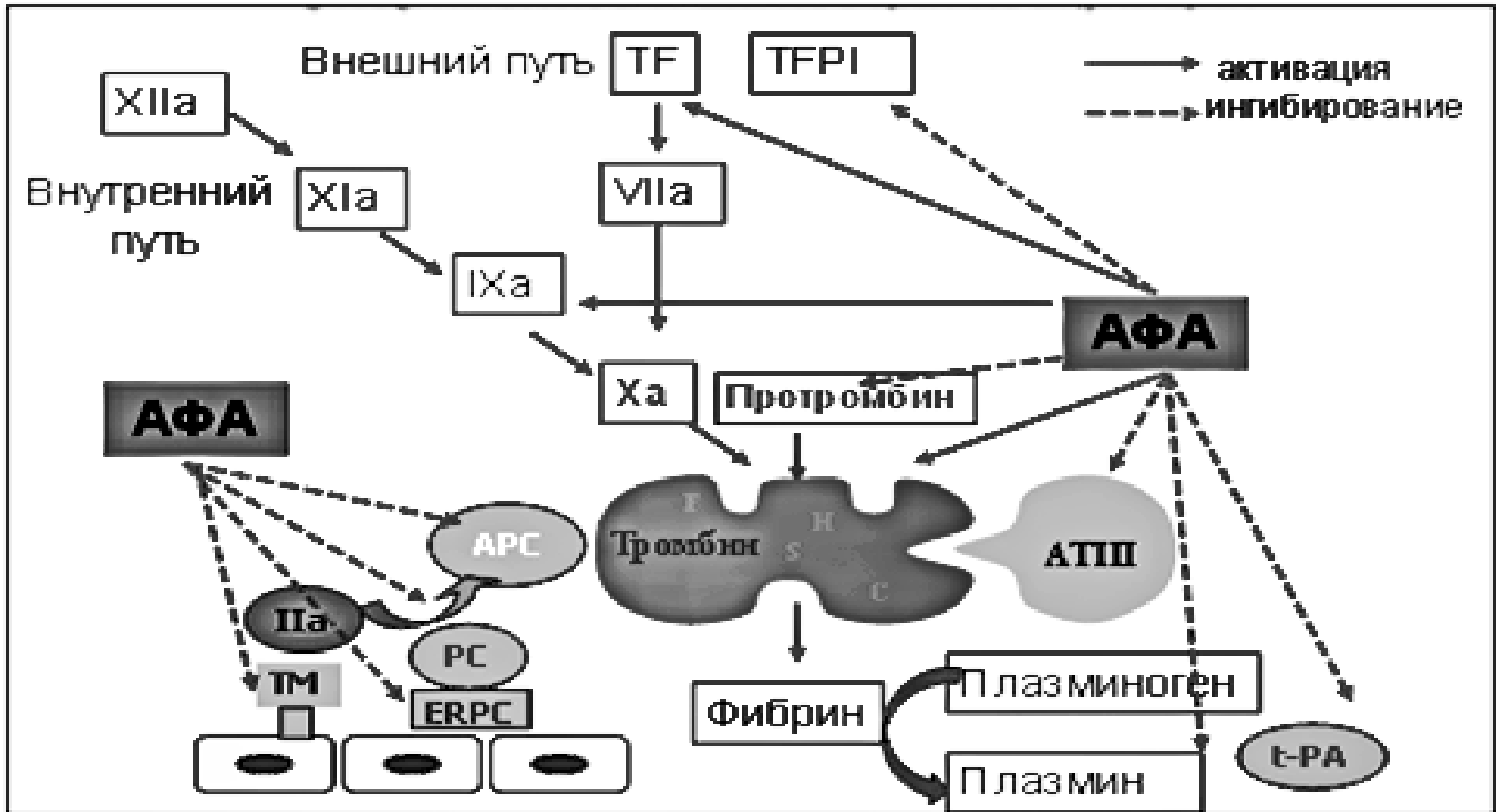
### Вторичный:

- ❖ на фоне заболеваний соединительной ткани, различных аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, инфекций, лекарственной терапии.

# Проявление эндотелиальной дисфункции при АФС

- ❑ Подавление синтеза эндотелиальными клетками **простацилина** — наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора.
- ❑ Снижение активности **антитромбина III**.
- ❑ Повреждение мембран эндотелиальных клеток с экспозицией анионных фосфолипидов и индукция синтеза тканевого фактора (TF), что приводит к **запуску внутреннего пути свертывания крови**. Активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор фон Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.
- ❑ Образование **антиэндотелиальных антител**.
- ❑ **Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия:** взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в **увеличении экспрессии молекул адгезии** (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1), **продукции провоспалительных цитокинов** (TNF-α, IL-1β, IL-6).

# АФА - «тройной удар» по системе гемостаза: ингибирование антикоагуляционной системы, фибринолиза и активации коагуляции



AT III - антитромбин III; t-PA - активатор плазминогена тканевого типа; TF - тканевый фактор;  
TFPI - ингибитор пути тканевого фактора; PC — протеин С; TM — тромбомодулин  
EPCR - эндотелиальный рецептор протеина С.



