

Ю.Э. Доброхотова
Э.М. Джобава
Р.И. Озерова

 **БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**

**АКУШЕРСТВО
ГИНЕКОЛОГИЯ**

Неразвивающаяся беременность

**ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2010

УДК 618.3-08
ББК 57.16
Д56

Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И.

Д56 Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы : руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 144 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-1500-9

В руководстве рассмотрены современные методы обследования и причины возникновения неразвивающейся беременности. Описаны новые особенности терапии тромбофилических и иммунологических факторов при неразвивающейся беременности, начавшемся выкидыше и в раннем послеабортном периоде.

Предназначено для интернов, ординаторов и врачей акушеров-гинекологов.

УДК 618.3-08
ББК 57.16

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

ISBN 978-5-9704-1500-9

© Коллектив авторов, 2009
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	7
ГЛАВА 1. Неразвивающаяся беременность как самостоятельное нозологическое понятие	11
Понятие неразвивающейся беременности	11
Патогенез задержки изгнания погибшего плодного яйца	13
Морфологическая картина при неразвивающейся беременности	15
ГЛАВА 2. Этиология неразвивающейся беременности	31
Генетические аспекты неразвивающейся беременности	31
Эндокринные аспекты неразвивающейся беременности	33
Социально-биологические аспекты неразвивающейся беременности	36
Анатомические факторы в этиологии неразвивающейся беременности	37
Аутоиммунные аспекты неразвивающейся беременности	37
Иммунные факторы неразвивающейся беременности	43
Цитокиновый статус при неразвивающейся беременности	48
Роль инфекции при неразвивающейся беременности	55
ГЛАВА 3. Генетические и молекулярные формы патологии системы гемостаза при неразвивающейся беременности	70
Дефицит антитромбина III	72
Тромбофилии, связанные с дефицитом протеинов С и S	73
Резистентность к активированному протеину С и мутация фактора V (Лейдена)	73
Мутация протромбина G 20210 A	75
Гипергомоцистеинемия — молекулярный аспект тромбофилии	76
Некоторые аспекты метаболизма гомоцистеина	77
Причины гипергомоцистеинемии: генетические аспекты	78
Патогенез и клинические аспекты гипергомоцистеинемии	81
Лечение гипергомоцистеинемии	83
Мультифакториальные тромбофилии	83
ГЛАВА 4. Некоторые аспекты лечения неразвивающейся беременности, самопроизвольного свершившегося и начавшегося аборта	99
Цитокинотерапия как новое направление в иммунокоррекции при неразвивающейся беременности и самопроизвольном аборте	99

Клиническая и лабораторная эффективность цитокинотерапии	103
Комплексное лечение в раннем послеабортном периоде при неразвивающейся беременности и самопроизвольном аборте	104
Принципы лечения генетических форм тромбофилии и гипергомоцистеинемии в акушерстве	114
Витаминотерапия — метод коррекции гипергомоцистеинемии при начавшемся самопроизвольном аборте	116
Гирудофармакотерапия как перспективный метод коррекции тромбофилических состояний	118
Применение пиявита [▲] для коррекции тромбофилических нарушений системы гемостаза во время беременности в комплексном лечении	121
Заключение	129
Рекомендации по ведению и реабилитации пациенток с неразвивающейся беременностью и начавшимся самопроизвольным абортом	132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABP	— активированное время рекальцификации
АДФ	— аденозиндифосфат
АТ III	— антитромбин III
АФА	— антифосфолипидные антитела
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЧТВ	— активированное частично тромбопластиновое время
ВА	— волчаночный антикоагулянт
ВБ	— варикозная болезнь
БГП	— большие гранулярные лимфоциты
ВПГ	— вирус простого герпеса
ГА	— гиперандрогения
ГГЦ	— гипергомоцистеинемия
ГЦ	— гомоцистеин
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДГА	— дигидроэпиандростерон
ДГА-С	— дигидроэпиандростерон сульфат
ЕК	— естественные киллеры
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития (плода)
ИТП	— индекс тромбодинамического потенциала
ИЛ-1 β	— интерлейкин
ИЦН	— истмико-цервикальная недостаточность
ЛАК	— лимфокинактированные киллеры
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МФ	— макрофаги
НБ	— неразвивающаяся беременность
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
17-ОП	— 17-оксипрогестерон
ПАМГ	— плацентоспецифический альфа-1-микроглобулин
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Прл	— пролактин
ПССГ	— половые стероиды связывающий глобулин
ПТИ	— протромбиновый индекс
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин
ТАТ	— тромбин-антитромбин комплекс
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УПМ	— условно-патогенная микрофлора
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФИО- α	— фактор некроза опухоли α
ФПН	— фетоплацентарная недостаточность
ХГ	— хорионический гонадотропин
ЦМВ	— цитомегаловирус
СВС	— цистатионин-В-синтаза
АРС	— активированный протеин С
АРС-R	— резистентность к активированному протеину С
HLA	— главный комплекс гистосовместимости
МТНFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза
г	— тромбоэластографическая константа (время от момента начала коагуляции до образования первых нитей фибрина)
к	— тромбоэластографическая константа (время от образования первых нитей фибрина до образования фибринового сгустка)
ma	— тромбоэластографическая константа (максимальная амплитуда, характеризует свойства фибринового сгустка)

