

## ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

При прерывании беременности ранних сроков ведущими нарушениями являются поломки кариотипа: транслокации и инверсии хромосом выявлены у 8,8% обследованных супругов, «особенности кариотипа» у 72,7%, совместимость супругов по HLA более 3-х антигенов выявлена у 59,3%. Нарушения процессов инвазии трофобласта и формирования плаценты наблюдается при гормональных нарушениях (НЛФ, гиперандрогении) — при аутоиммунных нарушениях и хроническом эндометрите с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Развитие плацентарной недостаточности у больных с этими нарушениями ведет к прерыванию беременности.

Привычная потеря беременности — полиэтиологическое осложнение течения беременности, в котором наряду с причинами и факторами гибели эмбриона/плода имеются нарушения репродуктивной системы супругов. В связи с этим современная лечебная тактика при привычной потере беременности должна начинаться до беременности, на основании обследования состояния репродуктивной системы супругов и возможных причин невынашивания. После постановки диагноза проводится целенаправленная терапия по устранению причин гибели эмбриона/плода и восстановлению репродуктивной системы.

На основании многочисленных исследований было показано, что наиболее частой причиной невынашивания беременности I триместра являются генетические нарушения, наследуемые от родителей или возникающие «de novo». Генетические поломки, возникающие «de novo», чаще наблюдаются при спорadicеском невынашивании беременности.

Так, по данным литературы, при цитогенетическом анализе 1500 абортусов хромосомные аномалии выявлены у 66% абортусов, при прерывании беременности до 7 недель, у 23% при сроке гестации 8–12 недель. Хромосомные аномалии выявлены у одного из 200 новорожденных, причем большинство из этих аномалий не выявляется клинически при рождении. По данным литературы, хромосомные аномалии при привычном невынашивании чаще наследуются от родителей, чем возникают «de novo», хотя возможен и такой вариант патологии, и составляют примерно 10% от всех причин невынашивания (Benirschke K. 1998).

По нашим данным, у супругов с привычной потерей беременно-

сти I триместра до 7 недель беременности транслокации и инверсии хромосом выявили у 8,8% обследованных, а «вариант кариотипа» — у 72,7%. При расчете на все сроки гестации при привычном невынашивании «варианты кариотипа» выявлены только у 21,7% обследованных. Учитывая, что у супругов помимо «вариантов кариотипа» могут быть нарушения репродуктивной системы, подготовка к беременности должна проводиться путем нормализации всех ее параметров: отсутствие инфекции, полноценная II фаза, фертильная сперма. При беременности — необходима пренатальная диагностика путем биопсии хориона в I триместре или амниоцентеза во II триместре беременности.

### Тактика ведения пациенток с особенностями кариотипа

— Подготовка к беременности путем нормализации всех параметров репродуктивной системы.

— При беременности — пренатальная диагностика!

#### В случае неудачи:

— Донорская яйцеклетка.

— Донорские сперматозоиды.

При неудаче по сохранению беременности необходимо исследование кариотипа абортуса, и если подтверждается аномальный кариотип, то можно предлагать донацию яйцеклетки или сперматозоидов.

В последние годы много дискуссий проводится в литературе по значению совместимости супругов по системе HLA в привычной потере беременности I триместра. В равной степени есть много сторонников этой теории и также много противников, не разделяющих этого мнения. Тем не менее есть факты, от которых невозможно отмахнуться.

Так, по данным Л. Д. Серовой (1997), А. Веер (1999) при совместимости по системе HLA более 3 антигенов отмечено патологическое течение беременности практически у всех пациентов.

По нашим данным, при привычной потере беременности до 7 недель при спорадическом наступлении и после ЭКО у более чем половины супругов отмечена совместимость I и II классов HLA по трем и более антигенам. Интересные данные литературы по значимости HLA DQ $\alpha$  201 у мужа — у 50% беременности осложняются анэмбрионией (Веер А., 1999). По нашим данным, у 25% супружеских пар с прерыванием беременности в ранние сроки выявлен этот антиген у мужа. Тактика ведения таких пациентов состоит в нормализации параметров репродуктивной системы, затем лимфоцитотерапия донорскими клетками до беременности и во время беременности.

### **Алгоритм ведения пациенток при совместимости по системе HLA**

#### **До беременности:**

— Иммуноцитотерапия лимфоцитами от пула доноров на 6–8 день цикла (2 цикла подряд).

#### **При беременности:**

— Иммуноцитотерапия лимфоцитами доноров при положительном тесте на беременность, затем каждые 4 недели до 12 недель беременности (обследование доноров — RW, ВИЧ, HB $s$ , A $_1$ , HCV, билирубин, АСТ, АЛТ).

— Иммуноглобулин в/в; профилактика плацентарной недостаточности.