# Проявления АФС при беременности

1 триместр	2 триместр	3 триместр
аборты	гибель плода	
		преэклампсия
	задержка внутриутробного роста	
		преждевременные роды
	тромбозы	

# Патогенез синдрома потери плода при АФС

## Нетромботические эффекты и дефекты плацентации

- Клеточные повреждения
- Индукция апоптоза
- Ингибирование пролиферации (подавление экспрессии гепарин-связывающего EGF на трофобласте)
- Подавление хорионического гонадотропина
- Нарушение инвазии трофобласта (влияние на интегрины и кадгеринны)
- Нарушение дифференцировки эндометрия

**АФА**

```
graph TD; A[АФА] --> B[Нетромботические эффекты и дефекты плацентации]; A --> C[Локальное воспаление]; A --> D[Тромботические механизмы];
```

## Тромботические механизмы

- Распространенные тромбозы
- Инфаркты плаценты
- Разрушение аннексинового барьера
- АТ к бета2-GPI, АТ к аннексину V
- Резистентность к APC

## Локальное воспаление

- Нарушение баланса Th1/Th2
- Отложение компонента (C5a активирует TF и привлечение нейтрофилов; нарушается экспрессия белка DAF/CD55, регулирующего систему компонента)
- Активация нейтрофилов, моноцитов
- Гиперпродукция TNF-альфа, хемокинов
- Нарушение деградации хемокинов (дефицит рецептора D4)

# **Антифосфолипидный синдром (АФС) (патогенез акушерских осложнений)**

- ❑ Влияние антифосфолипидных антител на систему гемостаза может проявляться также:
  - ❖ снижением активности естественных антикоагулянтов (протеина С, S и АТ III)
  - ❖ развитием тромботической и иммунной тромбоцитопении.

## **Из-за этих нарушений возникают:**

- ❖ вазоконстрикция
- ❖ усиленная агрегация тромбоцитов
- ❖ внутрисосудистый тромбоз.
- ❑ Ранние преембрионические выкидыши при АФС обусловлены нарушением процесса имплантации.
- ❑ Под воздействием антифосфолипидных АТ:
  - ❖ изменяются предимплантационные характеристики морулы (заряд, конфигурация)
  - ❖ нарушается слияние синцития
  - ❖ происходит подавление продукция ХГЧ

**Это всё приводит к снижению глубины инвазии трофобласта и прерыванию беременности.**

# **Диагностика АФС (анамнестические данные)**

- Один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед и более (включая замершую беременность).
- Три и более самопроизвольных выкидыша на преембрионической или ранней эмбрионической стадии (при исключении других причин невынашивания)
- Мертворождения
- Неонатальная гибель плода как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности обязательно необходимо обратить внимание на
- Случаи артериального или венозного тромбоза в возрасте до 45 лет (преходящие нарушения мозгового кровообращения, тромбоз сосудов сетчатки, инфаркт, инсульт, тромбофлебит и др.)
- Патологию ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, эндокринных органов (болезни клапанов сердца, кардиомиопатия, легочная гипертензия, почечная и надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм и др.)
- Наследственность: наличие у родственников ревматических заболеваний, рецидивирующих инсультов и инфарктов (особенно в возрасте до 45 лет), рецидивирующего тромбофлебита.

# Антифосфолипидный синдром (АФС) (диагностика)

## Лабораторные исследования

**Определение в сыворотке крови:**

- волчаночного антикоагулянта**
- антикардиолипидных антител** класса IgM
- антител** класса IgM к **анионным фосфолипидам**:  
фосфадитилсерину, фосфатидиловой кислоте,  
фосфатидилинозитолу, фосфатидилглицеролу.
- антител** к нейтральным фосфолипидам,  
фосфатидилэтаноламину.
- антител** к **плазменным белкам-кофакторам**:  $\beta$ -2-  
гликопротеину-I, протромбину, аннексину V.

# **Обследование для выявления иммунологических причин невынашивания**

- ❑ Определение АФА (кардиолипину, подгруппе фосфолипидов, плазменным белкам-кофакторам)**
- ❑ Определение других аутоантител (антиспермальных, антиовариальных, к белкам эндометрия, к ХГЧ, к ДНК, антинуклеарных и др.)**
- ❑ Определение аллоиммунных антител**
- ❑ Определение совместимости супругов по системе HLA**



# **Лечение при аутоиммунном генезе невынашивания (АФС)**

- Антиагреганты (курантил, тромбоасс)**
- Антикоагулянты (фраксипарин)**
- Иммуноглобулин**
- Преднизолон (при системных заболеваниях)**
- Плазмоферез**
- Вобэнзим**
- Полиненасыщенные жирные кислоты**

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ, ИХ РОЛЬ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

- Термин **«тромбофилия»** означает предрасположенность к тромбозу вследствие **генетических и приобретенных дефектов** как в противосвертывающей (антикоагуляционной и фибринолитической) системе крови, так и в самом процессе коагуляции.

