УДК 618.39-092-084 (045) Практикующему врачу

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Б. Г. Тебелев *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, кандидат медицинских наук;* ***И. Е. Рогожина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, кандидат медицинских наук, доцент.*

PRINCIPAL CAUSES AND WAYS OF PREVENTION OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES

B. G. Tebelev *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***I. E. Rogozhina*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 18.05.2011 г. Дата принятия в печать — 07.09.2011 г.

Тебелев Б. Г., Рогожина И. Е. **Основные причины и способы профилактики ранних репродуктивных потерь // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 593–598.**

Изучение литературы по основным причинам раннего аборта и способам профилактики в первом триместре позволило выделить 5 групп причин самых активных репродуктивных потерь. В каждой группе причин есть способ терапии аборта.

Ключевые слова: причины аборта, иммунология, лечение.

Tebelev B. G., Rogozhina I. E. **Principal causes and ways of prevention of early reproductive losses // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 3. P. 593–598.**

The literature on principal causes of early abortions and ways of treatment in the first trimester was studied. Reproductive losses in the first trimester were found out to be the most active because of 5 main groups of reasons. In each group the therapeutic way of abortion was considered.

Key words: reasons of abortion, immunology, treatment.

Предпринята попытка обобщить данные литературы и взгляды последних лет на основные причины раннего спонтанного аборта и невынашивания беременности (НБ). Генез НБ разносторонний, с эстафетной сменой механизмов по триместрам беременности, но самые большие (до 50–60 %) репродуктивные потери происходят в первом триместре. Исследования репродуктивных иммунологов, занятых изучением проблем ЭКО, обозначили иммунный взгляд на физиологию начала беременности и причины ее раннего прерывания [1–10]. Обнаружены признаки умеренного воспаления децидуа даже при нормальной беременности. По данным многих авторов, при воздействии специфических антигенов трофобласта на эндометрий возникает децидуит, зависимый от ряда факторов, в том числе от эффектов прогестерона и прогестероиндуцируемого блокирующего фактора PIBF [4, 9] при участии Т-хелперов [4], дифференцирующихся на две субпопуляции Т-хелперов I и II классов (Th-1, Th-2), специализированных на синтезе определенных цитокинов. Th-1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), g-интерферон (IFN), факторы некроза опухоли a и b, принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, которые также участвуют в противовирусной и антибактериальной защите. Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, обеспечивающие преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез в децидуа и трофобласте. Th-2 тип цитокинов стимулирует инвазию трофобласта, в то время как Th-1 тип лимитирует этот процесс. При нормальной беременности на границе эндометрия с трофобластом отмечаются умеренный лимфоцитарный сдвиг и небольшой рост концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, что свидетельствует об умеренной реакции иммунитета на полуаллотрансплантат. При спонтанном аборте иммунные события протекают манифестно с многократным увеличением маркеров воспаления и формируют гистологические признаки децидуита и хорионамнионита.

Повышение концентраций или гиперфункция Th-1 даже в условиях относительно низкой их концентрации может привести к развитию избыточных воспалительных реакций эндометрия. Такие реакции возникают и поддерживаются персистирующей инфекцией, НЛФ (недостаточностью лютеиновой фазы), генетическими и хромосомными мутациями, а также аутоиммунными заболеваниями, ведущими к возникновению АФЛ- синдрома. Гиперфункция Th-1 нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и ведет к нарушениям инвазии трофобласта, что способствует аборту. Иммунные механизмы отторгают плодовый полуаллотрансплантат при геномных и хромосомных мутациях, при сниженной эндокринной защите, при измененном иммунитете беременной в связи с аутоиммунными, вирусными и другими инфекционными заболеваниями. Половина всех беременностей в популяции прерываются благодаря этому механизму в сроки до 2–8 недель.

Таким образом, среди основных иммунозависимых причин НБ в первом триместре выделяют: эндокринные, алло- и аутоиммунные, инфекционные (особенно вирусные), генетические и хромосомные.

Повреждение важных для сохранения беременности механизмов происходит в основном до беременности. Нарушения любого из них, а чаще нескольких, ведет к активации иммунных реакций эндометрия, к цитотоксическому влиянию на трофобласт, нарушениям 1 и 2-й волны его инвазии, к ускоренному апоптозу и изменению метаболизма в плаценте, к нарушениям трофики плода. В половине случаев НБ повреждающие факторы сочетаются или остаются не распознанными. ВОЗ, критично оценивая врачебные действия при НБ, рекомендует ограничить медикаментозную агрессию при беременности, для

Ответственный автор — Тебелев Борис Григорьевич.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89033844045.
E-mail: kafed-ra.@yandex.ru

чего диагностированные причины НБ следует устранять вне беременности. При угрозе раннего аборта в первую очередь необходимо исключить эмбриопатии и ускорить диагностический поиск первопричин НБ, что отражено в приказах Минздрава РФ № 323, 50, 457. Для исключения нежелательной полипрогмазии и получения максимального эффекта от лечения НБ в первом триместре необходимо воздействовать на наиболее поврежденные механизмы обеспечения беременности минимальным количеством специфических и неспецифических разрешенных при беременности препаратов.