#### **При неудаче:**

— Инсеминация донорской спермой.

— Суррогатное материнство.

При неудаче — донация клеток или суррогатное материнство.

В сроки беременности 7 и более недель наиболее частой причиной прерывания беременности является нарушение процесса

имплантации и формирования плаценты.

Чаще всего неудачи плацентации обусловлены недостаточностью лютеиновой фазы цикла (НЛФ) в результате гормональных нарушений или поражение рецепторного аппарата эндометрия.

При этом виде патологии алгоритм подготовки к беременности состоит в нормализации II фазы цикла назначением циклической гормональной терапии. При нарушении рецепторного аппарата показаны немедикаментозные методы терапии; иглорефлексотерапия (ИРТ), э/ф Си.

При беременности лимфоцитотерапия, ИРТ. С первых недель беременности проводится профилактика плацентарной недостаточности.

Чрезвычайно эффективным методом лечения этой категории больных является метод иммуноцитотерапии лимфоцитами мужа или донора.

Противопоказанием к иммуноцитотерапии являются аутоиммунные нарушения.

НЛФ и нарушения процессов формирования плаценты наблюдаются при гормональных нарушениях вследствие гиперандрогении. При гиперандрогении надпочечникового генеза подготовка к беременности состоит в назначении дексаметазона от 0,125 мг до 0,5 мг под контролем уровней 17ОП, ДЭАС или 17 КС. При беременности даже при стертых формах АГС мы рекомендуем прием дексаметазона всю беременность для защиты плода от андрогенов при дефиците 21 гидроксилазы. При дефиците 3 бета-ОЛ-дегидрогеназы достаточно назначить дексаметазон до 16 недель в индивидуально подобранных дозах. Учитывая прием глюкокортикоидов необходимо проводить лечебно-профилактические мероприятия по профилактике активации вирусной инфекции и плацентарной недостаточности. При гиперандрогении яичникового генеза подготовка к

беременности начинается со снижения веса, назначения гестагенов во II фазу цикла на 2–3 цикла и стимуляция овуляции клостилбегидом. При отсутствии эффекта — лапароскопия и клиновидная резекция яичников.

При беременности; гестагены (дюфастон 20 мг, утрожестан 200 мг в сутки), дексаметазон до 20–24 недель. Контроль состояния шейки матки. Профилактика плацентарной недостаточности. Учитывая возможности инсулино-резистентности у этой категории больных, необходимо контролировать уровень глюкозы, в 20–24 недели, тест на толерантность к глюкозе.

При смешанной форме гиперандрогении — подготовка к беременности требует более длительного времени и состоит: в нормализации обменных процессов, назначении седативных средств, гестагенов во II фазу цикла, стимуляции овуляции клостилбегидом. У 1/3 больных приходится добавлять парлодел. Дексаметазон назначается в индивидуально подобранной дозе под контролем 17 ОП, ДЭАС или 17 КС.

При беременности показано применение гестагенов (дюфастон, утрожестан), комплексы метаболической терапии, профилактика плацентарной недостаточности, необходимо проведение теста на толерантность к глюкозе, т. к. возможна инсулинорезистентность.

Второй причиной нарушения процессов имплантации и формирования плаценты является наличие хронического эндометрита, который наблюдается практически у 70% женщин с невынашиванием беременности.

Система обследования пациенток с подозрением на инфекционный генез невынашивания включает бактериологическое, вирусологическое исследования. Показатели иммунитета, интерфероновый статус.

При обследовании выявлены нарушения в системе иммунитета практически у всех пациенток

с привычным невынашиванием, но эти нарушения не однонаправлены: у части больных — активация всех показателей; у второй половины — все параметры снижены или имеется дисбаланс иммунной системы и показателей интерферонов статуса.

Чрезвычайно интересные данные получены при исследовании уровней цитокинов. Провоспалительные цитокины обладают эмбриотоксическим эффектом и ограничивают инвазию трофобласта. При высоких уровнях TNF $\alpha$ , il-1 $\beta$ , il-6 беременность сохранить не удастся. Те же данные получены при изучении  $\gamma$ ИНФ при беременности осложнившейся отслойкой ветвистого хориона на фоне хронического эндометрита.

При высоких уровнях  $\gamma$ ИНФ беременность сохранить не удастся.

Патогенез прерывания беременности в связи с инфекцией представляется следующим образом: персистирующая смешанная бактериально-вирусная инфекция ведет к индукции аутоиммунных реакций и активации локальных иммунологических процессов, что ведет к активации системы гемостаза, нарушению процессов инвазии и развития трофобласта и в конечном итоге — к прерыванию беременности.