## Различают:

- ❖ генетически обусловленные
- ❖ приобретенные тромбофилии

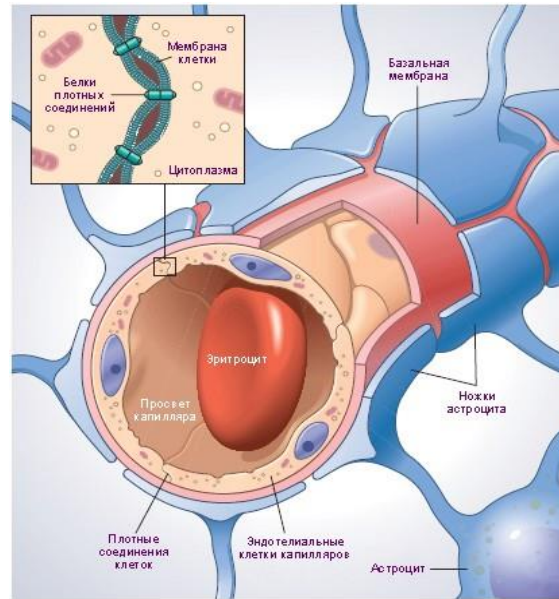
# Разновидности тромбофилий

## Генетически обусловленные (наследственные):

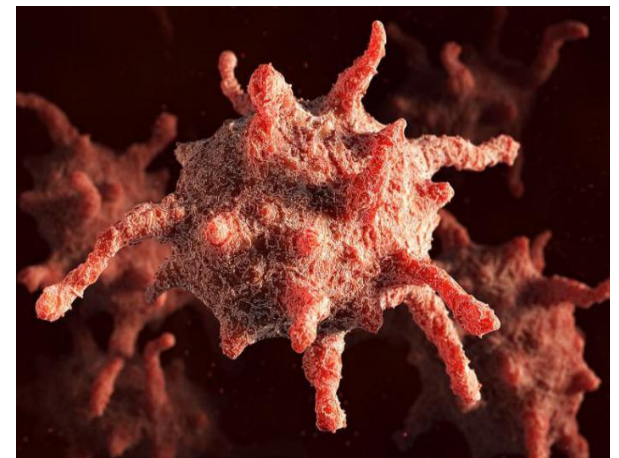
- ❖ дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C и S)
- ❖ мутация гена V фактора Leiden (**резистентность к протеину C**)
- ❖ мутация гена протромбина G20210A
- ❖ мутация гена MTHFR C677T (связанного с **гипергомоцистеинемией**)
- ❖ полиморфизм генов PAI-1 4G/5G (связанного с **фибринолизом**)
- ❖ полиморфизм G/A455 в гене фактора I (связанного с **гиперфибриногенемией**)
- ❖ полиморфизм PI A1/A2 в гене GPIIb (связанного с **гиперагрегацией тромбоцитов**)
- ❖ **синдром липких тромбоцитов**

## Приобретенные тромбофилии:

- ❖ антифосфолипидный синдром
- ❖ сенсibilизация к хорионическому гонадотропину
- ❖ вторичная гипергомоцистеинемия
- ❖ эссенциальный тромбоцитоз
- ❖ злокачественные заболевания

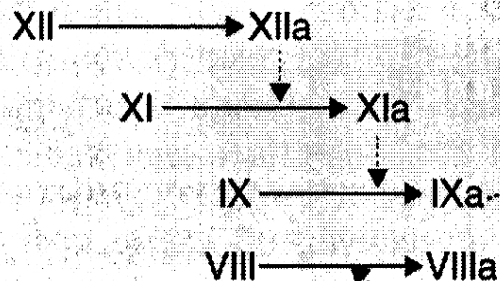


**Вспомним  
систему  
гемостаза!**

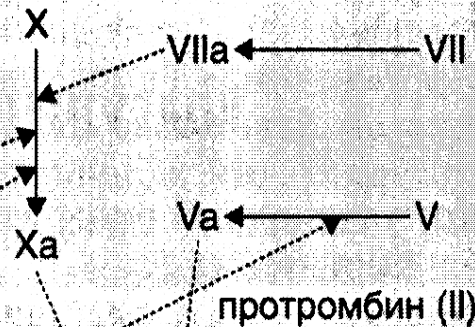




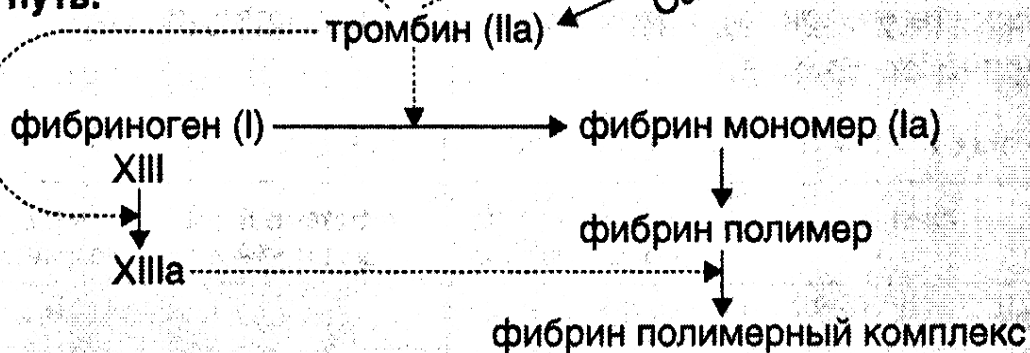
**Внутренний путь:**  
повреждение эндотелия сосуда  
(комплекс коллагена  
и высокомолекулярного  
кининогена, прекалликреина)