Диагностика и лечение эндокринного генеза НБ. Многие эндокринопатии (яичниковые, тиреоидные, кортикоидные, инсулярные, гиперпролактиновые) ведут к лютеиновой недостаточности (НЛФ). Эндокринный генез НБ в первом триместре составляет около 30%. Диагностика НЛФ направлена в первую очередь на прегравидарный поиск признаков недостаточности лютеиновой фазы, особенно *в фертильном цикле,* среди женщин с гипоовариальной, адреногенитальной, гиперпролактиновой и тиреоидной патологией. В процессе прегравидарного обследования и лечения необходимо нормализовать Т3, Т4, PL, Т., иметь УЗИ сведения о развитии фолликулов, желтого тела и эндометрия, а также желательна консультация эндокринолога. Это обследование и лечение особенно значимо при привычном НБ или бесплодии.

Возможная прегравидарная профилактика и лечение НЛФ:

при НЛФ и сниженном уровне Е2 применяют Эстрожель по 0,75–1,5 мг для накожного применения, что исключает эффект первичного прохождения через печень, или Эстрофем либо Этинил Эстрадиол по 1/4 табл. Гестагены во второй половине цикла вагинально или орально, под контролем КПИ, или препараты хорионического гонадотропина (ХГ, Прегнил, Хорагон) по 500-1000-1500 МЕ в/м 2 раза в неделю;

при НЛФ и яичниковой гиперандрогении сочетаются Дексаметазон по 0,5 или Метипред до 12 недель возникшей беременности с натуральными гестагенами;

при НЛФ и надпочечниковой гиперандрогении сочетаются Дексаметазон 0,25–1 мг/сут. до 30 недель гестации и снижением дозы с 12 до 14 недель с гестагенами без андрогенового эффекта, под контролем 17-КС и 17-ОНКС в моче;

при НЛФ и смешанной гиперандрогении сочетаются Дексаметазон до 20–30 недель с гестагенами до 12–20 недель или ХГ;

при НЛФ на фоне гиперпролактинемии функциональной или при микроаденоме гипофиза используют Бромкриптин (Парлодел, Достинекс) до нормализации PI и менструального цикла. При гипоплазии матки возможно сочетание с Эстрожелем по 0,75–1,5 мг тансдермально или Эстрофемом или Этинилэстрадиолом по ¼–1 табл. Гестагены по показаниям;

лечение гипо- или гиперфункции щитовидной железы у эндокринолога с участием акушера. Гипотиреоз часто сопровождается гипофункцией яичников и НЛФ, что следует учитывать;

лечение сахарного диабета у эндокринолога с участием акушера. СД1 и измененная толерантность к глюкозе создают условия как для НЛФ, так и для органопатий и фетопатий.

Возможная гравидарная профилактика и лечение НЛФ. При беременности признаками необходимости прогестероновой поддержки являются: прогестерон плазмы ниже 48 нмоль/л [11]; киста (гиперплазия) желтого тела; тонкий, менее 8 мм, эндометрий при УЗИ исследовании матки; снижение базальной температуры менее 37–37,2; КПИ более 10%; Th1≥Th^2 при дефиците прогестерона.

Прогестерон используется в суточных дозах 5–10 мг с начала до 8–16-й недели беременности под контролем его влияний. Параллельно проводится активный лабораторный поиск инфекционных, иммунных, аутоиммунных, генетических причин НБ и высокого содержания Th1 (провоспалительных цитокинов).

В настоящее время в клиниках России применяются два препарата для лечения угрозы прерывания беременности при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ): прогестерон микронизированный (Утрожестан) [12–13] в виде вагинальных и оральных капсул и дидрогестерон (Дюфастон) [14, 15] в виде пероральных таблеток. Оба препарата имеют аналогичные положительные влияния на обмен прогестерона. Остановимся подробнее на втором препарате, так как за последние 5–10 лет кроме гормональных эффектов у Дюфастона обнаружены и активные противовоспалительные эффекты со снижением Th1 в децидуа, реализуемые через посредство PIBF. По некоторым данным [1, 16–18], у женщин, страдающих привычным НБ, вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 73,1% случаев и в 86,7% наблюдается сочетание с персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Показанное в работах наличие продуктивного эндометрита у 25% якобы здоровых женщин при искусственном прерывании нежеланной беременности усугубляет проблему ранней беременности и ее осложнений у женщин с артифициальными абортами в анамнезе и/или самопроизвольными выкидышами. Ряд исследований [8, 9] подтверждают предположение о том, что положительное влияние дидрогестерона заключается не только в замещающем прогестерон действии, но и в его активном влиянии на уровень PIBF, соотношение Th-1/Th-2 и увеличение количества регуляторных цитокинов, которые блокируют воспалительную реакцию эндометрия на трофобласт.