Тактика подготовки к беременности пациенток с невынашиванием

инфекционного генеза: — антибиотики и антимикотики с 1 по 7–9 день цикла; II вариант при изменениях иммунного и интерферонов статуса — иммуномодулирующая терапия и индукторы интерферона на фоне применения системной энзимотерапии. При отсутствии эффекта — ЭЛОК, плазмаферез.

Во время беременности — курс профилактики активации персистирующей инфекции включающей иммуноглобулин, метаболические комплексы, иммуноцитотерапию лимфоцитами мужа. Во II триместре при хирургической коррекции — антибиотикотерапия. Профилактика плацентарной недостаточности.

Среди причин привычной потери беременности существенную роль играют иммунные и тромбофилические нарушения.

Показания для иммунологического обследования включают такую патологию, как привычное невынашивание неясного генеза, анэмбрионию, задержка внутриутробного развития, внутриутробная гибель плода, аутоиммунные заболевания, наличие в анамнезе тромбозов, тромбоцитопении, неудачи ЭКО.

Антифосфолипидные антитела иммунного генеза представляются наиболее частой причиной тромбофилических осложнений. По данным многих исследований

антитела к фосфолипидам ведут к прерыванию беременности более 10 недель, то сенсibilдизация к фосфосерину и фосфохолину, играющих роль «клея» при процессах имплантации, нарушает ранние процессы развития беременности. Антифосфолипидный синдром является одним из наиболее частых тромбофилических нарушений, ведущих к привычной потере беременности.

Учитывая, что антитела к фосфолипидам могут быть инфекционного и аутоиммунного генеза были разработаны клинические и лабораторные критерии для классификации АФС группой экспертов, предложенных на конгрессе гемастазологов в 2000 г. [Wilson, 2001].

Клинические критерии включают:

1. Наличие в анамнезе сосудистых тромбозов.
2. При беременности:
  - одна и более смерть морфологически нормального плода более 10 недель беременности.
3. Одни или более преждевременные роды до 34 недель из-за преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности.
4. Три и более спонтанных выкидышей до 10 недель при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.

Из лабораторных критериев включены:

1. Антикардиолипидные антитела среднего и высокого титра при исследовании с интервалом 6 недель, при исследовании стандартным иммуноферментным методом для  $\beta_2$ -гликопротеин-1 зависимых антител.
2. Волчаночный антикоагулянт, присутствующий в плазме два и более раз подряд с интервалом 6 недель.

Все остальные тесты не стандартизированы, они могут быть использованы, но т. к. они не стандартизированы, то анализировать результаты в сравнительном аспекте не представля-

Рис. Патогенез формирования синдрома привычной потери беременности при персистенции смешанной бактериально-вирусной инфекции



ется возможным, хотя многие исследователи полагают, что определение антител к  $\beta 2$ -гликопротеин-1 будет наиболее значимым в диагностике АФС.

Алгоритм ведения пациенток с АФС до беременности состоит в нормализации гемостазиологических параметров и в нормализации параметров иммунограммы (противовирусная иммуномодулирующая терапия, т. к. большинство пациенток АФС вирусносители и не только ВПГ, ЦМВ, а Коксаки А и В, энтеровирусов).

### Алгоритм ведения пациенток с АФС

#### До беременности:

★ Нормализация гемостазиологических параметров (антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез).

★ Нормализация параметров иммунограммы (противовирусная иммуномодулирующая терапия).

#### При беременности:

★ Глюкокортикоиды 5–10 мг со II фазы фертильного цикла, подбор дозы с учетом активности ВА.

★ Контроль гемостазиограммы каждые 2 недели первые 12 недель беременности, каждые 3–4 недели в течение всей беременности.

★ Индивидуальный подбор антиагрегантов, антикоагулянтов, при необходимости — плазмаферез.

★ Три курса иммуноглобулинотерапии в 7–8 недель, в 24 недель, в 24 недели, перед родами.

★ Оценка состояния фетоплацентарного комплекса (УЗИ, КТГ, доплерометрия).

★ Профилактика плацентарной недостаточности.

★ Гемостазиологический контроль после родов на 3–5 день (опасность тромбоза), индивидуальный подбор антиагрегантов, антикоагулянтов, постепенная отмена глюкокортикоидов.

При беременности мы назначаем глюкокортикоиды в дозе

5 мг, реже 10 мг со II фазы фертильного цикла. Антитела к фосфолипидам это иммуноглобулины класса IgG, они проникают через плаценту и оказывают на плод тот же эффект, что и у матери, т. е. вызывают тромбофилические осложнения. Назначая монотерапию гепарином или фраксипарином, мы спасаем от тромбофилии мать, а не плод, так как гепарин через плаценту не проходит.