**Внешний путь:**  
травма (тканевой фактор)



**Общий путь:**



клетки крови

вторичный тромб

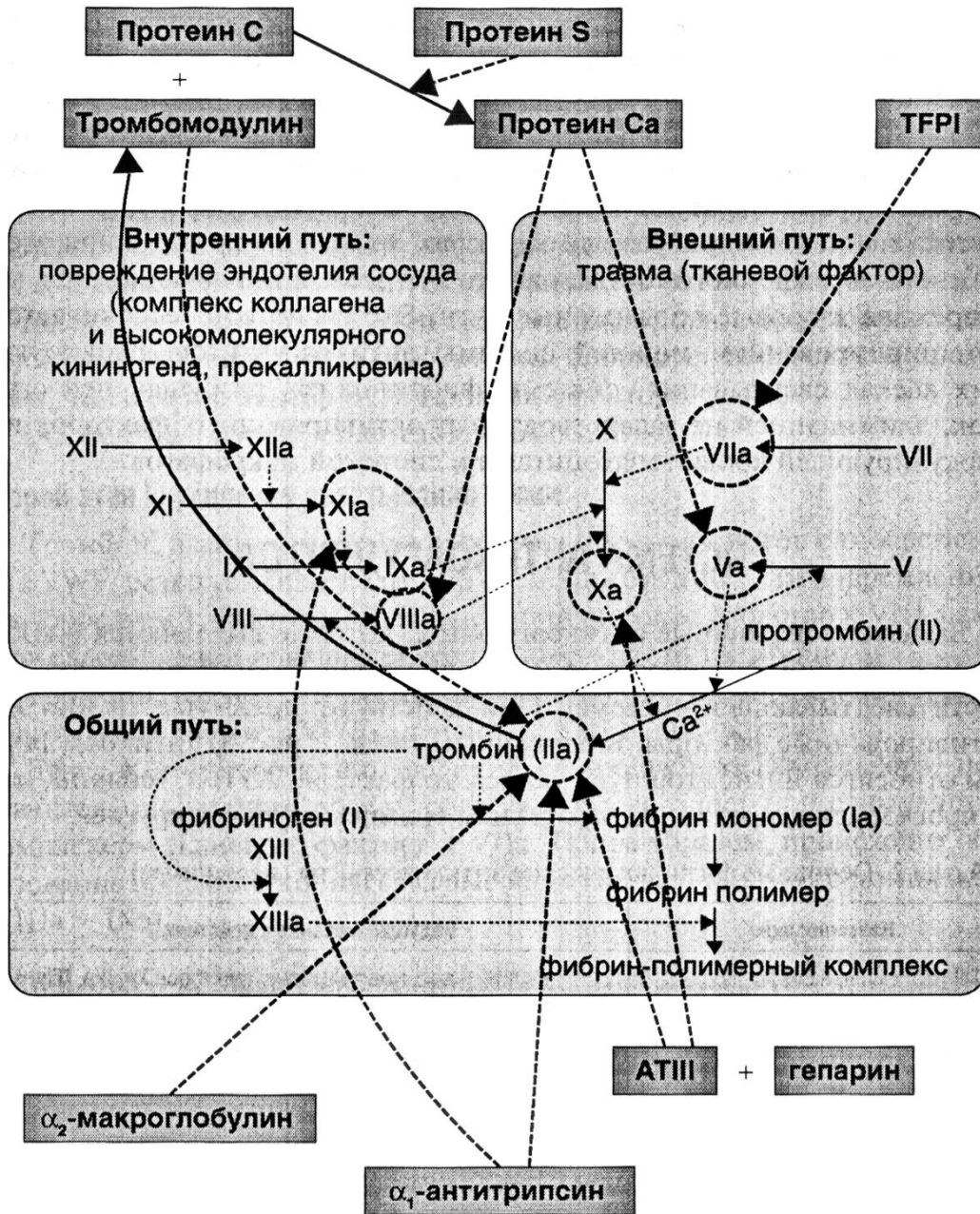
# Свёртывающая система крови

[Стуклов Н.И., 2016]



# Свёртывающая система и противосвёртывающая система (система антикоагулянтов)

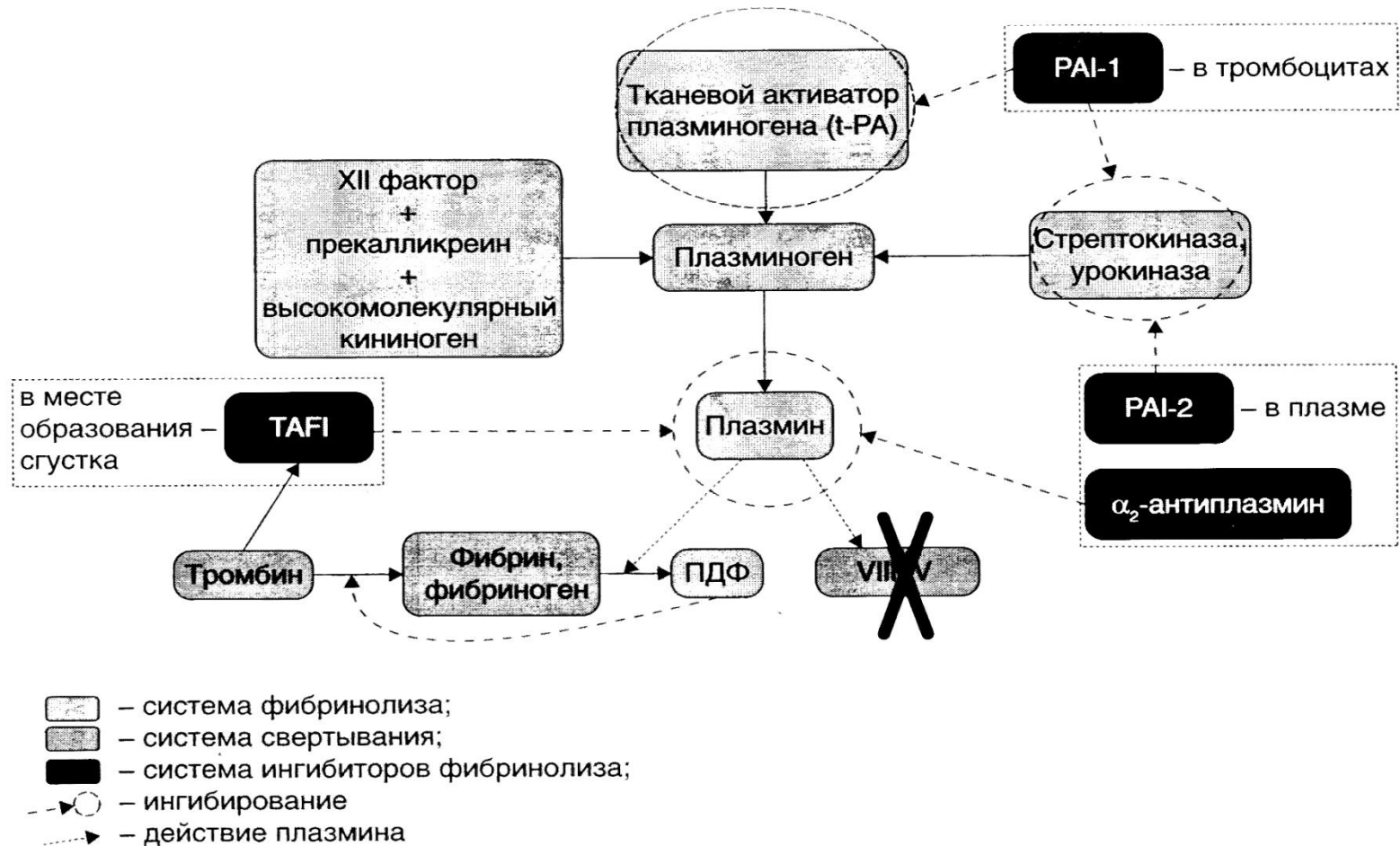
[Стуклов Н.И., 2016]



