

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра оперативной гинекологии ИПО

## **Реферат**

«Невынашивание беременности»

Вполнил: Клинический ординатор

Кафедры оперативной гинекологии ИПО

Чалков Р. Р.

Проверил: Зав. кафедрой оперативной гинекологии ИПО

д.м.н., доцент Макаренко Т. А.

Красноярск 2018

## **Оглавление**

Дефиниции.....	3
Этиология и патогенез .....	4
Методы диагностики.....	5
Характеристика наиболее значимых факторов риска .....	6
Прогноз.....	21
Список используемой литературы.....	23

## Дефиниции

Самопроизвольный выкидыш, заканчивающийся смертью плода в различные сроки беременности, является сложной акушерско-гинекологической проблемой и нередко имеет серьезные психологические последствия для всей семьи. По определению ВОЗ, выкидышем считается «изгнание или извлечение из материнского организма эмбриона или плода массой тела 500 г и менее», что приблизительно соответствует сроку беременности 20—22 нед и плод еще считается нежизнеспособным.

Частота самопроизвольных выкидышей составляет 15—20% от общего числа всех клинически выявленных беременностей. Однако, только по клиническим данным, на ранних сроках беременности самопроизвольный выкидыш может быть не диагностирован. Частота его возрастает до 30—60%, когда до наступления очередной менструации для подтверждения беременности применяют такие высокочувствительные методы, как определение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови. Наиболее часто диагноз «химической» беременности по уровню  $\beta$ -ХГ устанавливают в группе пациенток с бесплодием после стимуляции овуляции гормональными препаратами.

От 40 до 80% самопроизвольных выкидышей происходит в I триместре беременности, причем практически каждая вторая женщина даже не предполагает, что у нее была беременность. При увеличении срока беременности (во II и III триместрах) частота самопроизвольных выкидышей уменьшается.

Самопроизвольный выкидыш чаще наступает у пациенток с кровянистыми выделениями из половых путей с ранних сроков беременности (12,4—13,6%) по сравнению с пациентками без кровянистых выделений (4,2—6,1%). Для женщин с идиопатическим или «необъяснимым» невынашиванием беременности наиболее опасными в плане прерывания беременности являются 6—8 нед. Именно в этот период происходит 78% выкидышей, причем большая часть из них — до появления сердечной деятельности, т. е. погибает зародыш, а не эмбрион. В 8 нед беременности при наличии сердцебиения плода вероятность выкидышей составляет 2%, беременность сохраняется у 98% пациенток. В то же время при беременности сроком 10 нед и нормальном сердцебиении плода частота самопроизвольных выкидышей составляет лишь 0,6%, а вероятность сохранения беременности — 99,4%.

Исход беременности зависит от возраста пациентки: если у 20-летней пациентки с двумя выкидышами в анамнезе вероятность благоприятного исхода последующей беременности составляет 92%, то у женщины в 45 лет с аналогичным числом выкидышей — 60%.

Описано повышение риска частоты самопроизвольных выкидышей в зависимости от количества предыдущих выкидышей. Так, при одном выкидыше угроза последующего прерывания беременности составляет 15%, при двух — 25%, при трех — 45% и при четырех — 54%. Аналогичным образом увеличивается и риск развития вторичного бесплодия, который в общем по группе составляет около 35%.

В тех случаях, когда у женщины происходит подряд три самопроизвольных выкидыша в сроке беременности до 20 нед, устанавливают диагноз привычного невынашивания беременности. Согласно статистическим данным, эта патология составляет 1 на 300 беременностей. Прерывание беременности и последующее выскабливание матки является причиной развития тяжелых воспалительных заболеваний гениталий, спаечного процесса, патологии матки и труб, сложных нейроэндокринных нарушений, привычного невынашивания беременности и бесплодия.

## Этиология и патогенез

Невынашивание беременности, как правило, является следствием не одной, а нескольких причин, оказывающих свое действие одновременно или последовательно. В клинической практике установить конкретный фактор, приведший к спонтанному аборту, бывает сложно, так как этому препятствует мацерация тканей после смерти плода, что затрудняет хромосомное и морфологическое исследование. Детальный анализ причин, вероятно явившихся причиной невынашивания беременности, и максимально точный диагноз представляется возможным установить только при обследовании после самопроизвольного выкидыша. В большинстве зарубежных клиник обследование и лечение по поводу невынашивания беременности начинают лишь после трех выкидышей. Отечественные ученые считают, что выяснение причин выкидыша необходимо начинать уже после первого прерывания беременности.

Основными причинами невынашивания беременности считают:

- генетические факторы;
- инфекции, передающиеся половым путем (ИППП);
- эндокринные нарушения;
- иммунные факторы;
- врожденную и приобретенную патологию матки;
- другие факторы.

Практически у 45—50% женщин установить причину самопроизвольного выкидыша не удается, и они составляют группу «необъяснимого» невынашивания беременности.

## Методы диагностики

Невынашивание беременности является многофакторным заболеванием, при котором у большинства больных имеет место сочетание одновременно нескольких причин. В связи с этим обследование пациенток этой группы должно быть комплексным и включать в себя все современные клинические, инструментальные и лабораторные методы. При обследовании этих пациенток требуется не только установить причину(ы) самопроизвольного выкидыша, но и оценить состояние репродуктивной системы с целью предупреждения последующих выкидышей.

### I. Обследование до наступления беременности.

Анамнез включает в себя уточнение наличия наследственных, онкологических соматических заболеваний, нейроэндокринной патологии. В гинекологическом анамнезе выясняется наличие воспалительных заболеваний гениталий, вирусной инфекции, методы терапии, особенности менструальной и репродуктивной функции (аборты, роды, самопроизвольные выкидыши, в том числе осложненные), другие гинекологические заболевания и оперативные вмешательства.