При антителах к элементам трофобласта и эмбриона, при антителах к фосфолипидам, при снижении титра блокирующих антител, при остром вирусном или бактериальном децидуите, при точечных мутациях (генных или хромосомных) терапия прогестероном не поможет!

Диагностика и лечение аллоиммунного генеза НБ. Беременности мешает развиваться не только неспецифическая цитокиновая защита матери от трофобласта, но и изменения титра различных специфичных антител, реагирующих на полуаллотрансплантат и элементы трофобласта. Мать и плод должны различаться по главному комплексу гистосовместимости HLA в локусах DR и DQ. Идентичность локусов, встречающихся при родственных браках, ведет к снижению выработки матерью антител, предназначенных для блокирования набора у плода отцовских антигенов. При нормальном развитии беременности «блокирующие» антитела к отцовским антигенам появляются с самых ранних сроков беременности (антитела к антигенам II класса гистосовместимости). При совпадении DR по HLA титр «блокирующих» антител снижается и в 49–100%

беременность заканчивается ранним абортом. Низкие показатели иммунокомпетентности по HLA всегда сопровождаются расстройствами репродуктивной функции женщин.

Пример совпадения HLA по DR и DQ B1: муж: DRB1: 07, **13**, DQA1: 0201, **0103**, DQB1: 0201, **0602–8**; жена: DRB1: 11, **13**, DQA1: 0501, **0103**, DQB1: 0301, **0602–8**.

Совместимость по HLA DR определяется HLA-типированием супругов до беременности. Показания для HLA-типирования: два выкидыша; неудачные ЭКО или ГИФТ; возраст более 35 лет; менее 6 яйцеклеток на стимуляцию овуляции; гибель зиготы; бесплодие неясного генеза; диагностированные антиядерные АТ, ревматоидный артрит или СКВ; ЗВУР предыдущего плода; выкидыши после рождения живого плода.

Этапы типирования:

1) СКЛ (смешанная культура лимфоцитов);

2) БАС (блокирующая активность женской сыворотки);

3) DR- и DQ-типирование HLA.

В обследовании учитывают количество всех Т-лимфоцитов, отношение хелперы/супрессоры, общее количество В-лимфоцитов, естественных киллеров, поскольку Ig регулируют функцию Т- и В-лимфоцитов при неполноценной имплантации на фоне циркулирующих эмбриотоксинов. При совпадении показателей DQ во время беременности назначают гепарин, даже если тест на АФЛ антитела отрицательный. При низких уровнях лейкоцитарных антител к DQ-антигенам проводится иммуноцитотерапия лимфоцитами мужа, или в\венно g-глобулин в суточных дозах 400 ед. При обнаружении антинуклеарных антител в высоком титре (1:40 и выше при неоднородном паттерне) назначается преднизолон, особенно при сочетании НБ с ревматоидным артритом и СКВ. При высоких уровнях CD56 (норма 3–12) в вену капельно вводятся иммуноглобулины 3 раза через день, а при низких уровнях — преднизолон.

Аллоиммунная природа привычного аборта нередко предполагается методом исключения других причин.

Таким образом, при высоких уровнях ЕК проводится терапия лимфоцитами мужа или донора (иммуноцитотерапия), терапия преднизолоном и иммуноглобулинами.

Иммунотерапия не поможет при генной патологии зародыша и АФС!

Диагностика и лечение аутоиммунного генеза НБ. Фоном для аутоиммунного генеза НБ являются аутоиммунные заболевания, такие, как красная системная волчанка, АФС, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Рейтера, гломерулонефрит, ревматизм и колагеновые (соединительно-тканные) заболевания, конфликт по АВ-0, Rh, а также хронические инфекционные заболевания, особенно вирусные. Вирусная инфекция как причина потерь беременности не отрицается. Носительство инфекции, особенно герпетической, способствует образованию антифосфолипидных антител и, возможно, АФЛ-синдрома. Частота острой вирусной инфекции при беременности невелика и составляет 1–1,5%. По ряду сообщений до 15% АФС возникает на фоне герпесвирусной инфекции. Синдром имеет акушерские, неврологические, сосудистые, кардиальные, кожные проявления. Симптомы АФС разнообразные: от тромбозов до ранних потерь плода, от сетчатого ливедо до хореи, от гипотрофии плода до раннего гестоза, от тромбоцитопении до ложноположительной реакции Вассермана. При подозрении на АФС в целях его диагностики проводят тест на аутоантитела: против ДНК клеточного ядра, антифосфолипидные, факторов щитовидной железы, яичников, ХГ.