Функции антикоагулянтов:  
 TFPI — ингибитор пути тканевого фактора;  
 ATIII — антитромбин III;  
 протеин Ca — активированный протеин C;

---► — блокирование активированных факторов свертывания

# Система фибринолиза



**Система способствует растворению образовавшегося фибринового сгустка: плазмин расщепляет фибрин, фибриноген, VIII и V факторы свёртывания.**

PAI-1 и 2 - ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2; TAFI - ингибитор фибринолиза;

ПДФ - продукт деградации фибрина.

# Важнейшие показатели активности системы гемостаза во время беременности

Показатели	Триместр беременности		
	I	конец II	конец III
Фибриноген, г/л	2,98–0,08	3,11–0,31	4,95–0,62
АЧТВ, с	39,2–4,1	36,5–2,1	34,1–2,5
АВР, с	64,4–6,9	61,4–5,9	51,1–4,8
Протромбиновый индекс, %	89,3–4,5	95,4–5,3	108,8–3,3
ПДФ, мкг/мл	<2	<2	5,7–0,9
Антитромбин III, г/л	0,222–0,032	0,175–0,013	0,15–0,019
ИТП тромбозластограммы, у.е.	8,5–1,3	10,4–1,9	18,1–3,4
Тромбоциты, $10^9$ /л	302–14,5	288–12	250–14

**АЧТВ** — активированное частичное тромбопластиновое время;

**АВР** — активированное время рекальцификации;

**ПДФ** — продукты деградации фибриногена;

**ИТП** — индекс тромбодинамического потенциала.



# Наследственные тромбофилии

## Дефицит антитромбина III:

- ❖ Связан со снижением синтеза АТ III или нарушением его функциональной активности.
- ❖ Дефицит естественного антикоагулянта приводит к коагуляционному напряжению гемостаза.
- ❖ Характерен повышенный риск развития тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
- ❖ Часто возникают тромбозы в глубоких венах нижних конечностей и илеофemorальных венах.
- ❖ Тромботические осложнения чаще впервые возникают при наличии сопутствующих факторов риска: оперативное вмешательство, беременность, травма, инфекция.

## Дефицит протеина С:

- ❖ Характеризуется снижением его уровня или функциональной активности.
- ❖ Наиболее тяжелые проявления возникают при гомозиготной мутации гена; менее тяжелые последствия наблюдаются с гетерозиготными мутациями протеина С.
- ❖ При дефиците протеина С поверхностные тромбофлебиты, тромбозы глубоких вен и тромбоэмболические осложнения появляются в молодом возрасте.
- ❖ У 20 % предрасполагающим фактором к тромбозам является беременность.

# Наследственные тромбофилии

## Дефицит протеина S:

- ❖ Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, чаще встречается гетерозиготное носительство (позднее проявление симптомов, высокий процент спонтанных тромбозов).
- ❖ Клинические проявления включают поверхностные тромбофлебиты, тромбозы глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА).
- ❖ У пациенток увеличивается риск спонтанных абортов и мертворождений в 1,8 раза.

## Мутация V фактора Leiden:

- ❖ Связана с резистентностью к активированному протеину С (АПС-Р).
- ❖ АПС не способен в достаточной степени контролировать образование тромбина и активацию фактора X.
- ❖ Кроме того, нарушаются и профибринолитические свойства АПС.
- ❖ Мутация V фактора Leiden является причиной тромбозов в 64 % случаев.
- ❖ Её мутацию рассматривают как одну из основных причин синдрома потери плода, венозных тромбозов и тромботических осложнений в детском возрасте.

# Наследственные тромбофилии

## Мутация протромбина G20210A:

- ❖ Наследуется по аутосомно-доминантному типу.
- ❖ У 87 % пациентов выявляется повышенный уровень протромбина.
- ❖ Часто встречается в сочетании с мутацией фактора V Leiden. Может быть причиной тромбоза глубоких вен, церебральных тромбо-окклюзивных заболеваний.
- ❖ При беременности в десятки раз увеличивается риск венозных тромбозов.

