

*НЕВЫНАШИВАНИЕ  
беременности*

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ  
РОДЫ**

Каждая пятая желанная беременность завершается самопроизвольным абортом, составляя 15-20% всех желанных беременностей.



# Привычное невынашивание

**Последовательное** прерывание двух и более беременностей

Факторы риска:

1. Количество предшествующих абортов:

Первый триместр: Вероятность:

ни одного 13%

1 13.5%

2 (5% семейных пар) 25%

≥ 3 (1% семейных пар) 33%

Второй-третий триместры:

1 увеличение в 5 - 20 раз

Аборт - прерывание беременности сроком до 22 недель с массой плода < 500 г (ВОЗ, 1992)

### По срокам возникновения:

- до 16 недель - аборт раннего срока (клинический, нераспознанный)
- 16 - 22 недели - поздний аборт
- 22-36 недель - преждевременные роды

### По характеру возникновения:

- самопроизвольный
- искусственный (медицинский и криминальный)

### Клинические формы:

угрожающий аборт ⇒ начавшийся аборт ⇒ аборт в ходу ⇒  
неполный аборт ⇒ полный аборт  
несостоявшийся аборт, анэмбриония

# Этиология самопроизвольных абортов:

патология матки (анатомические факторы)  
хромосомные аномалии  
инфекции общие и генитальные  
иммунологические нарушения,  
эндокринная патология  
соматические заболевания и интоксикация  
психические стрессы.  
осложненное течение беременности

# Этиология: хромосомные нарушения (50%)

Кариотипирование материала хорионбиопсии: 75-90%



# STORCH-5

- SYPHILIS
- TOXOPLASMOSIS
- OTHER
- RUBELLA
- CYTOMEGALOVIRUS
- HERPES -5
- HEPATITIS B
- parvovirus
- Сифилис
- Токсоплазмоз
- Вагиноз, трихомонада,
- Уреаплазма, хламидия
- Краснуха
- Цитомегаловирус



Известная акушерская аксиома – нет параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода.

Лёгкая и даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к гибели плода.

## Этиология:

токсические и ятрогенные факторы

**Курение** - >14 сигарет в день риск в 2 раза выше, чем у некурящих

**Алкоголь** - риск увеличивается вдвое при употреблении дважды в неделю, втрое - при ежедневном

**Кофеин** - риск увеличивается при потреблении >4 чашек/сут

### Фармакологическое воздействие:

Изотретиноин (Accutane) - конкурент витамина А - для лечения угревой сыпи

RU-486 (Мифепристон) - антагонист прогестерона - у плодов патология сердца, ЦНС, органов слуха

Аминоптерин - антагонист фолиевой кислоты

## Этиология: токсические и ятрогенные факторы

Контрацептивы: риск для спермицидов не доказан, ВМК увеличивают риск септического аборта

Доказано: мышьяк, свинец, формальдегид, бензол, этиленоксид (химическая, химико-фармацевтическая промышленность, изготовление изделий из резины) анестезиологические газовые смеси

Ионизирующее излучение - точные дозы спорны

Отрицательный эффект не подтвержден: электромагнитные поля компьютеров, ультразвук

Инвазивная пренатальная диагностика - оптимальна II триместр (16 недель)

## АНАТОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Патогенез:

- неадекватное кровоснабжение эндометрия, миометрия
- механическое воздействие: сдавление, невозможность увеличения полости матки

**Пик потерь:** 14-16 недель на фоне нормальной гистологической картины плаценты

Вероятность привычного невынашивания:

- истмико-цервикальная недостаточность, в т.ч. после внутриутробного воздействия диэтилстильбэстрола - **высокая**
- миома матки, фибромускулярная перегородка, синдром Ашермана - **умеренная**
- одно-/двурогая матка, uterus didelphys - **низкая**

## АНАТОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Истмико-цервикальная недостаточность - безболезненная дилатация с пролапсом оболочек во влагалище