Клиническими критериями диагностики АФС являются тромбозы у молодых людей: венозные, артериальные, тромбоцитопения, НБ.

Лабораторными критериями АФС являются Ig G АКЛ (умеренный/высокий титр), Ig M АКЛ (умеренный/высокий титр), положительный тест на волчаночный антикоагулянт. Для постановки диагноза АФС необходимо наличие по крайней мере одного (любого) клинического и одного (любого) лабораторного признака. АФЛА должны выявляться не менее двух раз в течение трех месяцев. Для аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов (плазменный компонент бета^2-гликопротеин-1, протеин С), при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген-антитело.

Для подавления аутоиммунного процесса, особенно при наличии в анамнезе потерь плода, тромбозов и других клинических проявлений АФС считается целесообразным назначение глюкокортикоидной терапии уже в качестве подготовки к беременности во II фазе предполагаемого фертильного цикла. Преднизолон (5 мг в сутки) или Метипред (4 мг в сутки) на протяжении всей беременности и 10–15 дней послеродового периода с последующей постепенной отменой. Для профилактики реактивации вирусной инфекции на фоне приема глюкокортикоидов и для лечения плацентита у больных с АФС проводят внутривенное капельное введение иммуноглобулина в дозе 25 мл через день (3 дозы в сроках 10, 24 недель и перед родами). При гиперфункции тромбоцитов назначается ежедневно один из антиагрегантов: курантил (75–150 мг), трентал (300–600 мг), аспирин (80–100 мг) или теоникол (0,045 мг в сутки). Контроль гемостаза осуществляется 1 раз в 2 недели, во время подбора терапии — по показаниям. В случаях сочетания тромбоцитарной и плазменной патологии с появлением маркеров внутрисосудистого свертывания (ПДФ, РКМФ, комплексов тромбин-антитромбин III), а также со снижением уровня антитромбина III и протеина С, обосновано раннее применение гепарина (по 5000 ЕД 3 раза в сутки подкожно). Возможен плазмаферез. Под действием плазмафереза изменяются функциональные свойства мембран клеток, в частности повышается деформируемость и снижаются агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов, что особенно важно у больных АФС, ввиду наличия у них выраженной гиперкоагуляции. Для лечения плацентарной недостаточности у пациенток с АФС используется внутривенное капельное введение растворов актовегина, эссенциале-форте, альвезина, а также пероральный прием троксевазина, эссенциале. Целесообразно проводить контроль системы гемостаза на третьи и пятые сутки после выкидыша или родов. При выраженной гиперкоагуляии необходим короткий курс гепаринотерапии (10 дней) по 10 000–15 000 ЕД. в сутки подкожно, аспирина до 100 мг в течение месяца.

Диагностика и лечение генетического генеза НБ. Как минимум 50% беременностей, прервавшихся в первом триместре, сочетаются с хромосомными или генными мутациями. 0,1–0,5% мутаций не летальны [19–21] и совместимы с жизнью в ante- и постнатальные периоды. Самый частый вид мутаций — трисомия по аутосомам, в развитии которых

имеет значение возраст матери. При грубых мутациях беременность прерывается в сверхранние и ранние сроки (до 3–4 недель), т.е. происходит как бы естественный отбор. Однако чем старше возраст супругов, тем отбор слабее. Этим объясняется высокий процент рождения детей с синдромом Дауна и другими генетическими заболеваниями у родителей старше 35 лет. Наиболее эффективная профилактика абортов, связанных с мутациями, заключается в прегравидарном генетическом обследовании и устранении причин для мутаций при планировании беременности. Пренатальная диагностика генетических причин НБ осуществляется по приказу № 457. Медико-генетическое консультирование состоит из пяти основных этапов:

1. Изучение родословной.
2. Исследование хромосомного набора родителей.
3. Пренатальная диагностика (внутриутробное обследование ребенка *до его рождения,* направленное на выявление у плода наследственных заболеваний и пороков развития) неинвазивными (УЗИ, биохимические маркеры) и инвазивными методами (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез) для определения кариотипа плода. Выполнение инвазивных процедур связано с риском осложнений, поэтому проводятся они по строгим показаниям: возраст беременной 35 лет и старше; в семье уже рождался ребенок с хромосомной патологией или пороками развития; родители являются носителями хромосомных перестроек; обнаружение во время УЗ-исследования ВПР (внутриутробных пороков развития); отклонения уровней маркеров ВПР (PPAP, ХГЧ, АФП).
4 Планирование семьи.
5. Профилактика наследственных заболеваний в семье.