## Полиморфизм G/A4SS в гене фактора I фибриногена:

- ❖ Вызывает гиперфибриногеномию, что приводит к снижению фибринолиза, десинхронизации процессов фибринолиза и фибринообразования, десинхронизации процесса коагуляции и фибринолиза.
- ❖ Клинически проявляется венозными тромбозами и инфарктами.

# Наследственные тромбофилии

## Полиморфизм генов PAI-1 (4G/5G) — ингибитор активатора плазминогена эндотелиального типа PAI-1:

- ❖ Приводит к снижению фибринолиза, к десинхронизации процессов фибринолиза и фибринообразования.
- ❖ Клинически проявляется венозными тромбозами и инфарктами, имеются ранние преэмбриотические потери.
- ❖ В условиях гипофибринолиза происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации.
- ❖ В этой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.
- ❖ Часто встречается у женщин с ПКЯ и метаболическим синдромом.



# Наследственные тромбофилии

## Гипергомоцистеинемия (ГГЦ):

### *Причины:*

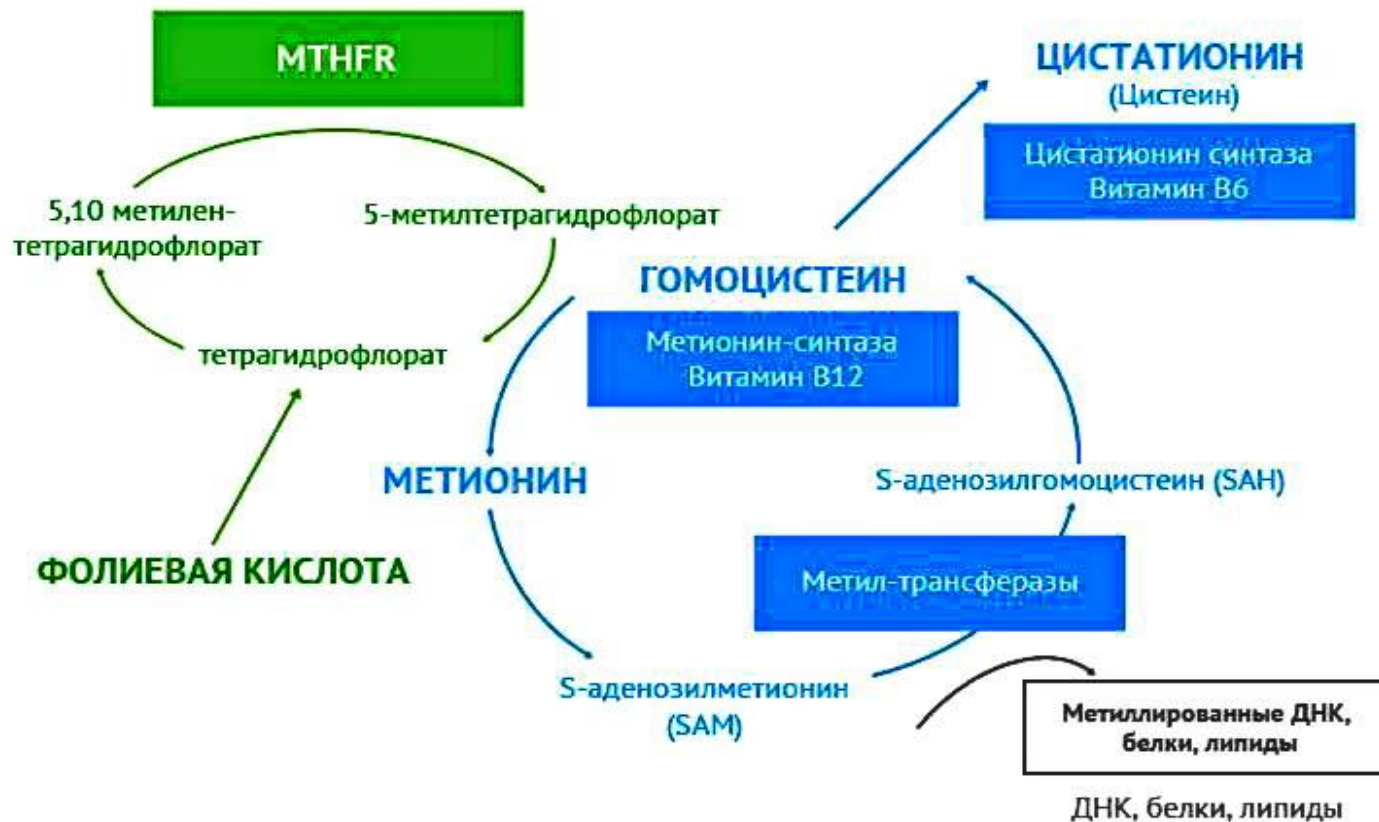
#### □ Генетические дефекты (первичная ГГЦ):

- ❖ мутация гена MTHFR 677TT ферментов метионинового цикла (частое сочетание с полиморфизмом генов тромбофилии)

#### □ Негенетические факторы (вторичная ГГЦ):

- ❖ недостаток поступления с пищей фолатов и витаминов группы В, их усвоение
- ❖ некоторые заболевания: гипотиреоз, сахарный диабет, ревматоидный артрит и др.
- ❖ курение, частое употребление кофе и алкоголя
- ❖ прием некоторых лекарственных препаратов: теofilлин, никотиновая кислота, КОК и др.