- травматического генеза: форсированное расширение, конизация, акушерская травма
- аномалии развития шейки матки, внутриутробное воздействие диэтилстильбэстрола

Анамнез: прерывание предыдущей беременности во II триместре

Попытки прогнозирования по данным УЗИ: **средняя длина** 2.0-4.2 см трансабдоминально и 4.09 см трансвагинально; **ширина** более 0.9 см (? 21-36 нед.- физиологическое?), **воронкообразный внутренний зев**

# Коррекция ИЦН

Shirodkar (1955): циркулярный шов в области внутреннего зева после рассечения слизистой влагалища и смещение мочевого пузыря

McDonald (1957): кисетный шов без рассечения слизистой, узел в переднем своде. Модификации различных авторов

Szendi (1957): полное ушивание внутреннего зева после иссечения 0.5 см слизистой наружного зева.

Л.И.Любимова, Н.М.Мамедалиева (1978): двойной П-образный шов в области внутреннего зева

Пластмассовые кольца, силиконовые и металлические манжеты с бактерицидными свойствами и т.п., пессарии из оргстекла или полиэтилена

# Эндокринные нарушения

ИЗСД - пороки развития у 6-9% абортусов

риск спонтанного аборта 27 vs 8% [Dorman et al., 1999]

адекватный контроль гликемии в течение 21 дней после зачатия - частота абортов сравнима с популяционной [Mills et al., 1988]

Патология щитовидной железы

клинический гипотиреоз увеличивает риск тиреотоксикоз?

циркулирующие антитела при эутиреозе ??

+ Dayan et al., 1996; Stagnaro-Green et al., 1990

- Esplin et al., 1998; Pratt et al., 1994

# Эндокринные нарушения

Недостаточность лютеиновой фазы (секреторной трансформации эндометрия)

Впервые описана в 1949 г., но объективные критерии оценки функции желтого тела не установлены

- Базальная температура – устаревший критерий: у 10% монофазная при овуляторном цикле
- Прогестерон – однократно  $<10$  нг/мл – уровень меняется каждые 4 часа!!, сумма трех измерений 18-26 дмц  $<48$  нмоль/л (15? 30? нг/мл)
- УЗИ эндометрия:  $>4$  классификаций, описывающих УЗ-структуру эндометрия
- Биопсия эндометрия в середину (за 7 дней до menses) или позднюю лютеиновую (за 1-2 дня до menses) фазу - несоответствие гистологии более, чем на 48-72 часа в двух различных циклах

# Привычное невынашивание: иммунологические аспекты

## I. Аутоиммунные факторы

- антифосфолипидные АТ (кардиолипин и фосфатидилсерин): IgG, IgA, IgM
- волчаночный антикоагулянт: IgG и/или IgM

Иммунная реакция на плаценту (морфология - инфаркты), плод генетически полноценный, без пороков развития

## II. Аллоиммунные факторы

клетки плода содержат отцовские антигены - у матери лимфоцитотоксичные АТ

Гуморальные механизмы: антифосфолипидные, антиспермальные, антитрофобластические антитела, дефицит блокирующих антител

Клеточные механизмы: антиэмбриональные и антитрофобластные цитотоксины, высокие концентрации CD56+, дефицит супрессоров, экспрессия антигенов гистосовместимости и др.

## Антифосфолипидный синдром (5-15%)

Наличие антифосфолипидных АТ в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами

### *Предварительные критерии:*

3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности с исключением других причин

1 и более необъяснимых смерти морфологически нормального плода более 10 недель

морфологически нормальный новорожденный, рожденный до 34 недель гестации, протекающей с тяжелой преэклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью

### *Лабораторные критерии:*

иммунная тромбоцитопения на фоне активации тромбоцитов

нарастание титра антифосфолипидных антител в  $\geq 2$  случаях через  $\geq 6$  недель :