Клиническое обследование состоит из осмотра, оценки состояния кожных покровов, степени ожирения по данным индекса массы тела, состояния щитовидной железы. По данным гирсутного числа определяют степень гирсутизма, оценивают состояние внутренних органов, а также гинекологический статус. Функциональное состояние яичников, наличие или отсутствие овуляции анализируются по данным ректальной температуры и менструального календаря.

Лабораторно-инструментальные методы исследования следующие.

▲ Гистеросальпингография — производится на 17—23-й день менструального цикла и позволяет исключить пороки развития матки, внутриматочные синехии, ИЦН.

▲ УЗИ — при этом оценивают состояние яичников, наличие кист миомы матки, аденомиоза. Уточняют состояние эндометрия: хронический эндометрит, полипы, гиперплазия эндометрия.

▲ Инфекционный скрининг. Включает в себя микроскопическое исследование мазков из мочеиспускательного канала, канала шейки матки и влагалища, ПЦР-диагностику, бактериологическое исследование содержимого канала шейки матки, обследование на вирусносительство (см. раздел 8.3.2).

▲ Гормональное исследование. Проводят на 5—7-й день менструального цикла при регулярных менструациях и на любой день у пациенток с олиго- и аменореей. Определяется содержание пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона, кортизола, ДГЭА-сульфат, 17-оксипрогестерона. Прогестерон определяется только у женщин с регулярным менструальным циклом: на 5—7-й день в I фазе цикла и на 6—7-й день подъема ректальной температуры во II фазе цикла. У больных с

надпочечниковой гиперандрогенией проводят малую пробу с дексаметазоном для определения адекватной терапевтической дозы.

▲ С целью уточнения аутоиммунного генеза невынашивания беременности определяют наличие волчаночного антигена, анти-ХГ, антикардиолипиновые антитела, анализируют особенности системы гемостаза.

▲ Обследование супруга включает в себя выяснение наследственного анамнеза, наличие соматических, особенно нейроэндокринных заболеваний, анализ развернутой спермограммы, уточнение иммунного и воспалительного факторов.

▲ При подозрении на наличие внутриматочной патологии и/или патологии эндометрия проводят раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии.

▲ При подозрении на наличие генитального эндометриоза, патологии труб и спаечного процесса в малом тазе, при миоме матки и склерополикистозных яичниках показана оперативная лапароскопия.

После проведенного обследования намечается комплекс лечебных мероприятий в зависимости от выявленных факторов невынашивания беременности.

**II. Обследование во время беременности.** Наблюдение в течение беременности начинается сразу же после наступления беременности и включает в себя следующие методы исследования:

- ультразвуковое сканирование;
- периодическое определение в крови ХГ;
- определение ДГЭА/ДГЭА-сульфат;
- при необходимости консультирование с психологом и психотерапевтом.

## Характеристика наиболее значимых факторов риска

### Генетические нарушения

Генетические нарушения, приводящие к самопроизвольному выкидышу, изучены достаточно хорошо и составляют около 5% в структуре причин данной патологии. От 40 до 60% выкидышей, происходящих в I триместре беременности, обусловлены аномалиями хромосом зародыша. Прерывание беременности на ранних сроках может быть результатом естественного отбора, что приводит к смерти патологически развивающегося эмбриона и/или плода.

Хромосомная патология при привычном невынашивании беременности встречается чаще и клинически более значима, чем у пациенток с единственным выкидышем. Причины самопроизвольного выкидыша и привычного невынашивания беременности могут быть

идентичны, однако сопутствующая патология репродуктивной системы у супружеских пар с привычным невынашиванием встречается гораздо чаще, чем у женщин с одним выкидышем.

Особая роль у пациенток с самопроизвольными выкидышами отводится хромосомным aberrациям.

Аутосомная трисомия как наиболее частый тип хромосомной патологии ответственна за более чем половину патологических кариотипов. Аутосомные трисомии являются результатом отсутствия расхождения хромосом во время первого митотического деления овоцита, причем частота этого явления увеличивается с возрастом матери.

Возраст матери не имеет значения для других хромосомных аномалий, являющихся причиной самопроизвольных выкидышей.

Моносомия X вызывает аплазию эмбриона.

Триплоидия и тетраплоидия встречаются с умеренной частотой.

Структурной патологией хромосом является транслокация, передающаяся одним из родителей.

Среди других нарушений кариотипа встречаются различные формы мозаицизма, двойные трисомии и другая патология.

Спорадические самопроизвольные выкидыши при беременности малого срока служат отражением универсального биологического механизма естественного отбора, обеспечивающего рождение здорового потомства. Более 95% мутаций элиминируются внутриутробно. Хромосомная патология человека зависит не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора. С возрастом отбор ослабевает и поэтому чаще встречаются аномалии развития.

Хромосомные аномалии обнаруживаются только при определении кариотипа. Установить значение дефектов одного гена в развитии спонтанных абортос нелегко, так как далеко не все медицинские учреждения имеют техническую возможность выявлять эту патологию. Наследственные болезни, сцепленные с полом, могут приводить к самопроизвольному выкидышу только при беременности мужским плодом.

#### Воспалительные заболевания

Воспалительный генез невынашивания беременности обусловлен особенностями проникновения микроорганизмов через плаценту к плоду из материнской крови. Наличие микроорганизмов у матери может быть бессимптомным или сопровождаться характерными признаками воспалительного заболевания. Нередко возбудитель, проходя через плаценту, вызывает развитие плацентита с определенными гистопатологическими изменениями. Таким образом, в организм плода могут проникать бактерии (грамотрицательные и грамположительные кокки, листерии, трепонемы и микобактерии), простейшие (токсоплазма, плазмодии) и вирусы.

Гематогенный и контактный пути инфицирования, преобладающие в I триместре беременности, в последующем уступают место восходящему распространению инфекций. Восходящая инфекция из нижних отделов репродуктивных органов инфицирует околоплодные оболочки независимо от того, нарушена их целостность или нет. Плод инфицируется зараженной амниотической жидкостью или инфекционными агентами, распространяющимися по околоплодным оболочкам и далее, по пуповине к плоду.