# Роль гомоцистеина в фолатном цикле



- Гомоцистеин (ГЦ) образуется в организме на промежуточном этапе обмена метионина и фолатов, обеспечивающих ряд важнейших для организма функций: перенос  $\text{CH}_3$ -группы, востребованной в реакциях метилирования; образование цистеина, глутатиона, гепарина, гепаран-сульфата и хондроитин-сульфата, а также активных фолатов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот.
- Перечисленные обменные процессы происходят внутри клетки и зависят от активности целого ряда ферментов и содержания их кофакторов (витаминов  $\text{B}_{12}$ ,  $\text{B}_6$ ,  $\text{B}_2$ )

# **Гипергомоцистеинемия (ГГЦ):**

## **Молекулярный механизм действия гомоцистеина (ГЦ) на эндотелиальные клетки сосудов:**

- ❖ окислительное повреждение эндотелия
- ❖ нарушение функционирования внутриклеточных ферментов (в том числе NO-синтетазы)
- ❖ образование сульфгидрильных связей с другими белками
- ❖ подавление АДФ-азной активности тромбоцитов, что приводит к их гиперагрегации
- ❖ усиливает генерацию тромбина, а это ведет к фибринообразованию, снижается активность естественных антикоагулянтов и фибринолиза



- дефекты имплантации
- снижение глубины децидуальной инвазии трофобласта
- нарушение нормального развития фетоплацентарного кровообращения



**Привычное НБ**

# ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Заболевания щитовидной железы

Заболевания ЖКТ

Сахарный диабет и ожирение

Генетические дефекты

Хронические воспалительные заболевания

Прием фармацевтических препаратов

Нарушение функций почек



## ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ



## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ (ГГЦ)



### НЕВЫНАШЕВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

### ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Гестоз

Выкидыш

Отслойка плаценты

Плацентарная недостаточность

«Заячья губа»

Гидроцефалия

Мозговая грыжа

Дефекты нервной трубки

# Роль гипергомоцистеинемии в развитии акушерской патологии





# Лечение гипергомоцистеинемии

- **Препараты, содержащие фолиевую кислоту в дозе 4-5 мг в сутки:**
  - ❖ «Фолацин» (содержит 5 мг фолиевой кислоты); назначается по 1 таблетке в день на протяжении 1 месяца, после чего проводится контрольное определение уровня гомоцистеина.
  - ❖ «Ангиовит» (содержит 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина В6 и 0,006 мг витамина В12)
- **При гиперагрегации тромбоцитов к терапии фолатами добавляются:**
  - ❖ антиагреганты (курантил, тромбоасс)
  - ❖ полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, норвесол)
- **При гиперкоагуляции:**
  - ❖ антикоагулянты
  - ❖ низкомолекулярные гепарины (фраксипарин)
- **Нормализация фибринолиза:**
  - ❖ сулодексид (Вессел ДуэФ): обладает антикоагуляционным, антиагрегантным, фибринолитическим и ангиопротективным действием, обладает сродством к антитромбину III и кофактору гепарина II, ингибирует факторы свертывания крови.

# Показания для обследования женщин с НБ на наследственные тромбофилии

- ❑ семейный анамнез (тромбоэмболии у близких родственников до 40 лет)
  - ❑ тромбоэмболические осложнения при беременности, после родов, при использовании гормональной контрацепции
  - ❑ повторные потери беременности, мертворождения, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), преждевременная отслойка плаценты, раннее начало гестоза.
- 
- ❖ У женщин с НБ при обследовании на гены «тромбофилии» часто выявляются два и более дефекта генов (70,6 %).
  - ❖ При наличии двух и более генетических дефектов риск нарушения гемостаза (гиперкоагуляция) возрастает в 3 раза и составляет 25 % (с одним дефектом — 8,3 %).
  - ❖ Среди наследственных тромбофилий чаще всего выявляются: ГГЦ— 56,9 %, полиморфизм G/A455 в гене фактора I фибриногена — 54,9 %, полиморфизм гена PAI-1 (4G/5G), связанного с гипофибринолизом — 19,4 %.



## Подготовка к беременности женщин с НБ и наличием генов тромбофилии, и признаков нарушения гемостаза:

- ❑ При гиперагрегации тромбоцитов – курантил, тромбоасс, аспирин.
- ❑ При гиперфибриногенемии – вобэнзим.
- ❑ При гипергомоцистеинемии – фолиевая кислота (фолацин), витамины В6 и В12 (ангиовит), мультитабс В комплекс.
- ❑ При снижении активности фибринолиза – вессел-дуэф, Омега-3, никотиновая кислота.
- ❑ При гиперкоагуляции – фраксипарин, клексан.