кардиолипидин и фосфатидилсерин - IgG, IgA, IgM

волчаночный антикоагулянт: IgG и/или IgM

## Исходы беременностей при антифосфолипидном синдроме

### В ОТСУТСТВИЕ ТЕРАПИИ

- В целом потери беременностей 90%
- Задержка внутриутробного развития в 40% потерь
- Обычно прерывание во II или III триместрах

### НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

- Рождение живых детей 60-80%
- Гестоз 50%
- Дистресс-синдром у плода 50%
- Низкая масса тела при рождении 30-35%
- Досрочное родоразрешение по медицинским показаниям 30-35%

# Классификация АФС

## *Клинические варианты*

1 Первичный АФС

2 Вторичный АФС

аутоиммунные заболевания

злокачественные

новообразования

лекарственные средства

инфекции

другие причины

3 Другие варианты АФС

## Лечение АФС

1. малые дозы аспирина (антифосфолипидные АТ IgG потенцируют выброс плацентарного тромбоксана и тормозят выработку простаглицлина - тромбоз плаценты в 85%) – 60-85 мг/день при планируемой беременности
2. гепарин - вместе с 1: 5000-10000 Ед п/к 2 раза в день
3. глюкокортикоиды - вместе с 1: преднизолон 40-60-80 мг/день при подтверждении беременности – 80-е годы
4. внутривенный иммуноглобулин (IVIIG) - вместе с 3 или 1+2

Оптимальный вариант: Нер или Нер+Асп (рожд.жив.70-75%)

Монотерапия аспирином (рождение живых детей 40-45%)

Не следует комбинировать преднизолон с гепарином

## Привычное невынашивание: лабораторное обследование

1. Кариотип супругов по лимфоцитам периферической крови (сбалансированные транслокации) – I триместр
2. Исключение патологии матки: УЗИ, ГСГ, гистеро-/лапароскопия по показаниям
3. Биопсия эндометрия в лютеиновую фазу
4. Эндокринологическое обследование:  
ТТГ, глюкоза крови, сахарная нагрузка  
прогестерон в середину лютеиновой фазы
5. Иммунологическое обследование:  
клинический анализ крови с тромбоцитами  
антифосфолипидные антитела в динамике
6. Выявление врожденных тромбофилий (прерывания во II-III триместрах, ЗВУР, тромбозы плаценты)
7. Mycoplasma, бакт.вагиноз, трихомониаз,  $\beta$ -streptococcus
8. Анализ плаценты / патологии у плода (все случаи)

## **Невынашивание**

– самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки беременности до 37 недель

## **Привычное невынашивание**

- прерывание беременности два и более раза

## **Недонашивание**

– прерывание беременности в сроки от 28 до 37 недель (менее 259 дней)

## Преждевременные роды –

прерывание беременности в сроках 22-37 недель

В связи с особенностями акушерской тактики и выхаживания детей, целесообразно выделение следующих гестационных интервалов:

- преждевременные роды в 22 - 27 недель;
- преждевременные роды в 28 - 33 недели;
- преждевременные роды в 34 - 37 недель

## **Факторы риска преждевременных родов:**

- **Социально – демографические:** неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст, стрессы, курение и др.
- **Медицинские:** аборт и преждевременные роды в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, инфекции мочеполовой системы и др.
- **Осложнённое течение данной беременности:** отслойка плаценты, предлежание плаценты, плацентарная недостаточность и др.
- **Инфекции, перенесённые во время беременности (ОРВИ и другие вирусные инфекции)**

# Особенности течения и осложнения преждевременных родов:

- Преждевременное излитие околоплодных вод
- Неправильное положение и предлежание плода
- Аномалии родовой деятельности
- Отслойка плаценты
- Кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периодах
- Инфекционные осложнения в родах и в послеродовом периоде
- Гипоксия плода
- Респираторный дистресс-синдром новорожденного