Некоторые воспалительные заболевания матери во время беременности характеризуются особыми клиническими проявлениями или имеют более тяжелые последствия. Острые инфекции, сопровождающиеся выраженной интоксикацией и гипертермией, могут стимулировать активность матки и тем самым привести к прерыванию беременности. В большинстве случаев сложно установить непосредственную причинно-следственную связь между прерыванием беременности и конкретным патогенным агентом. Если какой-либо микроорганизм удастся выделить из тканей умершего эмбриона/плода, практически невозможно определить, когда произошла контаминация: до или после его смерти в полости матки.

В целом не исключено, что бактерии и вирусы могут проникать в полость матки во время беременности и быть причиной самопроизвольного выкидыша, но лишь немногие из них непосредственно поражают плод. Более вероятным представляется инфицирование плода через плаценту, что приводит к хориоамниониту, высвобождению простагландинов и повышенной сократительной активности матки.

Существует взаимосвязь между бактериальной инвазией и синтезом цитокинов клетками амниона, хориона, децидуальной и плодовыми тканями. Размножение микроорганизмов в амниотической жидкости приводит к повышению уровня липополисахаридов, которые активизируют синтез цитокинов: ФНО, ИЛ-1, -6, -8 и др. Во II триместре беременности аккумуляция цитокинов в амниотической жидкости под действием инфекции приводит к нарастанию синтеза простагландинов амнионом и прерыванию беременности.

Одним из возможных путей проникновения инфекции в эмбрион/плод является биопсия хориона, амниоцентез, фетоскопия, кордоцентез, внутриматочное переливание крови, особенно если эти манипуляции осуществляются трансцервикально.

В клинической практике большое значение имеет дифференциальный диагноз между первичным и вторичным воспалительным процессом гениталий, что проводится по данным патоморфологического исследования после произошедшего самопроизвольного выкидыша. Диагноз первичного воспаления устанавливают при отсутствии других патологических процессов, способных вызвать нарушение маточной беременности.

О сочетанном воспалении можно говорить в случае одновременного присутствия нескольких этиологических факторов, степень выраженности которых не позволяет разграничить последовательность их патогенного воздействия. Для вторичного воспаления характерны сосудисто-клеточные реакции на фоне длительных проявлений предшествующих этиологических факторов.

Влияние инфекции на плод зависит от состояния его организма и срока гестации. Учитывая отсутствие сформированного плацентарного барьера в I триместре, представляют опасность любые виды гематогенной и восходящей инфекции. В это время наиболее частыми

осложнениями беременности являются внутриутробная инфекция, патология развития плода и самопроизвольный выкидыш.

Тяжесть поражения и распространенность патологического процесса у эмбриона/плода зависят от способности его к иммунному ответу, от вида, вирулентности и количества проникших микроорганизмов, продолжительности заболевания матери, состояния ее защитно-приспособительных механизмов и других факторов.

Отличительным свойством этиологической структуры инфекционных заболеваний в настоящее время являются различные ассоциации микроорганизмов — вирусно-бактериальные, вирусно-вирусные и бактериально-бактериальные, что обусловлено особенностями иммунного ответа, при котором невозможна полная элиминация возбудителя из организма.

В качестве основного источника гравидарного воспалительного процесса, развивающегося в I триместре беременности, чаще всего служат очаги инфекции, расположенные во влагалище и шейке матки. Наличие неспецифических воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки (острый или хронический эндоцервицит, структурно-функциональная неполноценность шейки матки) являются одним из предполагающих факторов аналогичного воспалительного процесса в эндометрии. Этот воспалительный процесс усугубляет вероятность инфицирования плодного пузыря и тем самым служит опосредованной причиной раннего прерывания беременности.

Состоянию влагалищной микрофлоры, как фактору риска, долгое время не уделяли должного внимания, однако на сегодняшний день не вызывает сомнения, что среди микробов, проникающих в полость матки из расположенных ниже отделов репродуктивных органов, преобладают условно-патогенные бактерии, а дисбаланс среды влагалища рассматривается как основная причина осложненного течения беременности и ВУИ плода. Спектр возбудителей включает многочисленные патогены, такие как стрептококки группы А, условно-патогенные анаэробы, которые сравнительно часто выявляются во влагалище.

Действие различных инфекционных агентов, а также неблагоприятных факторов различного характера (любые формы кровотечений во время беременности, угроза самопроизвольного аборта, активная половая жизнь и др.) приводят к утрате механизмов контроля иммунного ответа и нарушениям в системе местного иммунитета, которому отводится важное значение в предупреждении различных заболеваний. Нарушение микробиоценоза половых путей сопровождается дисбалансом в местном иммунном статусе, выражающемся в снижении уровня IgG и увеличении количества IgA.

Инфекционные процессы во влагалище и шейке матки относятся к группе заболеваний, последствия которых во время беременности в значительной степени можно предотвратить путем проведения скрининга на инфекции, своевременного выявления нарушений равновесия различных видов микроорганизмов и проведения соответствующего лечения.

Наиболее распространенным нарушением влагалищной микрофлоры, частота которого у беременных женщин составляет 10—20%, является дисбиоз, характеризующийся резким снижением представителей облигатной микрофлоры и заменой ее на смешанную флору, состоящую из анаэробных условно-патогенных бактерий (*Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и пр.). Изменяется количественный и качественный состав микрофлоры влагалища и шейки матки как за счет увеличения интенсивности колонизации микроорганизмов, так и за счет повышения частоты их выделения.

Иммунологическая недостаточность ослабляет компенсаторно-защитные механизмы организма в целом, что во многом определяет индивидуальные особенности течения и исход заболевания. Таким образом, создается порочный круг: активация условно-патогенной вагинальной флоры и длительное воздействие инфекционного агента способствуют развитию иммунных нарушений, которые в свою очередь еще больше усугубляют дисбиотические нарушения во влагалище, поддерживая воспалительный процесс и значительно повышая риск ВУИ.