Современные возможности профилактики генетических пороков:

1) выбор времени зачатия (конец лета — начало осени);
2) устранение инфекционных, эндокринных и других заболеваний у супругов;
3) прием супругами поливитаминных препаратов в течение 2–3 месяцев перед зачатием (фолиевая кислота (до 0,4–1 мг в сутки), аскорбиновая кислота, а-токоферол, витамины группы В);
4) рацион питания супругов обогащается продуктами, также содержащими фолиевую кислоту: зелень, помидоры, бобовые, печень.

Статистика свидетельствует о домировании в популяции нерегулярных (точечных) эпизодов мутаций.

Точечные, или лейденовские, мутации названы в честь городка, где работала группа генетиков в 1973 г. К 1980 г. группой выделено 7 генных тромбофилических аномалий (ATIII, PC, PS, FV Leiden, PT20210A, фактор VIII, Hcy [677TMTHFR]), облегчающих возникновение тромбозов различных локализаций. Среди тромбофилий выделяют гепергомоцистеинемию (Hcy), при лечении которой во время угрозы аборта применяют фоллаты и витамины группы В. При уровне Hcy более 10–15 ммоль/л препараты вводят в мышцу, а после снижения до нормального уровня орально до конца беременности. Одним из факторов, запускающих тромбофилию, становится беременность, которая погибает от тромбоза сосудов плаценты. Эти мутации создают условия для потерь плода в диапазоне от раннего аборта до замершей беременности и преждевременных родов с антенатальной гибелью плода. Распространенность каждой мутации в Европе небольшая, но суммарно тромбофилии составляют около 16–22%. Терапия при угрозе раннего тромбофилического аборта проводится антикоогулянтами (Гепарин 2500–5000 МЕ, Фраксипарин 0,3–0,6 мл) и дезагрегантами (АСК 81 мг) и продолжается всю беременность под контролем свертывающей системы и допплеровского маточно-плацентарного кровотока. Дозы препаратов во втором и третьем триместрах увеличиваются в два раза, а в послеродовом периоде терапия через месяц отменяется.

Диагностика и лечение инфекционного генеза НБ. Нет единого мнения о влиянии инфекционного бактериального фактора на беременность. В свое время возник миф о лечебном влиянии беременности на воспаление. Инфекция меняет спектр CD популяций лимфоцитов в кровотоке и в тканях, что усугубляет дефекты иммунологической защиты и гемоциркуляторного обеспечения гестации. Как показывает практика, при беременности не бывает изолированных кольпитов. Воспаление влагалища всего лишь маркер хронической урогенитальной инфекции. Даже маловирулентная анаэробная инфекция при бактериальном вагинозе у беременных проявляется: хорионамнионитом и плацентитом — 30%, децидуитом — 24%, задержкой созревания ворсин хориона — 26%, преждевременными родами — 18%, ЗВУР плода — 15%. Наиболее агрессивные возбудители в акушерстве, которые обеспечивают до 20% выкидышей, это: токсоплазмоз, вирусы гриппа, краснухи, гепатита, цитомегаловирус. Наиболее значимы и распространены: хламидиоз, трихомоноз, микоплазмоз, генитальный герпес, кандиды, анаэробы. Листерии, трепонемы, токсоплазмы, вирусы краснухи, цитомегалии, кори, герпеса 1-2-3-го типов, паравовирус В19 относят к трансплацентарным инфекциям.

Кольпит, эндоцервицит, угроза невынашивания, многоводие, УЗИ-признаки плацентита, ЗВУР и ВПР должны активировать верификацию инфекции. Высокие или растущие титры антигенов и антител при беременности, а также клинические проявления инфекции — повод к лечению. В гестационную перестройку иммунной системы негативно вмешиваются антитела, возникшие от латентных инфекций, в том числе эндометрия (экстрагенитальные, ЗППП, вирусные). Как правило, урогенитальная инфекция у беременных хроническая. Местное лечение улучшает мазки, но мало влияет на другие признаки вяло протекающего урогенитального воспаления. По 50-му приказу при инфекционном генезе аборта необходимо еженедельное бактериологическое и вирусологическое исследование мазков из цервикального канала, определение специфических антител, цитокинов в крови и слизи из цервикального канала. Редкой причиной (5%) раннего аборта является острый эндометрит. Значительно чаще (20–60%) аборту сопутствует хронический эндометрит и сопутствующие иммунные нарушения. Перед антибактериальным лечением *острого воспаления* необходимо верифицировать патогенный и лидирующий возбудитель, установить его титр, метаболическую активность и чувствительность к препаратам. *При пролонгации беременности титрование возбудителя необходимо, поскольку только высокие титр и метаболическая активность возбудителя оправдывают допустимые при беременности антибиотики.* Хронический эндометрит при раннем аборте встречается значительно чаще (до 60%), в проявлениях трофических, функциональных и иммунных. При хроническом эндометрите снижаются гормонорецепция и васкуляризация, изменяются тканевой иммуни-