# Экстрагенитальная патология и НБ

Экстрагенитальная патология	Частота преждевременных родов	Частота самопроизвольных выкидышей
<b>Эндокринная патология, в том числе:</b>		
Сахарный диабет	25-60 %	8,5-31 %
Диффузный токсический зоб	10-20%	до 70 % (в ранние сроки)
<b>Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе:</b>		
Гипертоническая болезнь 1-й ст.	10-15,3 %	3%
Гипертоническая болезнь 2-й ст.	15-23%	8,8 %
Пороки сердца	до 22 %	1,7%
Бронхиальная астма	5,5-7,4 %	-
Анемии	15-42%	8,8-29,3 %
Системная красная волчанка	38-45 %	до 20 %
<b>Болезни почек, из них:</b>		
Хронический пиелонефрит	25-40 %	6%
Мочекаменная болезнь	15%	-
Хронический гломерулонефрит	20-50 %	-
<b>Заболевания печени, из них:</b>		
Хронический гепатит	21 %	15-20%
Вирусный гепатит А	25%	16,3%
Вирусный гепатит В, С острый	38%	17%
Цирроз печени	15%	8-17%
Опухоли головного мозга	19%	13%
Эпилепсия	9,3 %	-

# Лечение невынашивания при экстрагенитальной патологии

- ❑ Лечение НБ должно быть **индивидуальным и комплексным**.
- ❑ Обязательным условием является квалифицированное **лечение основного заболевания** с участием терапевта, эндокринолога и других специалистов.
- ❑ Первой задачей врача-акушера является выяснение **основной причины осложненного течения беременности** и выбор **оптимальной тактики ведения**.
- ❑ Наиболее часто экстрагенитальные заболевания начинают отрицательно сказываться на течении беременности **во II и III триместрах**. Поэтому в эти сроки патогенетически обоснованным является применение средств, **снижающих возбудимость матки и методов, улучшающих маточно-плацентарный кровоток**.

# Лечение невынашивания при экстрагенитальной патологии

- Основные группы фармакологических препаратов, применяемых **для сохранения беременности**:
  - ❖  $\beta$ - адреномиметики
  - ❖ препараты магния
  - ❖ блокаторы кальциевых каналов
  - ❖ ингибиторы простагландинсинтетазы.
- Действие всех перечисленных препаратов направлено на **снижение сократительной активности матки**, т. к. ведущим звеном в патогенезе прерывания беременности является повышение ее сократительной активности.
- В комплексную терапию угрозы прерывания включаются средства, обладающие свойствами **антиоксидантов**:
  - ❖ витамины Е, С
  - ❖ хофитол
  - ❖ унитиол
  - ❖ актовегин-драже
  - ❖ поливитамины, содержащие антиоксиданты (витрум-пренатал, матерна, прегнавит) и др.



## Общий алгоритм диагностики НБ

# **Патогенетические механизмы, способствующие началу преждевременных родов:**

- ❑ повышенная секреция дегидроэпиандростерона сульфата - субстрата для продуцирования плацентарного эстрогена, секретируемого надпочечниками плода и матери**
- ❑ смещение баланса между степенью эстрогенного и прогестагенного воздействия на матку в сторону усиления влияния эстрогенов (локальное или системное изъятие прогестерона, повышенный синтез эстрогенов или усиление их действия)**
- ❑ увеличение высвобождения окситоцина (плодного и/или материнского)**
- ❑ увеличение числа рецепторов окситоцина в миометрии**
- ❑ запуск иммунологических реакций «трансплантат против хозяина»**
- ❑ уменьшение продукции ингибиторов биосинтеза простагландинов**

# Основные принципы профилактики невынашивания беременности (НБ)

1. Женщины с привычным НБ нуждаются в **комплексном клинико-лабораторном обследовании**, т. к. причина НБ может быть сочетанной.
2. Необходимо создание **благоприятного психологического климата** и уверенности женщины в благоприятном исходе беременности (психологическое консультирование).
3. Для углубленного обследования пациенток, страдающих НБ, следует привлекать **смежных специалистов**: терапевта, эндокринолога, иммунолога, генетика.
4. После установления причин НБ (инфекционной, нейроэндокринной, иммунологической и др.) следует проводить **прегравидарную подготовку**.
5. Регулярное наблюдение и **своевременная диагностика развивающихся осложнений** (угрозы прерывания, плацентарной недостаточности, задержки развития плода, гестоза).



# Основные принципы профилактики невынашивания беременности

6. Учитывая высокую частоту плацентарной недостаточности у женщин с НБ, **проводятся профилактические курсы лечения**, в которые входят препараты, направленные на **стимуляцию гормональной и метаболической функций плаценты и профилактику гипотрофии плода** (антиоксиданты, гепатопротекторы, препараты, улучшающие маточное кровообращение).

7. Наличие нескольких причин, вызывающих НБ, обуславливает большое число лекарственных препаратов, которые применяются для лечения угрозы прерывания беременности.

Применяя медикаментозную терапию, следует учитывать:

- ❖ фармакокинетику препарата
- ❖ отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия
- ❖ не проводить длительных курсов лечения
- ❖ учитывать совместимость различных препаратов
- ❖ с осторожностью применять препараты пролонгированного действия

# ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРИЕМА

- I. Специализированный прием (кабинет) следует организовывать на базе лечебного учреждения (женской консультации) мощностью не менее 500 посещений в смену, что обеспечивает обслуживание достаточного количества женщин, нуждающихся в помощи.**
- II. Возглавляет работу врач акушер-гинеколог, специально подготовленный по вопросам НБ.**
- III. Наблюдение и оказание консультативной помощи на специализированном приеме проводится:**
- ❖ Женщинам, имевшим НБ в анамнезе (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды) и планирующих следующую беременность.**
  - ❖ Беременным, выписанным после стационарного лечения по поводу угрозы прерывания.**
  - ❖ Беременным, страдавшим бесплодием, имеющим гинекологическую патологию — аномалии развития половых органов, генитальный инфантилизм, миому матки.**
  - ❖ Женщинам, у которых беременность развивается на фоне сопутствующей эндокринной патологии: недостаточности функции яичников, надпочечников, заболеваний щитовидной железы, нарушениях углеводного обмена.**