Для правильного установления диагноза дисбиоза влагалища наряду с клиническими признаками заболевания немаловажная роль принадлежит лабораторным методам исследования и прежде всего микробиологическому исследованию не только просветной, но и пристеночной микрофлоры влагалища, что позволяет избежать ошибок.

Исследования мазков помогают сориентироваться в возможной патологии и определиться в отношении необходимости, последовательности и объема дополнительных исследований (ПЦР, ИФА и др.)

Лечебные мероприятия в I триместре беременности ограничены в связи с опасностью использования некоторых медикаментозных средств в период эмбриогенеза. Тем не менее при выраженных дисбиотических нарушениях влагалища, осложненном течении беременности (угроза аборта, начавшийся аборт и др.), а также структурно-функциональной неполноценности шейки матки рекомендуется применение корректоров и индукторов интерферона: КИП-ферон (вагинальные свечи) по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней; виферон (вагинальные свечи) по 1 свече 1 раз в день в течение 10 дней. При высоком риске инфицирования показано внутривенное капельное введение человеческого иммуноглобулина в дозе 25 мл через день 3 раза и/или октагам по 2,5 мг внутривенно через 2 дня 2—3 раза.

Препаратами выбора при дисбиотических нарушениях влагалища во II триместре являются вагинальные свечи и вагинальные таблетки (тержинан, бетадин, клион-Д, флагил и др.). На втором этапе лечения проводится восстановление нормального микробиоценоза влагалища биопрепаратами (ацилак, лактобактерин), а также активация факторов местного иммунитета с использованием иммуномодуляторов (вагинальные или ректальные свечи виферон, КИП-ферон и др.).

Лечение кандидоза проводится с I триместра беременности пимафуцином перорально (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней) и/или вагинально (по 1 свече в течение 10 дней).

#### Эндокринные факторы

К эндокринным факторам невынашивания беременности, которые выявляются в 17—23% случаев, относятся:

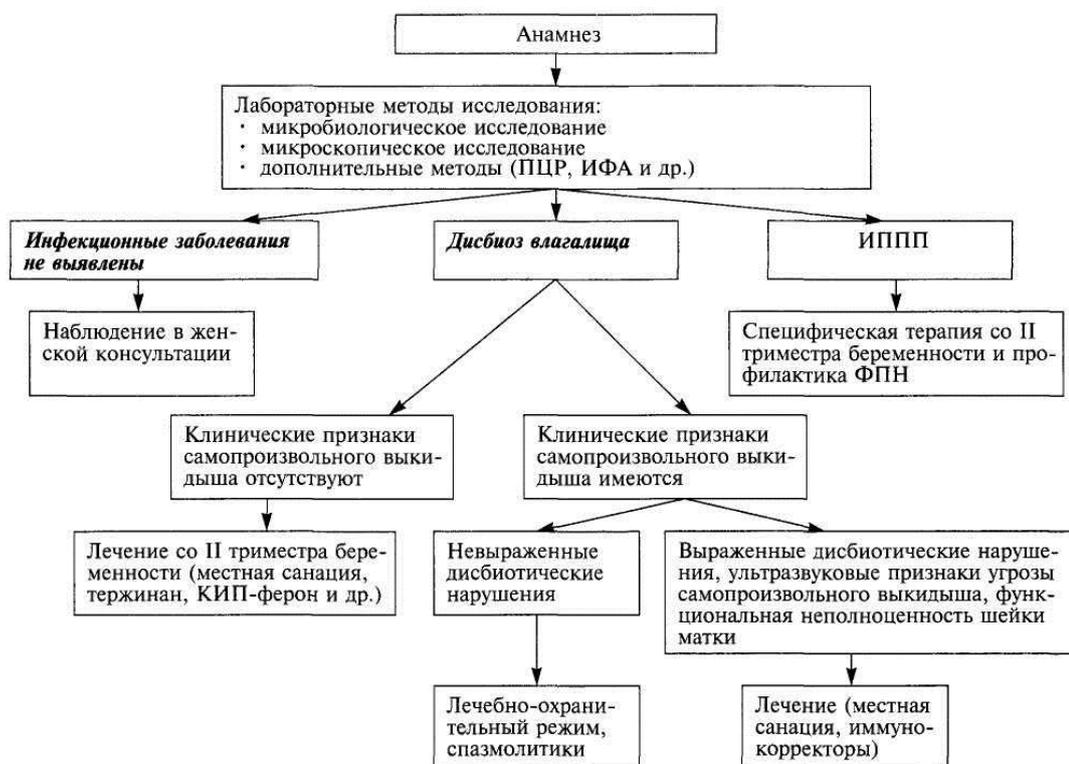
- неполноценная лютеиновая фаза;
- нарушение секреции андрогенов (гиперандрогения);
- заболевания щитовидной железы;

- сахарный диабет.

*Неполноценная лютеиновая фаза* как причина эндокринного бесплодия и невынашивания беременности у женщин впервые была описана в 1949 г. G. Jones и соавт. Для полноценной секреторной трансформации и подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки необходима достаточная концентрация эстрогенов, прогестерона и сохранение их нормального соотношения в течение менструального цикла и особенно во второй фазе цикла.

Результаты гормонального обследования свидетельствуют о наличии неполноценной лютеиновой фазы цикла у 40% женщин с привычным невынашиванием беременности и у 28% — с бесплодием и регулярным ритмом менструаций.

**Схема. Алгоритм ведения беременных при инфекционном генезе невынашивания беременности**



При клинико-эндокринологическом обследовании пациенток с неполной лютеиновой фазой было показано, что данная патология возникает в результате нарушений на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем и проявляется в виде:

- снижения амплитуды и изменения пульсирующего ритма секреции гонадотропного релизинг-гормона (люлиберина);
- повышения уровня пролактина;
- снижения овуляторного пика ЛГ и/или соотношения ФСГ/ЛГ в течение цикла и в период овуляции.