## **Клиническая картина**

### **- угрожающих преждевременных родов**

- Боли в пояснице и в нижней части живота
- Возбудимость и тонус матки повышены
- Шейка матки сохранена, наружный зев её закрыт

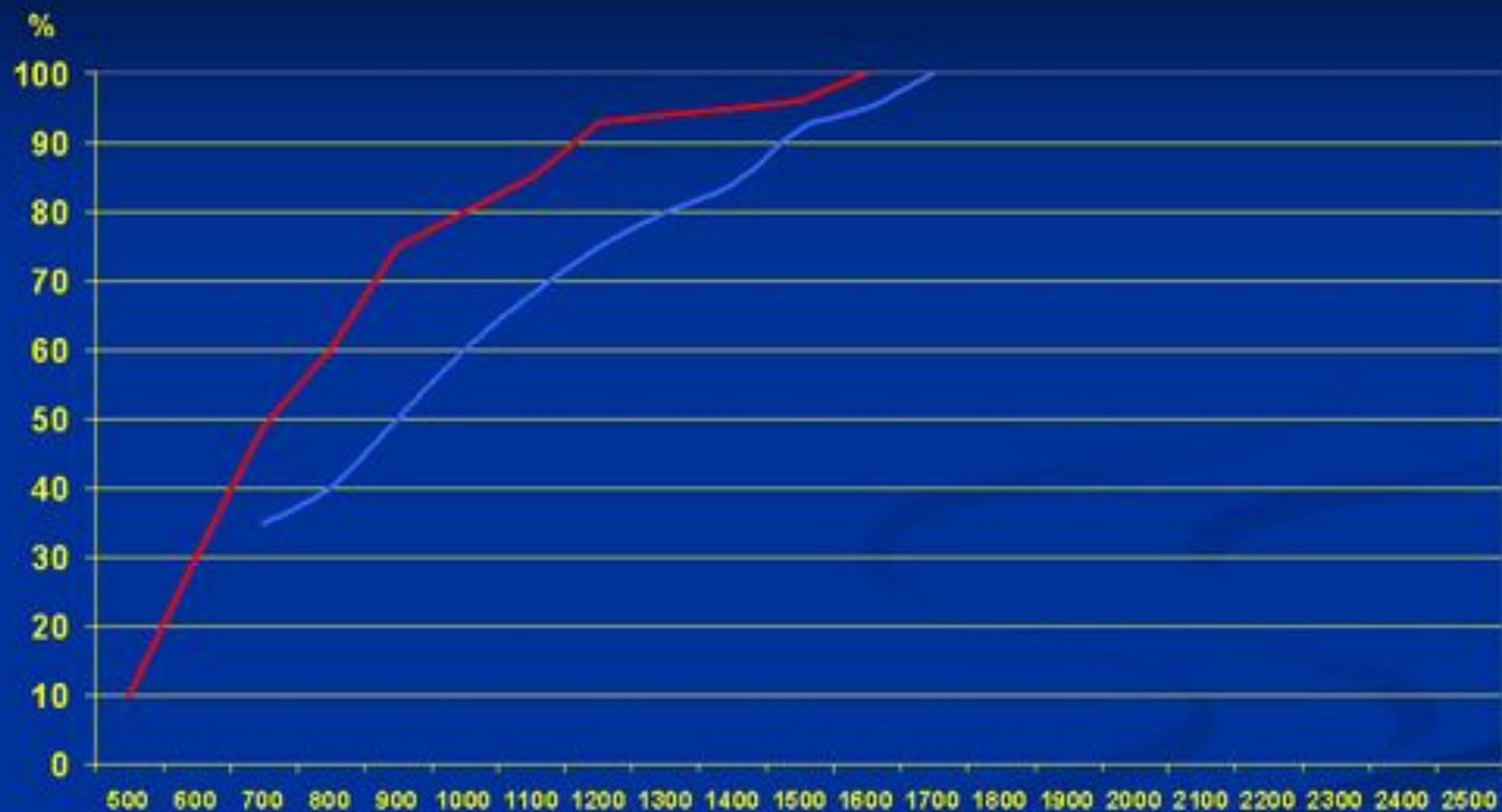
### **- начавшихся преждевременных родов**