тет и трофика. Тяжесть изменений эндометрия зависит от вирулентности бывшего возбудителя инфекции (ЗППП), времени ремиссии и качества реабилитации. *При беременности, развивающейся на фоне хронического эндометрита, титр бактериальной обсемененности обычно низкий и воздействовать на возбудитель не следует.* Хронический децидуит является основным компонентом аборта иммунного генеза. Лечебной альтернативой антибиотикам при хроническом децидуите являются нестероидные противовоспалительные антисептики, ферменты.

Возможные направления и цели лечения: противоинфекционное (местное и общее), ферменты, нестероидные противовоспалительные и дезагреганты, иммуноглобулины, интерферон. Основные цели лечения разрешенными при гестации препаратами: снижение титра микробного возбудителя, особенно во втором-третьем триместре беременности, подавление воспалительных реакций, нормализация гемоциркуляции и метаболизма в маточно-фето-плацентарном комплексе. Все перечисленное предусмотрено в приказах Минздрава РФ № 323, 50.

Препараты для местного использования с первого триместра. Тержинан является препаратом выбора для лечения смешанных, а также бактериальных, грибковых, трихомонадных вагинитов и кольпитов, сочетающихся с аллергозом. В его состав входят: тернидазол (200 мг), неомицина сульфат (100 мг), нистатин (100 000 ЕД), преднизолон (3 мг). Добавление микродозы преднизолона оказывает выраженный местный противовоспалительный эффект и способствует усилению лечебного воздействия на слизистую влагалища присутствующей только в Тержинане комбинации антибиотика, трихомонацида и противогрибкового агента (Прилепская В. Н., 2003). Ванночки водными растворами синьки, зеленки, марганцовки, а также свечи Бетадин в течение семи дней, Гексикон, Йодоксид в свечах. *Во втором триместре* с учетом вида инфекции можно местно использовать гель метронидазола 0,75%, Макмирор-комплекс. Для общего воздействия, при анаэробной, условно-патогенной обсемененности или трихомониазе, можно использовать: осторожно Метронидазол по 250 мг, внутрь 3 раза в сутки, 7 дней, Тиберал (орнидазол) по 500 мг два раза в сутки, 5 дней. При хламидиозе с первого триместра используют препараты азитромицина, Вильпрафен, Джозамицин 500 мг рекомендован европейским отделением ВОЗ для лечения хламидиоза и всех смешанных инфекций урогенитального тракта (микоплазмоз и уреоплазмоз) у беременных. При вирусном вульвите, кольпите, эндоцервиците, остром генитальном герпесе, высоком титре антител — противовирусная терапия для профилактики ВУИ. Бетадин вагинально или другой антисептик сочетать с Ацикловиром по 200 мг 5 раз в день в течение пяти дней. Одновременно иммуноглобулин-терапия, препараты интерферона (виферон), природные антиоксиданты (витамины Е и С). Все следует повторять за 2–3 недели до родоразрешения. При доказанной цитомегаловирусной инфекции — профилактическая дородовая подготовка, которая включает инфузию 5 мл цитотекта 2 раза в неделю в течение двух недель, зовиракс по 0,2 г. — 5 раз в сутки, 7–12 дней.

Неспецифическое лечение НБ в первом и втором триместрах. Поломки любого из механизмов обеспечения ранней беременности препятствуют инвазии трофобласта и ведут к повреждению гемоциркуляции между маткой и трофобластом. При недостаточной инвазии возрастающий кровоток и давление в спиральных артериях ведут к кровоизлияниям и отслойке формирующейся плаценты. Снижение ингибитора апоптоза (протоонкогена bcl-2) ведет к преждевременному старению плаценты, нарушению обмена в ней и многих ее функций, а также к НБ. Преждевременное старение плаценты традиционно, правда без особого успеха, лечат Актовегином. В настоящее время весьма актуальным становится микронутриентный дефицит, обусловленный как низким качеством питания, так и снижением резервов адаптации за счет пониженного индекса здоровья у беременных, в результате чего плод буквально «пожирает мать». Нарушения обмена ведут к осложнениям: выкидышу, мертворождению, низкой массе плода, задержке его нервно-психического развития, врожденным порокам. Отмечается рост материнской смертности, кровотечений в родах, анемий, осложненное течение родов, ГСИ, гипертензии. Осложнения матери и плода частично связаны с неудовлетворением возрастающих на 25–30% потребностей в микронутриентах, особенно со второго триместра беременности.