Расстройство механизмов регуляции менструального цикла на уровне гипоталамо-гипофизарной области является основной причиной:

- нарушения роста и полноценного созревания фолликулов;
- неполноценной овуляции;
- образования патологического желтого тела.

В результате описанных нарушений формируется желтое тело, которое в каждом последующем цикле секретирует сниженное количество прогестерона. Гормональная недостаточность яичников проявляется также снижением уровня эстрогенов в течение

менструального цикла и изменением соотношения между эстрогенами и прогестероном, особенно в лютеиновой фазе.

Возможной причиной нарушения созревания фолликулов являются патологические состояния яичников, обусловленные хроническим воспалительным процессом гениталий, оперативными вмешательствами на яичниках, что приводит к снижению их функциональной активности, особенно у женщин старше 35—36 лет.

В конечном итоге на фоне гипоэстрогении и гипопрогестеронемии развивается неполноценная фаза секреции эндометрия, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки и нормальному развитию беременности.

*Таким образом, нарушение функции желтого тела, секретирующего недостаточное количество прогестерона, является причиной самопроизвольного выкидыша на ранних сроках, а неполноценная функция трофобласта — на более поздних сроках I триместра беременности.*

При неполноценной лютеиновой фазе назначают натуральные прогестероны в течение нескольких месяцев (дюфастон по 200 мг, утрожестан перорально по 200 мг или интравагинально по 300 мг в сутки) с 16-го по 25-й день менструального цикла. На ранних сроках беременности в зависимости от наличия симптомов угрозы прерывания беременности и уровня прогестерона возможно назначение дюфастона и утрожестана в аналогичных дозах до 10—12 нед беременности.

*Гиперандрогения* — патологическое состояние, обусловленное повышенным уровнем надпочечниковых и яичниковых андрогенов, что является причиной самопроизвольного выкидыша у 20—40% женщин. В клинике различают три вида гиперандрогении:

- надпочечниковая;
- яичниковая;
- смешанная.

Независимо от вида гиперандрогении прерывание беременности наступает на ранних сроках и протекает по типу анэмбрионии или неразвивающейся беременности. У 40% пациенток в течение беременности возникает функциональная ИЦН или низкое предлежание плаценты. Во II и III триместрах прерывание беременности происходит в критические сроки. С каждым последующим выкидышем характер гормональных нарушений становится более тяжелым и в 25—30% случаев к проблеме невынашивания присоединяется вторичное бесплодие.

Во время беременности у пациенток с гиперандрогенией наблюдается три критических периода, когда происходит повышение уровня андрогенов в организме матери за счет андрогенов, синтезируемых плодом. Так, в 12—13 нед начинают функционировать надпочечники плода; в 23—24 нед яички плода мужского пола начинают вырабатывать андрогены и в 27—28 нед начинает секретироваться АКТГ передней долей гипофиза плода.

При гиперандрогении, выявленной до беременности, проводится подготовительная терапия дексаметазоном по  $\frac{1}{2}$  таблетки (0,25 мг) 1 раз в сутки вечером перед сном, непрерывно до наступления беременности. Доза препарата меняется в зависимости от уровня надпочечниковых андрогенов (ДГЭА/ДГЭА-сульфат), которые определяются 1 раз в месяц (на 5–7-й день цикла).

Определение тестостерона на фоне проводимой терапии нецелесообразно, так как дексаметазон не оказывает на него никакого подавляющего воздействия. Длительность терапии до наступления беременности составляет 6–12 мес и, если в течение этого времени беременность не наступила, следует подумать о возникновении вторичного бесплодия. Во время беременности доза и длительность приема препарата определяются особенностями клинического течения беременности, наличием симптомов угрозы прерывания и ИЦН, а также динамикой уровня ДГЭА/ДГЭА-сульфата. Сроки прекращения приема дексаметазона колеблются от 16 до 36 нед и у каждой пациентки определяются индивидуально.

Наиболее частыми осложнениями беременностей, обусловленных эндокринными причинами невынашивания, особенно на фоне гиперандрогении, являются угроза прерывания с ранних сроков, функциональная ИЦН, низкая плацентация, угроза развития гипертензии и гестоза во II и III триместрах беременности.

У пациенток с *заболеваниями щитовидной железы* по типу гипо-, гипертиреоза, аутоиммунного тиреоидита и др. рекомендуется устранение выявленных нарушений до наступления следующей беременности, а также подбор дозы тиреоидных гормонов и клинко-лабораторный контроль в течение всей беременности.

Беременность у женщин с *сахарным диабетом* рекомендуется после обследования у эндокринолога и коррекции основного заболевания. Во время беременности пациентка находится под наблюдением как эндокринолога, так и гинеколога и тактика ведения беременности и характер родоразрешения решаются в зависимости от состояния здоровья пациентки.

## Иммунные факторы

Иммунные факторы невынашивания беременности являются наиболее частыми причинами невынашивания беременности и частота их, по данным разных авторов, составляет 40–50%. Распознавание чужеродного агента и развитие иммунного ответа в организме женщины регулируются антигенами HLA, которые делятся на два класса.

Гены, кодирующие эти антигены, располагаются на 6-й хромосоме. I класс антигенов HLA представлен антигенами A, B, C, необходимыми для распознавания трансформированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Антигены HLA II класса (DR, DP, DQ) обеспечивают взаимодействие между макрофагами и Т-лимфоцитами в процессе иммунного ответа. Считают, что носительство некоторых антигенов HLA сочетается с предрасположенностью к некоторым болезням.

При изучении роли иммунологического фактора в клинике невынашивания беременности выявлены две группы нарушений: в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета.

Нарушения в гуморальном звене иммунитета связаны с антифосфолипидным синдромом.