- Регулярная родовая деятельность
- Динамика раскрытия шейки матки (более 2-4 см)

# Структура заболеваемости недоношенных новорожденных

- Врожденное инфицирование
- Пневмопатии
- Родовая травма
- Пороки развития плода

# Выживаемость недоношенных новорожденных



## Оценка зрелости легких плода по анализу околоплодных вод

- Этаноловый «пенный» тест Клементса.
- Определение оптической плотности плодных вод спектрофотометром или фотоэлектрокалориметром (длина волны 650 нм)
- Отношение концентраций лецитин/сфингомиелин ( $A/C \geq 2,0$ )
- Наличие фосфатидилглицерина ( $\geq 2$  мкг/мл)
- Определение количества ламеллярных телец: отношение фосфолипидов ламеллярных телец к общим фосфолипидам  $\geq 0,35$

# Привычное невынашивание: тактика

Генетические причины - консультирование, пренатальная диагностика, программы донорства

Анатомические - коррекция при беременности (ИЦН - шов 14-18 недель), гистероскопические вмешательства, программы заместительного вынашивания

Эндокринные - компенсация диабета, ЗГТ

Иммунологические – низкомолекулярные гепарины, возможно в сочетании с аспирином

Неясного генеза – прогестерон ?, малые дозы аспирина ?

# Лечение АФС

- **1 Глюкокортикоидная терапия**  
(преднизолон 5 мг\сут, метилпреднизолон 4 мг\сут)
- **2 Иммуностимуляторы**
- **3 Антиагреганты**(курантил, пентоксифиллин,аспирин)
- **4 Антикоагулянты**(гепарин, фраксипарин,далтепарин)

# Лечение.

- При наличии гипертрихоза или при ранее установленном СПЯ и АГС необходимо использование малых доз кортикостероидных препаратов, в частности, дексаметазона. Продолжительность лечения зависит от результатов исследования содержания 17-КС в моче. Обычно терапия продолжается до 13-14 недель, но при показаниях лечение может быть продолжено и до более поздних сроков.

# Прогестерон и прогестагены

Применяются более 30 лет

**Натуральный прогестерон** и прогестагены (прегнаны - дидрогестерон)

Пути введения и концентрация в мишени:

- ✓ **вагинальный** – первичное поступление в мишень,
- ✓ Утрожестан, туринал.
- ✓ инъекционный – тах в крови, болезненность, аллергические реакции на масляную основу
- ✓ пероральный – низкая биодоступность, высокий уровень метаболитов и побочных реакций

Дозировки: **недопустимость коррекции по Р сыворотки**

**Длительность** гормональной поддержки

# Врачебная тактика: угрожающий аборт

## Симптоматическая терапия:

витамин Е - 2 капсулы 3 раза

витамин В1 - по 1 мл в/м 1 раз/сут

эндонозальный электрофорез с витамином В1

витамин В6 - по 1 мл в/м 1 раз/сут

витамин В12 - по 1 мл в/м 1 раз/сут

электрофорез с бромом, с 1% р-ром новокаина по М.Т.

Гребенюку, с 10% р-ром хлорида кальция

акупунктура

Спазмолитики, Магне В-6, Токолитики после 16 недель.