Показания для микроэлементной, витаминной и белковой и энергетической поддержки: низкая ИМТ к началу беременности, подростковый возраст, менее двух лет паритет, анемия беременных, недостаточные весовые прибавки во 2–3-м триместре, гормональные контрацептивы перед беременностью, потеря веса (более 5%) в последние 2 года, многоплодная беременность, курение до и во время беременности. *Препараты:* Энфа-мама, Матерна, Витрум, Прегнавит, Думил Мама Плюс, ионы магния в форме Магне-В6, магнерот.

С учетом литературных данных о напряженной функции печени при беременности и сопутствующих НБ нарушениях функции печени в указанном комплексном лечении показаны Эссенциале, Хофитол. Кроме свойств гепатопротекторов, немаловажно их мембраностабилизирующее и нефропротективное действие. Учитывая повреждения фосфолипидов клеточных мембран при иммунных механизмах раннего аборта, в терапии показаны стабилизаторы мембран, в том числе в виде эссенциальных кислот. Используют Эссенциале по две капсулы три раза в день во время еды до исчезновения симптомов. Они обеспечивают регуляцию ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также процессов окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. Сочетание вазотропных стабилизаторов мембран с микронутриентами и гепатопротекторами существенно улучшает прогноз гестации.

Таким образом, целью обследования при угрозе самопроизвольного аборта в первом триместре является уточнение причин активации иммунных механизмов отторжения трофобласта. В диагнозе обязательно отражается генез НБ. Из генеза следуют направления лечения с учетом того, что плод на любом сроке гестации является иммунологически чужеродным объектом. Выделение генеза позволит избежать необоснованного назначения лекарств и полипрогмазии. Тактика в отношении угрожающего раннего аборта решается на основе совокупной оценки гормонального, иммунного, вирусологического и медико-генетического обследования. Лечение угрожающего раннего аборта должно быть только этиопатогенетическим, при установленной генетической полноценности эмбриона. Отсутствие эффекта от терапии свидетельствует об ошибках в оценках генеза аборта, полноценности эмбриона или позднем начале лечения НБ.

Библиографический список

1. Демина Т.Н., Майлян Э.А., Гюльмамедова И.Д. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса // Репродуктивное здоровье женщины. 2003. Т. 1, № 13. С. 43–48.

2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 24–27.

3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: рук-во для практ. врачей. М.: МИА, 2010. 534 с.

4. Черепанова Н.А. Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза: дис…. канд. мед. наук. Казань, 2008. 218 с.

5. Beckman D.A., Brent R.L. Mechanisms of teratogenesis // Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol. 1992. № 24. P. 483

6. Interleukins and pregnancy: a disputed reality/J. Gonzales Moreno [et al.] // Ginekol. Pol. 2003. Vol. 74, № 10. P. 1343–1347.

7. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4–5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment/M. Johansson, A. Adolfsson, M. Berg [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010. № 89. P. 683–691.

8. Johansson M., Hailstorm A.L., Berg M. Severe male infertility after failed ICSI treatment: a phenomenological study of men's experiences // Reproductive Health. 2011. №. 8. P. 4–5.

9. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples/G. Ragni, P. Mosconi, M.P. Baldini [et al.] // Hum. Reprod. 2005. № 20. P. 1286–1291.

10. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. Progesterone as an immunodulatory molecule // Int. Immunopharmacol. 2001. Vol. 1 (6). P. 1037–1048.

11. Abraham M.R. Adrenal disease and Pregnance // E. Medicine. 2004. № 7. С. 45–46.

12. Радзинский В.Е., Бондаренко К. В, Союнов М.А., Запертова Е.Ю. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2005. № 5. С. 48–57.

13. Саидова Р.А., Семенова Ю.И. Клинические аспекты применения утрожестана при лечении эндокринных форм невынашивания беременности // Практика врача. 2004. № 3.

14. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003. 376 с.

15. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. Дюфастон: молекулярные основы безопасности // Per. Speculum. 2010. № 3. С. 14–15.

16. Макаров О.В., Осипова Н.А., Полетаев А.Б. Клиническое значение аутоантител в диагностике гестоза // Медицина, XXI век. 2009. Т. 14, № 1. С. 28–32.

17. Нюхнин М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: дис…. канд. мед. наук. Казань, 2007. 349 с.

18. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска/Н.М. Подзолкова. Л.Г. Созаева, Е.Н. Кошель [и др.] // Проблемы репродукции. 2008. № 1. С. 24–29.

19. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): дис…. д-ра мед. наук. М., 2000. 389 с.

20. Baraconyi A., Polgar B., Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T-cell receptor- positive cells in pregnancy // Amer.J. Reprod. Immunol. 1999. Vol. 42, № 2. P. 83–87.

21. Holter H., Anderheim L., Bergh C., Moller A. The psychological influence of gender infertility diagnoses among men about to start IVF or ICSI treatment using their own sperm // Hum. Reprod. 2007. № 22. P. 2559–2565.

References

1. Demina T.N., Majljan Je.A., Gjul'mamedova I.D. Sovremennye vzgljady na immunologiju gestacionnogo processa // Reproduktivnoe zdorov'e zhenwiny. 2003. T. 1, № 13. S. 43–48.

2. Sidel'nikova V.M. Nevynashivanie beremennosti: sovremennyj vzgljad na problemu // Akusherstvo i ginekologija. 2007. № 5. S. 24–27.

3. Sidel'nikova V. M., Suhih G.T. Nevynashivanie beremennosti: ruk-vo dlja prakt. vrachej. M.: MIA, 2010. 534 s.

4. Cherepanova N.A. Klinicheskoe znachenie urovnej reguljatornyh autoantitel dlja ocenki riska razvitija gestoza: dis…. kand. med. nauk. Kazan', 2008. 218 s.

5. Beckman D.A., Brent R.L. Mechanisms of teratogenesis // Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol. 1992. № 24. P. 483

6. Interleukins and pregnancy: a disputed reality/J. Gonzales Moreno [et al.] // Ginekol. Pol. 2003. Vol. 74, № 10. P. 1343–1347.

7. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4–5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment/M. Johansson, A. Adolfsson, M. Berg [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010. № 89. P. 683–691.

8. Johansson M., Hailstorm A.L., Berg M. Severe male infertility after failed ICSI treatment: a phenomenological study of men's experiences // Reproductive Health. 2011. №. 8. P. 4–5.

9. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples/G. Ragni, P. Mosconi, M.P. Baldini [et al.] // Hum. Reprod. 2005. № 20. P. 1286–1291.

10. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. Progesterone as an immunodulatory molecule // Int. Immunopharmacol. 2001. Vol. 1 (6). P. 1037–1048.

11. Abraham M.R. Adrenal disease and Pregnance // E. Medicine. 2004. № 7. С. 45–46.

12. Radzinskij V.E., Bondarenko K. V, Sojunov M.A., Zaperto va E.Ju. Provospalitel'nye citokiny i ih rol' v geneze privychnogo nevynashivanija beremennosti // Akusherstvo i ginekologija. 2005. № 5. S. 48–57.

13. Saidova R.A., Semenova Ju.I. Klinicheskie aspekty primenenija utrozhestana pri lechenii jendokrinnyh form nevynashivanija beremennosti // Praktika vracha. 2004. № 3.

14. Suhih G.T., Van'ko L.V. Immunologija beremennosti. M.: Izd-vo RAMN, 2003. 376 s.

15. Suhih G.T., Torshin I.Ju., Gromova O.A. Djufaston: molekuljarnye osnovy bezopasnosti // Per. Speculum. 2010. № 3. S. 14–15.

16. Makarov O.V., Osipova N.A., Poletaev A.B. Klinicheskoe znachenie autoantitel v diagnostike gestoza // Medicina, HHI vek. 2009. T. 14, № 1. S. 28–32.

17. Njuhnin M.A. Klinicheskoe znachenie ocenki soderzhanija estestvennyh autoantitel dlja optimizacii taktiki vedenija beremennyh s otjagowennym akusherskim anamnezom: dis…. kand. med. nauk. Kazan', 2007. 349 s.

18. Papillomavirusnaja infekcija kak faktor reproduktivnogo riska/N.M. Podzolkova. L.G. Sozaeva, E.N. Koshel' [i dr.] // Problemy reprodukcii. 2008. № 1. S. 24–29.

19. Serova O.F. Predgravidarnaja podgotovka zhenwin s nevynashivaniem beremennosti (patogeneticheskoe obosnovanie, kriterii jeffektivnosti): dis…. d-ra med. nauk. M., 2000. 389 s.

20. Baraconyi A., Polgar B., Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T-cell receptor- positive cells in pregnancy // Amer.J. Reprod. Immunol. 1999. Vol. 42, № 2. P. 83–87.

21. Holter H., Anderheim L., Bergh C., Moller A. The psychological influence of gender infertility diagnoses among men about to start IVF or ICSI treatment using their own sperm // Hum. Reprod. 2007. № 22. P. 2559–2565.