Второй, не менее сложный механизм невынашивания беременности обусловлен нарушениями в клеточном звене иммунитета, что проявляется ответной реакцией организма матери на отцовские антигены эмбриона.

В этой группе пациенток наиболее четко определяется взаимосвязь между гормональными и иммунными факторами.

Считают, что среди этих механизмов значительную роль играет прогестерон, который участвует в нормализации иммунного ответа на ранних стадиях беременности. Под влиянием прогестерона активируются лимфоциты и начинают вырабатывать белок, так называемый прогестерониндуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который оказывает антиабортное действие в организме женщины и способствует сохранению беременности.

Каковы же иммунологические механизмы, вызывающие прерывание беременности на ранних сроках? С этой целью следует вспомнить особенности формирования эмбриона после оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом. Сперматозоид, образуясь из зародышевой клетки и пройдя ряд стадий развития, содержит половину общего набора хромосом (23 хромосомы). Аналогичный набор из 23 хромосом содержит яйцеклетка, образующаяся в результате овуляции. Соответственно оплодотворенная яйцеклетка содержит уже набор из 46 генетически запрограммированных хромосом.

В лимфоцитах периферической крови в норме присутствуют рецепторы прогестерона. При отсутствии беременности количество лимфоцитов, содержащих рецепторы прогестерона, незначительно. Однако количество этих клеток увеличивается при наступлении беременности и возрастает пропорционально ее сроку. Вероятно, такое увеличение числа рецепторов прогестерона может быть вызвано эмбрионом, который выступает в роли аллоантигена, стимулирующего лимфоциты крови. При самопроизвольном выкидыше количество клеток, содержащих рецепторы прогестерона, резко уменьшается и практически не отличается от показателей вне беременности.

Считают, что необъяснимые формы невынашивания беременности могут быть обусловлены нарушениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Много внимания уделяется клеточно-опосредуемым иммунным механизмам как возможным этиологическим факторам самопроизвольного выкидыша; в частности, речь идет о клетках Т-хелперах (Т<sub>х1</sub>, Т<sub>х2</sub>) и секретируемых ими цитокинах. В организме эти клетки активируются по очереди.

Реакция, обусловленная клетками Т<sub>х2</sub>, способствует сохранению нормальной беременности, в то время как реакция, обусловленная клетками Т<sub>х1</sub>, является антагонистической по отношению к беременности и может вызывать аборт (схема 8.2).

Несмотря на то что в настоящее время механизм развития самопроизвольного выкидыша окончательно не выяснен, полагают, что важную роль в них могут играть естественные киллеры, активируемые лимфокинами, и активированные децидуальные макрофаги.

**Схема. Характеристика особенностей иммунитета при невынашивании беременности**



Возвращаясь к механизму влияния прогестерона на активность лимфоцитов, следует отметить, что количество рецепторов прогестерона увеличивается при аллогенной или митогенной стимуляции лимфоцитов.

Установлено, что после переливания крови или пересадки трансплантата количество клеток, содержащих рецепторы прогестерона, сравнимо с аналогичными показателями при беременности. Это указывает на то, что *in vivo* аллоантигенная стимуляция ведет к увеличению рецепторов прогестерона в лимфоцитах. Считают, что увеличение числа рецепторов прогестерона при беременности может быть связано с присутствием зародыша, который выступает в роли аллоантигенного стимулятора.

У беременной женщины под влиянием антигенов зародыша на фоне активации лимфоцитов и появления в них рецепторов прогестерона начинает продуцироваться медиаторный белок. Этот фактор вырабатывается CD56<sup>+</sup>-клетками, находящимися на фетоплацентарной поверхности мембраны.

Иммунологическое влияние ПИБФ касается как клеточных, так и гуморальных иммунных механизмов. ПИБФ на клеточном уровне оказывает влияние на синтез цитокинов в лимфоцитах Т-хелперов. При нормально протекающей беременности происходит сдвиг в сторону увеличения Т<sub>х2</sub> и продукции ими цитокинов при одновременном снижении Т<sub>х1</sub>. Этот механизм способствует сохранению беременности.

В присутствии ПИБФ в активированных лимфоцитах вырабатывается в 8 раз больше цитокина Т<sub>х2</sub> (ИЛ-2), чем в его отсутствие. Увеличение продукции цитокинов Т<sub>х2</sub> влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и оказывает влияние на гуморальный иммунитет.

При введении ПИБФ животным было отмечено появление новой подгруппы иммуноглобулинов — асимметричных антител. Эти антитела способны связываться с антигенами, конкурировать с антителами той же специфичности и выступать в качестве «блокирующих»

антител. Таким образом, они защищают эмбрион и предупреждают его уничтожение иммунной системой матери. У беременных женщин определяется прямая связь между экспрессией ПИБФ и количеством асимметричных молекул — IgG. При отсутствии беременности уровень ПИБФ и количество асимметричных антител низкое.

ПИБФ появляется в крови женщин с ранних сроков беременности. Его концентрация нарастает, достигая максимума к 40 нед беременности. Содержание ПИБФ резко падает после родов. ПИБФ определяется иммуноферментным методом. При невынашивании беременности и вне беременности определяют низкие уровни ПИБФ.

В результате исследований, посвященных изучению механизма действия ПИБФ, было показано, что это вещество:

- оказывает влияние на баланс цитокинов, в результате чего снижается продукция цитокинов  $T_H1$  и повышается уровень цитокинов  $T_H2$ ;
- снижает активность естественных клеток киллеров и обеспечивает нормальный исход беременности.

Блокада рецепторов прогестерона приводит к снижению выработки ПИБФ, следствием чего является увеличение продукции цитокинов  $T_H1$ , увеличение клеток естественных киллеров и наступление самопроизвольного выкидыша.

В опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что стимуляция рецепторов прогестерона эндогенным прогестероном или его производными (дидрогестерон, дюфастон) индуцирует выработку ПИБФ и обеспечивает защиту эмбриона в организме матери.