## Лечение угрозы преждевременных родов:

- Постельный режим
- Немедикаментозные средства
  - психотерапия,
  - электрорелаксация матки,
  - иглоукалывание,
  - электроанальгезия,
  - электрофорез магния
- Медикаментозная терапия
  - седативная (настойки пустырника, валерианы)
  - токолитическая терапия
  - профилактика синдрома дыхательных расстройств плода
  - этиологическая: гормонотерапия, серкляж шейки матки, антибиотикотерапия

## Схемы профилактики респираторного дистресс-синдрома плода

- *Дексаметазон* - курсовая доза 20 мг по 4 мг внутримышечно через 6 часов (№ 5)
- *Бетаметазон* - курсовая доза 24 мг по 12 мг внутримышечно через 12 часов (№2)

## **Основные группы токолитиков**

- **$\beta_2$  - адреномиметики**
- **Сульфат магния**
- **Нестероидные противовоспалительные средства**
- **Ингибиторы кальциевых каналов**
- **Доноры оксида азота**
- **Конкурентные агонисты окситоцина  
(атозибан)**



# Гинипрал:

## дозы и режим введения

### ➤ **Массивный токолиз:**

внутривенно капельно 100 - 150 мкг (4 - 5 ампул по 25 мкг) на 400 мл физиологического раствора со скоростью 0,3 мкг/мин (15 - 20 капель/мин)

### ➤ **Поддерживающий токолиз:**

- внутривенно капельно со скоростью 0,075 мкг/мин (8 - 10 капель/мин)
- энтерально 2 – 3 мг (4-6 таблеток) в сутки

# Токолиз: $\beta$ -симпатомиметики

## *Мониторинг при токолизе*

1. ЧСС беременной: тахикардия  $> 130$  уд/мин, беспокойство, тремор, потливость, головокружение - отмена препарата
2. ЧСС плода: тахикардия  $> 180-200$  уд/мин - уменьшение скорости введения
3. Систолическое АД - не должно повышаться  $> 20$  мм рт ст и понижаться  $> 35$  мм рт ст. Профилактика гипотензии - положение беременной на боку не менее  $15^\circ$
4. Диастолическое АД - не должно снижаться  $> 20$  мм рт ст
5. Изолированная головная боль при введении препарата - значение только при гипертензии
6. Контроль объема вводимой жидкости и диуреза
7. ЭКГ в динамике

# Токолиз: $\beta$ -симпатомиметики

## *Противопоказания* (Абрамченко В.В., 1996):

1. Гипертензия свыше 150/90 мм рт ст и выше
2. Отслойка плаценты и кровотечения из половых путей неясной этиологии
3. Аномалии развития плода, несовместимые с жизнью
4. Мертвый плод
5. Хориоамнионит
6. Пороки сердца (включая ревматические и врожденные) тахиаритмия, миокардиты, кардиомиопатии
7. Тиреотоксикоз
8. Сахарный диабет
9. Заболевания почек и печени
10. Глаукома
11. Выраженный ацидоз у плода
12. Высокая температура или гипоксия у матери
13. Раскрытие маточного зева на 5 см и более

# Токолиз: сульфат магния

Некоторые авторы (Hollander, 1987) предпочитают его токолитикам. Механизмы окончательно не определены

## Методика:

начальная доза 4 г в/в за 30 минут (6 г - Sibai, 1989) - проявления периферической вазодилатации, рвота поддерживающая доза - 0.5 - 2 г/час до 12 часов далее -  $\beta$ -адреномиметики per os

## Противопоказания:

myasthenia gravis

нарушения проводимости в виде блокад

инфаркт миокарда в анамнезе

тяжелое поражение почек

***Не сочетают с в/в введением  $\beta$ -адреномиметиков***

Антидот - глюконат, хлорид кальция 1 г

# Сульфат магния: дозы и режим введения

## ➤ **Нагрузочная доза**

6 грамм сухого вещества за 1 – ый час

## ➤ **Поддерживающая доза**

2 - 3 грамма сухого вещества в час

Суточная доза = 20 - 24 грамм сухого вещества  
на 400 мл физиологического раствора