ПРЕДИСЛОВИЕ

В течение последних лет среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Невынашиванием беременности считается самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 нед беременности, считая с первого дня последней нормальной менструации. Прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 нед называют самопроизвольным абортom (выкидышем). Прерывание беременности в сроки 28–37 нед называют преждевременными родами. Срок беременности от 22 до 28 нед по номенклатуре ВОЗ относят к очень ранним преждевременным родам и в большинстве развитых стран с этого срока беременности исчисляют перинатальную смертность. В нашей стране прерывание беременности на этом сроке не относят к преждевременным родам, но при этом принимают меры к выхаживанию глубоко недоношенного новорожденного.

Самопроизвольный аборт относят к основным видам акушерской патологии. Частота его составляет 15–20% от всех желанных беременностей. Полагают, что в статистику не входит большое количество очень ранних и субклинически протекающих выкидышей. Предполагается, что самопроизвольные выкидыши I триместра — инструмент естественного отбора, поскольку при исследовании абортусов обнаруживают от 60 до 80% эмбрионов с хромосомными аномалиями.

Причины спорадического самопроизвольного аборта чрезвычайно разнообразны и не всегда ясны. К ним относят целый ряд социальных (курение, стрессы, профессиональные вредности) и медицинских (эндокринные, иммунные, инфекционные) факторов.

Наиболее пристального внимания заслуживает проблема привычного невынашивания беременности. Привычное невынашивание беременности — самопроизвольное прерывание беременности два и более раз подряд. Частота этой патологии в популяции составляет 2% от числа всех беременностей. В структуре же невынашивания в целом частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20%. В настоящее время в мировой литературе принят термин «привычная потеря беременности» (*recurrent pregnancy loss*).

Среди различных форм привычной потери беременности особое место занимает несостоявшийся аборт (*missed abortion*), или неразвивающаяся беременность (НБ). Причины и механизмы внутриутроб-

ной задержки НБ при несостоявшемся аборте остаются до настоящего времени неясными. Существует мнение о снижении возбудимости подкорковых центров и повышении в них тормозных процессов, изменении гормонального баланса беременной со снижением содержания эстрогенов, что приводит к инертности матки. Также показано снижение чувствительности рецепторного аппарата миометрия к раздражителям; недостаток рецепторов прогестерона в децидуальной ткани и их ограниченное образование при стимуляции экзогенами.

Одна из важных практических задач современного акушерства — выяснение причин привычной потери беременности, и в частности НБ. Зная причины и понимая патогенез, можно более успешно проводить лечение, в противном случае оно становится симптоматическим и часто неэффективным.

Этиология НБ чрезвычайно разнообразна и включает множество факторов, большинство которых достаточно хорошо изучены. В случае известной этиологии выработаны принципы диагностики и тактика ведения пациенток. Однако, по данным различных авторов, в 20–40% случаев привычного невынашивания, и в частности НБ, причина патологии остается до конца не ясна.

В настоящее время уделяют особое внимание генетически детерминированным формам тромбофилии. С начала 90-х годов XX в., наряду с открытием наиболее распространенных наследственных тромбофилий, активно изучается их роль не только в структуре тромбозов, тромбофилических осложнений, но и в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. На сегодняшний день накоплены клинические данные и проанализированы результаты исследований, которые позволили выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности. По данным различных авторов, генетические формы тромбофилии составляют 10–30% среди причин потери беременности.

К наиболее значимым формам генетически обусловленной тромбофилии относят мутацию фактора V (Лейден), мутацию протромбина, гипергомоцистеинемию (ГГЦ). Все они в значительной степени predisполагают в первую очередь к тромбозам, но так же и к акушерским осложнениям.

В настоящее время мутацию фактора V (Лейден) считают наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии. В общей популяции она встречается в 4–6 раз чаще других генетических дефек-

тов. Вследствие этой мутации нарушается функционирование системы протеина С, которая представляет важнейший естественный антикоагулянтный путь. Мутация же протромбина G 20210 A наследуется по ауtosомно-доминантному типу и приводит к увеличению активности факторов протромбинового комплекса и гиперкоагуляции. Данные мутации могут приводить к акушерским осложнениям, таким как плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, антенатальная гибель плода, тяжелые поздние гестозы.

В последние годы появились данные о связи такого молекулярного фактора тромбофилии, как ГГЦ с патогенезом микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике. Пути метаболизма гомоцистеина (ГЦ) требуют участия витаминов (фолатов, В₆, В₁₂ и др.). По данным различных исследований существует множество факторов, способных влиять на повышение содержания ГЦ в плазме крови. Особого внимания заслуживают генетические дефекты. Наиболее же частый дефект фермента, который связан с ГГЦ, — мутация гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (МТНFR). На ранних сроках беременности с ГГЦ могут быть связаны нарушения плацентации, фетоплацентарного кровотока. Во II, III триместрах беременности с ГГЦ связывают развитие хронической плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности.