В настоящее время описано **три основных пути**, по которым идет **отторжение эмбриона организмом матери**.

▲ **Аллогенная реакция.** Симметричные (цитотоксичные) антитела связываются с эмбриональными антигенами (FAB-структурами) и затем происходит активация системы комплемента Fc-структурой антигена. В результате развиваются цитотоксичность, фагоцитарные клеточные реакции и как итог — разрушение эмбриона.

▲ **Механизм деструкции эмбриона, обусловленный  $T_H1$ .** Этот механизм опосредован цитокинами:  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -ИФН и ИЛ-2, -12, -18. Во всех случаях abortогенного ответа материнской иммунной системы лимфоцитарная реакция  $T_H1$  превалирует над лимфоцитарным защитным ответом организма матери, обусловленным  $T_H2$ .

▲ **Повышение активности естественных киллеров.** Эти клетки превращаются в LAK-клетки под воздействием ИЛ-2 и  $\alpha$ -ФНО, которые высвобождаются  $T_H1$ .

Принимая во внимание данные, касающиеся механизмов отторжения эмбриона, был сделан вывод, что для сохранения его жизнеспособности в организме должны быть обеспечены противоположные процессы. Таким образом, иммуномодуляция, направленная на защиту эмбриона, также включает в себя **три пути защиты**.

▲ **Вводятся асимметричные антитела**, которые не подходят по структуре к антигенам плода и не связываются с ним полностью, в результате чего не запускается каскад системы комплемента.

▲ Преобладают эффекты активации  $T_H2$ , высвобождаются защитные цитокины и подавляется активность  $T_H1$ .

▲ Не происходит высвобождение  $\alpha$ -ФНО и ИЛ-2, клетки-киллеры не трансформируются в эмбриональные LAK-клетки.

Ключом к такой перестройке иммунного ответа в направлении защиты эмбриона является стимуляция выработки ПИБФ, который обеспечивает описанные выше процессы.

В ряде исследований показано, что прогестерон в значительной степени блокирует и подавляет активацию и пролиферацию цитотоксичных  $T_H1$ , активность клеток-киллеров, а также выработку  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2,  $\alpha$ -ФНО, в связи с чем этот гормон рассматривается как естественный иммунодепрессант. Поскольку прогестерон тормозит выработку цитокинов  $T_H1$  и стимулирует выработку цитокинов  $T_H2$ , предложено применять прогестрон или его аналоги у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, когда в организме наблюдается сдвиг в сторону преобладания цитокинов  $T_H1$ .

Было показано, что стимуляция рецепторов прогестерона эндогенным прогестероном или дидрогестероном (дюфастоном) стимулирует выработку ПИБФ, который в свою очередь оказывает влияние на баланс цитокинов, снижая продукцию цитокинов  $T_H1$  и количество естественных клеток-киллеров.

Согласно данным литературы, важную роль в предупреждении самопроизвольных выкидышей и поддержании беременности на ранних сроках играет воздействие на рецепторы прогестерона. В связи с этим прогестерон назначают с целью подготовки к беременности и предупреждения самопроизвольных выкидышей. Отмечено, что иммуномодулирующее действие гормонов имеет важное значение для поддержания нормальной функции эндометрия, стабилизации его функционального состояния и расслабляющего действия на мускулатуру матки. Полагают, что защитное действие прогестерона, в частности стабилизация и снижение тонуса эндометрия, является следствием снижения продукции простагландинов клетками эндометрия, а также блокирование освобождения цитокинов и других медиаторов воспаления.

## Органическая патология половых органов

Органическая патология половых органов при невынашивании беременности бывает двух видов: врожденная и приобретенная.

▲ Врожденная патология (пороки развития):

- пороки развития производных мюллеровых протоков;
- ИЦН;
- аномалии расхождения и ветвления маточных артерий.

▲ Приобретенная патология:

- ИЦН;

- синдром Ашермана;
- миома матки;
- эндометриоз.

Частота самопроизвольных выкидышей у женщин с пороками развития матки на 30% выше, чем в популяции. В то же время многие женщины с теми или иными нарушениями со стороны матки без каких-либо проблем вынашивают беременность. Аномалии развития матки встречаются с частотой 1 на 200 — 1 на 600 женщин. Причем женщины с различной патологией матки в 20—25% имеют различные проблемы нарушения репродуктивной функции.

Механизм прерывания беременности при пороках развития матки связан с нарушением процессов имплантации плодного яйца, неполноценными секреторными превращениями эндометрия вследствие сниженной васкуляризации, тесными пространственными взаимоотношениями внутренних половых органов, функциональными особенностями миометрия, повышенной возбудимостью инфантильной матки. Угроза прерывания наблюдается на всех этапах беременности.

При *внутриматочной перегородке* риск самопроизвольного прерывания беременности составляет 60%. Выкидыши чаще происходят во II триместре. Если эмбрион имплантируется в области перегородки, аборт происходит в I триместре, что объясняется неполноценностью эндометрия в этой области и нарушением процесса плацентации.

*Аномалии отхождения и ветвления маточных артерий* приводят к нарушениям кровоснабжения имплантировавшегося эмбриона и плаценты, а в результате — к самопроизвольному выкидышу.

*Внутриматочные синехии* являются причиной прерывания беременности у 60—80% женщин, что зависит от места расположения синехий и степени их выраженности.

Патогенез привычного самопроизвольного аборта при наличии *миомы матки* связан с абсолютной или относительной прогестероновой недостаточностью, повышенной биоэлектрической активностью миометрия и усилением ферментативной активности сократительного комплекса матки, а также нарушением питания в миоматозных узлах.

Патогенез привычного самопроизвольного аборта при *генитальном эндометриозе* до конца не изучен и возможно связан с иммунными нарушениями, а при *аденомиозе* — с патологическим состоянием эндо- и миометрия.