# Нестероидные противовоспалительные средства

Индометацин 150 - 300 мг/сут

- \* *Снижает продукцию околоплодных вод*

## Антагонисты кальция

Верапамил Финоптин

120 – 240 мг/сут

Токолиз: ингибиторы простагландин-синтетазы

## *Индометацин*

Очень краткие курсы (24-48 часов) при беременности < 34 нед.:  
100 мг per rectum + 25 мг per os каждые 6 часов (max 200 мг) -  
возможно вместе с Maalox

Противопоказания: гематологические нарушения  
язвенная болезнь

Лимитирующий фактор - **безопасность в отношении плода** -

- преждевременное закрытие артериального протока -  
вероятность выше в поздние сроки беременности,
- правожелудочковая СН и гибель (Csaba, 1978; Itskovitz,  
1980)
- олигурия (попытки лечения идиопатического многоводия -  
Kirshon, 1990)
- легочная гипертензия у новорожденных
- случаи перфорации кишечника (Vanhaesebrouck, 1988)

Осложнения **у матери: гастроинтестинальные кровотечения**,  
редкие - почечная недостаточность, гепатит

Не влияет на плацентарную перфузию

Токолиз: блокаторы окситоциновых рецепторов

## *Atoziban*

рецепторы в миометрии, децидуальной оболочке  
активация вызывает сокращения, выброс простагландинов

сравнительные исследования 1996 г.:

- с плацебо,
- с  $\beta$ -адреномиметиками

отсутствие побочных реакций

неонатальные исходы не различались

## Токолиз: блокаторы кальциевых каналов

### *Нифедипин*

основной эффект - расслабление гладкой мускулатуры сосудов

#### Методика:

10 мг сублингвально

при сохранении активности - дозу повторяют каждые 20 мин  
(max 40 мг за час)

в случае успеха - терапия 20 мг per os каждые 4 часа - 48 час,  
10 мг каждые 8 часов

при неудаче - в/в  $\beta$ -адреномиметики

#### Побочные эффекты:

выраженная гипотензия (особенно при гиповолемии)

уменьшение сердечного выброса, нарушения проводимости

***Сочетание нифедипина и магнезии недопустимо!***

# **Тактика ведения недоношенной беременности (до 34 недель) при дородовом излитии околоплодных вод**

## **1. Профилактика инфицирования**

- соблюдение гигиенических принципов норм
- исключение влагалищных исследований
- динамический лабораторный анализ микрофлоры

## **2. Мониторинг состояния матери**

- термометрия
- клинико-лабораторный анализ крови,
- визуальная оценка выделений (вод) из половых путей

## **3. Мониторинг состояния плода**

- кардиотокография
- динамическая оценка объема околоплодных вод (индекс амниотической жидкости)

## **4. Профилактика РДС плода**

## **5. Токолитическая терапия**

## **6. Антибиотикотерапия**

# Схемы профилактической антибиотикотерапии при дородовом излитии вод

1. Эмпирическое назначение АБТ сразу после взятия материала для посева.
2. Проведение АБТ после получения результатов лабораторных исследований (микроскопия / посев околоплодных вод, посев из цервикального канала).
3. Проведение АБТ только при появлении клинических признаков хориоамнионита.

Наиболее распространена схема эмпирического назначения АБТ, и так как первостепенное значение среди бактериальных возбудителей в генезе инфекционного поражения плода имеет стрептококк группы В, то антибиотиками выбора являются полусинтетические пенициллины (ампициллин)