Альтернативой глюкокортикоидов может быть плазмаферез или большие дозы иммуноглобулина, не те, что мы используем для поддержания иммунитета на фоне терапии глюкокортикоидами, а дозы от 10 до 20 г на каждые 4 недели беременности. Важным моментом терапии является профилактика плацентарной недостаточности под контролем состояния фето-плацентарного комплекса. Очень важным аспектом у этих больных является ведение послеродового периода, так как наибольшее число тромбозов приходится на этот период. Поэтому после родов постепенная отмена терапии должна быть под контролем параметров гемостазиограммы. Чрезвычайно интересным аспектом в привычной потере беременности является обследование и ведение пациенток с сенсibilизацией к гормонам и нейротрансмитерам. К сожалению, у нас нет технических возможностей определения антител к прогестерону, эстрадиолу, серотонину. Мы пока можем определить сенсibilизацию к ХГЧ.

Алгоритм ведения таких пациенток до беременности:

— проводится оценка гемостаза (до беременности гемостаз как правило в норме, в отличие от АФС);

— при возможности — определение уровня клеток, продуцирующих антитела CD 19+5+ и цитокины CD 56.

При высоком их уровне целесообразно применение иммуноцитотерапии лимфоцитами мужа или доноров до нормализации уров-

ня этих клеток. Противовирусная и иммуномодулирующая терапия при высоком уровне CD 56. При беременности — глюкокортикоиды со II фазы фертильного цикла с учетом активности анти-ХГ. При сроках 23–26 недель, 33–36 недель целесообразно увеличить дозу глюкокортикоидов, так как отмечается подъем антител в эти сроки гестации.

### Алгоритм ведения пациенток с аутосенсibilизацией к ХГЧ

#### При беременности:

★ Глюкокортикоиды со II фазы фертильного цикла в дозе 5–10 мг с учетом активности анти-ХГЧ, увеличить дозу в 1,5–2 раза с крови беременности 23–26 недель и 33–36 недель.

★ Контроль параметров гемостазиограммы каждые 2 недели до 12 недель беременности, затем по показаниям.

★ Индивидуальный подбор антиагрегантов, антикоагулянтов.

★ Иммуноцитотерапия лимфоцитами мужа 2–3 раза с момента определения беременности каждые 4 недели по 12 недель беременности.

★ Иммуноглобулин 25,0 мл в/в капельно №3 через день 7–8 недель, в 24 недели, перед родами.

★ Оценка состояния фетоплацентарного комплекса.

★ Профилактика плацентарной недостаточности.

Особенность ведения этих пациенток в том, что у них очень рано начинается развитие гиперкоагуляции и хронической формы ДВС, буквально с 3-х недель беременности. Поэтому контроль гемостаза и применение гепарина начинается буквально с первых недель беременности. В отличие от АФС при этом виде патологии чрезвычайно эффективным является метод иммуноцитотерапии лимфоцитами мужа. В остальном, ведение этих беременных мало чем отличается от ведения пациенток с АФС.

Проводится профилактика активации вирусно-бактериальной инфекции и плацентарной недостаточности.

Суммируя наши данные по ведению пациенток с привычным невынашиванием, следует отметить, что в основе невынашивания лежат процессы нарушения инвазии и плацентации с развитием плацентарной недостаточности: эндокринные нарушения; персистентная инфекция — эндометрит и повышенное содержание CD56, при обострении инфекции — развитие плацентита; это тромбофилические осложнения, ведущие к инфарктам и отслойкам плаценты; это состояния, при которых нарушается перфузия плаценты: гипотония, анемия, гипертензия и т. д.

Диагностика плацентарной недостаточности может быть до

явления клинических признаков задержки внутриутробного развития:

— гиперкоагуляция и гиперфункция тромбоцитов, не соответствующая сроку беременности.

— изменения перекисного окисления липидов, повышение свободных радикалов, изменение ферментного статуса лимфоцитов;

— изменение параметров доплерометрии плодово-плацентарного кровотока;

Лечение плацентарной недостаточности не всегда успешно, а профилактика дает неплохие результаты. В I триместре — нормализация параметров гемостаза, иммуноцитотерапия лимфоцитами, актовегин. Во II и III триместрах: снижение сократительной активности матки; нормализация гемостазиограммы; комплексы метаболической тера-

пии; улучшение трофической функции плаценты; стимуляция роста и развития плода; плазмаферез.

## Литература

1. Серова Л. Д. и соавт. Иммунологический HLA — статус у женщин с привычным невынашиванием беременности — Методические рекомендации, № 98/195, Москва, 1998.
2. Beer A. E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science — Chicago Medical School, 2000, 96.
3. Benirschke K. Цитогенетика в репродуктивной эндокринологии — В кн.: Репродуктивная эндокринология, И., Медицина, 1999, 354–421.
4. Wilson W. A. Antiphospho-lipid Syndrome — Discase Clinics of North America, 2001, 27, 3.