Диагноз пороков развития и других патологических состояний матки и шейечного канала устанавливают на основании данных анамнеза, гинекологического обследования, результатов гистеросальпингографии, ультразвукового сканирования, гистеро- и лапароскопии. В настоящее время большая часть органической патологии, вызывающий привычный самопроизвольный аборт, лечится с помощью гистероскопических операций. В ходе гистероскопии можно удалить субмукозный миоматозный узел, разрушить внутри-маточные синехии, убрать внутриматочную перегородку. При внутриматочных синехиях и перегородке матки также проводят трансцервикальную метропластику под контролем УЗИ.

*Истимико-цервикальная недостаточность* чаще является последствием частых и грубых внутриматочных вмешательств и травматических повреждений шейки матки при абортах и в

родах. Частота ИЦН колеблется от 7,2 до 13,5% и относительный риск развития этой патологии возрастает с увеличением числа индуцированных выкидышей.

Беременность в случае ИЦН обычно протекает без симптомов угрозы прерывания. Жалоб беременная не предъявляет, при пальпации отмечается нормальный тонус матки. При влагалищном исследовании определяется укорочение и размягчение шейки матки, шейный канал свободно пропускает палец за область внутреннего зева. При осмотре в зеркалах виден зияющий наружный зев шейки матки с вялыми краями, возможно пролабирование плодного пузыря. При повышении внутриматочного давления плодные оболочки выпячиваются в расширенный шейный канал, инфицируются и вскрываются. При наличии ИЦН прерывание беременности происходит, как правило, во II и III триместрах и начинается с отхождения околоплодных вод.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты функциональной ИЦН, имеющей место при эндокринных нарушениях (неполноценная лютеиновая фаза, гиперандрогения).

Диагностика ИЦН, помимо анамнестических данных и данных осмотра, включает проведение специального обследования: вне беременности — гистеросальпингография и эхографическое исследование, а во время беременности — трансвагинальное сканирование.

Хирургическое лечение ИЦН проводят в следующих случаях:

- при выявлении ИЦН органического генеза вне беременности;
- при наличии признаков прогрессирующей недостаточности шейки матки (изменение консистенции, появление дряблости, укорочение шейки);
- при постепенном увеличении «зияния» наружного и раскрытии внутреннего зева;
- при наличии в анамнезе самопроизвольных выкидышей или преждевременных родов во II и III триместрах беременности.

Способы хирургического устранения ИЦН (наложение шва на шейку матки) подробно описаны в руководствах по оперативному акушерству. Вопрос о наложении шва на шейку матки при пролабирующем плодном пузыре, низком расположении плаценты и многоплодии следует решать индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации.

Противопоказанием для наложения кругового шва на шейку матки являются:

- признаки угрозы прерывания;
- заболевания, при которых беременность противопоказана;
- рубцовая деформация шейки матки, глубокие ее разрывы, резкое укорочение шейки матки;
- наличие патогенной флоры в половых путях или кольпит. В этом случае проводят санацию с учетом выделенной флоры, а при благоприятных результатах в дальнейшем может быть произведена операция.

Оптимальным сроком для наложения беременной шва является 14—16 нед, в отдельных случаях операция может быть произведена позже, в 22—24 нед. При благоприятной ситуации шов снимают в 37—38 нед или в любой срок при появлении родовой деятельности.

### Другие факторы риска

Группа так называемых других факторов составляет около 10% среди всех причин невынашивания беременности. К этим факторам относятся:

- неблагоприятные факторы внешней среды, в том числе экологические;
- воздействие лекарственных препаратов, лучевой терапии;
- соматические заболевания, особенно эндокринные;
- инфекционные и вирусные заболевания во время беременности;
- заболевания партнера, в том числе нарушение сперматогенеза;
- половая жизнь во время беременности;
- тяжелая физическая нагрузка.

## Прогноз

Прогноз течения последующих беременностей у женщин с самопроизвольными выкидышами в анамнезе в зависимости от исхода предыдущей беременности представлен в табл. 8.1.

Не менее интересны данные о вероятности вынашивания беременности в зависимости от этиологических факторов (табл. 8.2). Показано, что наиболее перспективными в этом отношении являются женщины с органической патологией матки, эндокринными и иммунными факторами.

В заключение следует отметить, что тщательное и полное обследование женщин до беременности, особенно после самопроизвольных выкидышей, максимально точная диагностика причин невынашивания беременности, своевременная и патогенетически обоснованная терапия, динамическое наблюдение во время беременности позволяют значительно снизить риск угрозы прерывания беременности и потери ребенка.

***Риск самопроизвольных выкидышей в зависимости от исхода предыдущей беременности  
[Regan et al., 1989]***

<i><b>Характеристика групп обследованных пациенток</b></i>	<i><b>Частота риска,%</b></i>
Частота клинически подтвержденных выкидышей (половина до 8 нед беременности)	12
У первобеременных	5
У повторнобеременных	14
У женщин с благополучным исходом предыдущей беременности	5
У женщин с выкидышем при предыдущей беременности	20
У женщин, у которых все предыдущие беременности закончились самопроизвольными выкидышами	24

***Вероятность благоприятного исхода беременности у женщин с самопроизвольными выкидышами в зависимости от причин невынашивания беременности***

<i><b>Факторы невынашивания</b></i>	<i><b>Частота благоприятного исхода беременности,%</b></i>
Генетические нарушения	20-80
Органическая патология женских половых органов	60-90
Эндокринные факторы	Более 90
Воспалительные заболевания гениталий	70-90
Антифосфолипидный синдром	70-90
Нарушение клеточного иммунитета	70-87
Причины неизвестны	40-90

## Список используемой литературы

- 1) Сидорова И. С. "Руководство по акушерству".
- 2) Айламазян Э. К., Кулаков В. И. А "Акушерство. Национальное руководство"
- 3) Радзинский В. Е. "Ранние сроки Беременности"
- 4) Клинический протокол "Выкидыш в ранние сроки беременности"