# Режим и дозы профилактической антибиотикотерапии

## *Ампициллин*

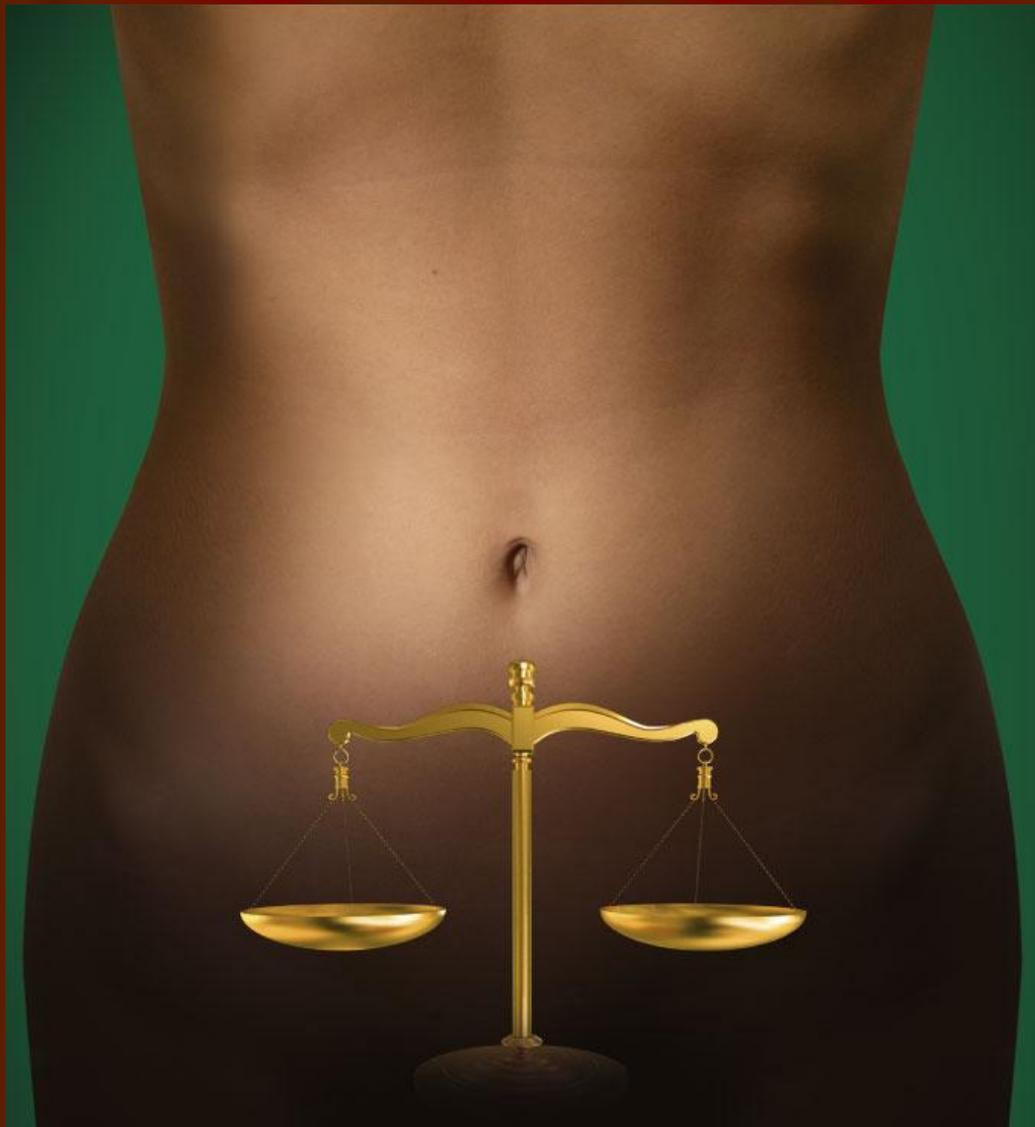
- 4 грамма в сутки внутримышечно

## *Нистатин*

- 2 млн ЕД в сутки per os

## **Противопоказания к токолитической терапии при дородовом излитии вод**

- 1. Гестационный срок более 34 недель**
- 2. Появление признаков системного воспаления (лихорадка, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы)**
- 3. Появление клинических признаков хориоамнионита и / или эндометрита**
- 4. Внутриутробное страдание и гибель плода**
- 5. Осложнения беременности и другая патология, при которых показано прерывание беременности независимо от наличия плодного пузыря**



Спасибо за  
внимание!