В настоящее время клинические исследования направлены на уточнение роли молекулярных и генетических факторов тромбофилии в развитии НБ и поиск дополнительных методов коррекции нарушений гемостаза при невынашивании беременности.

Несмотря на реабилитационные мероприятия и лечение угрозы прерывания беременности, частота самопроизвольных выкидышей практически не снижается, что свидетельствует о недостаточной изученности этиологических факторов и патогенетических механизмов прерывания беременности. Зная причины и понимая патогенез, можно эффективнее проводить патогенетическое лечение и реабилитацию. Так, если несколько десятилетий назад наиболее значимыми в генезе невынашивания были гормональные изменения и истмикоцервикальная недостаточность, то в настоящее время доминируют иммунологические и инфекционные нарушения в организме женщины. По данным ряда авторов, у 61–73,1% женщин, страдающих невынашиванием беременности, вне беременности гистологически

верифицирован диагноз хронического эндометрита, а у 74–86,7% из них наблюдается персистенция условно-патогенных микроорганизмов и вирусов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Персистенция бактерий и вирусов характеризуется привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров (ЕК), Т-хелперов, синтезирующих провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6). По-видимому, изменения состояния эндометрия препятствуют созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период, необходимый для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода.

Таким образом, в настоящее время невынашивание беременности можно охарактеризовать как сложный полиэтиологический симптомокомплекс, в развитии и реализации которого принимают участие важнейшие системы жизнеобеспечения организма женщины, а в результате их взаимодействия формируется патологический ответ Т-хелперов 1-го типа (Th1) на антигены трофобласта в эндометрии и следующий за этим каскад системных и локальных патологических реакций, приводящих к потере беременности.

Принимая во внимание роль инфекции как ведущей причины развития и реализации иммунопатологических процессов при неразвивающейся беременности, следует, что выздоровление и реабилитация пациентов с синдромом потери плода могут быть связаны не только с элиминацией возбудителя, но и с коррекцией иммунологической реактивности различными иммунотерапевтическими препаратами. Открытие системы цитокинов, выяснение биологической роли этих регуляторных пептидов в развитии и функционировании иммунной системы, участие их в патогенезе многих заболеваний человека привело к интенсивному развитию нового направления в иммунокорректирующем лечении — цитокинотерапии.

ГЛАВА 1

Неразвивающаяся беременность как самостоятельное нозологическое понятие

ПОНЯТИЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся аборт (missed abortion) — гибель эмбриона или плода на раннем сроке беременности с длительной задержкой его в полости матки — НБ, имеющая отдельный шифр в Международной статистической классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра (1995). Частота этой патологии в структуре репродуктивных потерь достаточно высока — 10–20%.

В середине XIX в. появились первые научные работы, посвященные развивающейся беременности. Так, Олдман впервые для описания внутриутробной гибели плода без его элиминации из полости матки в сроке

беременности более 6–7 мес применил термин *missed labour* в 1847 г., а в 1872 г. был предложен другой термин, *missed abortion*, используемый акушерами-гинекологами до настоящего времени для обозначения аналогичной ситуации.

По данным как отечественных, так и зарубежных авторов, вопрос применения терминов «несостоявшийся аборт» и «несостоявшиеся роды» в клинической практике в настоящее время широко обсуждается, поскольку данные термины преимущественно использовали с целью описания ситуации, при которой отсутствовала способность эвакуации маткой погибшего эмбриона или плода в течение длительного времени (от 2–3 до 8 нед и более). Однако некоторые исследователи считают, что следует говорить о несостоявшемся аборте (родах) или НБ уже после 48 ч пребывания погибшего плода или эмбриона в матке.

Внутриутробная задержка погибшего плода или эмбриона становится основной причиной развития синдрома «мертвого плода». Это патологическое состояние, характеризующееся угнетением сократительной деятельности матки и гемостазиологическими нарушениями в организме матери.

Как правило, в 75% случаев в I триместре беременности вначале происходит гибель эмбриона, и только потом может развиваться клиническая картина угрозы прерывания беременности или самопроизвольного аборта. Для НБ характерно отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов в клеточно-тканевых элементах плодного пузыря в связи с далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими их изменениями. Данная ситуация усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает погибший плод. Характерным клиническим признаком «замершей беременности» служит стертая картина субъективных проявлений нарушения беременности на фоне отсутствия увеличения размера матки и его несоответствия сроку беременности. При этом, как правило, хорионический гонадотропин (ХГ) в крови женщины находится в предельно низкой концентрации или даже не определяется. Диагноз НБ или анэмбрионии нередко ставится до появления клинических симптомов прерывания беременности или самопроизвольного аборта, благодаря возможностям ультразвукового исследования (УЗИ).

НБ считают одним из патогенетических вариантов невынашивания беременности согласно классификации Пестриковой Т.Ю. (1994). Несмотря на многочисленные исследования в области невы-