

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ-ГИНЕКОЛОГУ

Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова,
Т.В. Денисова

САМОПРОИЗВОЛЬНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Привычная потеря беременности: дифференцированный подход к прегравидарному обследованию и коррекции

- По мнению экспертов АСОG, отраженному в соответствующих клинических рекомендациях 2015 г., в настоящий момент отсутствуют достоверные доказательства концепции рекомендовать какой-либо временной интервал (в целях предотвращения повторной потери беременности или для профилактики ее осложненного течения) после произошедшего самопроизвольного выкидыша перед наступлением следующей беременности. Небольшое количество наблюдательных исследований констатируют целесообразность воздержаться от половой жизни в течение первых 2 нед после выкидыша для предотвращения инфекционных осложнений, а также о целесообразности наступления последующей беременности через 3–6 мес после спорадической потери гестации. После свершившегося спорадического самопроизвольного выкидыша пациенткам можно рекомендовать гормональную контрацепцию. Всем резус-отрицательным женщинам следует осуществлять введение антирезусного иммуноглобулина (не позднее 72 ч).
- По отношению к пациенткам с привычными самопроизвольными выкидышами следует придерживаться тактических подходов, направленных на прегравидарное обследование

(в целях выяснения ведущей причины ППБ) и индивидуализированную прегравидарную подготовку. Эти подходы представлены ниже.

- Известно, что прегравидарное обследование и оптимизация состояния не только общего, но и репродуктивного здоровья благотворно сказываются на течении и завершении беременности как у пациенток со sporadическим выкидышем, так и у пациенток с ППБ в анамнезе.

Генетические причины

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

- Семейный анамнез: два самопроизвольных выкидыша у супружеской пары, наличие в семье множественных ВПР, хромосомных аномалий, олигофрении, бесплодия.
- Цитогенетическое исследование материала выкидышей (наличие анеуплоидий).
- Цитогенетическое обследование родителей (сбалансированные транслокации).
- Генетическое консультирование.

Цитогенетическое исследование материала выкидышей

Исследование показано в случае повторного самопроизвольного выкидыша. Материал должен быть получен с использованием стерильной методики, помещен в специальную транспортную среду и немедленно доставлен в лабораторию цитогенетики. Возможно использование стерильного физиологического раствора и других раство-

ров, но в этой ситуации успех цитогенетического исследования снижается.

Замороженная либо помещенная в формалин ткань непригодна для цитогенетического исследования.

К тканям, использование которых возможно при цитогенетическом исследовании, относятся ворсины плаценты, хорион, амнион, кожа/внутренние органы эмбриона/плода. В случае самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках на цитогенетическое исследование может быть отправлен весь материал абортуса.

На более поздних сроках гестации для цитогенетического исследования может быть использована кровь, помещенная в среду, содержащую гепарин. Использование для анализа нескольких образцов ткани увеличивает вероятность положительного результата (последняя не превышает 85%).

Цитогенетическое обследование родителей

Целесообразно в том случае, если при цитогенетическом исследовании материала выкидыша обнаружена структурная хромосомная aberrация. Для цитогенетического исследования требуется 5–10 мл образца крови, помещенного в специальную пробирку с гепарином. Вероятность обнаружения сбалансированной хромосомной перестройки у одного из супругов одновременно с двумя самопроизвольными выкидышами в анамнезе и более составляет около 7%.

Цели диагностики структурных нарушений хромосом у родителей:

- определение причины прерывания беременности;

- определение риска рождения живого ребенка с потенциально серьезными аномалиями, а также риска повторения самопроизвольного выкидыша при последующих беременностях;
- определение целесообразности пренатальной диагностики во время следующей беременности;
- определение риска для родственников, планирующих беременность и, возможно, нуждающихся в цитогенетическом обследовании.

Генетическое консультирование

Семьи, в которых один из супругов имеет хромосомные aberrации, на этапе планирования беременности должны проходить генетическое консультирование, включающее:

- разъяснение обнаруженных изменений;
- определение риска повторного прерывания беременности или рождения ребенка с хромосомными аномалиями;
- обсуждение возможностей репродуктивных технологий, включающих инвазивную (биопсия ворсин хориона, амниоцентез) или неинвазивную (определение дезоксирибонуклеиновой кислоты плода в крови матери) пренатальную диагностику, использование спермы донора (если носитель мужчина) или яйцеклетки донора (если носитель женщина) или выполнения ЭКО с собственными гаметам и целесообразностью выполнения предымплантационной диагностики.

Анатомические причины

МИОМА МАТКИ

Критерии диагностики:

- УЗИ (вне и во время беременности);
- гистеросальпингография, гистероскопия (вне беременности);
- иногда для уточнения диагноза — магнитно-резонансная томография (вне беременности).

Тактика.

- При необходимости оперативного лечения на этапе подготовки к операции (вне беременности) в целях уменьшения размеров миомы, а также объема кровопотери возможно использование терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.
- Оперативное лечение по общепринятым для миомы показаниям на этапе планирования беременности.
- Интрамуральная миома более 4 см требует проведения миомэктомии путем лапаротомического или лапароскопического доступа в зависимости от расположения и размеров узла. Контрацепция после оперативного вмешательства. При наступлении беременности — ведение женщины по принципам ведения пациентки с рубцом на матке.
- При подслизистом расположении узла возможны его удаление с помощью резектоскопа в процессе гистероскопии (вне беременности) или классическая миомэктомия с использованием абдоминального доступа. Использование эмболизации подслизистого миоматозного

узла в контексте прегравидарной подготовки дискутабельно.

- После операции (вне зависимости от объема и доступа) — реабилитационная терапия, планирование беременности и ведение гестации по принципам группы высокого риска по развитию ФПН и несостоятельности рубца на матке.
- В ряде случаев возникает необходимость в проведении миомэктомии во время беременности. Показания к этой операции могут возникнуть в тех ситуациях, когда пролонгирование беременности практически невозможно [атипически расположенная миома матки больших (более 10–15 см) размеров, приводящая к нарушению функций соседних органов, большие размеры субсерозно-интерстициально расположенной опухоли с нарушением кровоснабжения и отсутствие эффекта от консервативной терапии]. Оптимальными сроками проведения этого оперативного пособия являются 16–19 нед беременности (до 22 нед).

Желающим подробно ознакомиться с предоперационной подготовкой, этапами и техникой хирургического вмешательства, особенностями ведения пациенток в послеоперационном периоде мы рекомендуем обратиться к монографии В.И. Кулакова и Г.С. Шмакова «Миомэктомия и беременность».

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ МЮЛЛЕРОВЫХ ПРОТОКОВ

Критерии диагностики:

- УЗИ как до, так и во время беременности (в последнем случае оптимально проведение УЗИ в I триместре);

- гистероскопия с лапароскопией (до беременности);
- обязательным является параллельное обследование мочевыделительной системы.

Одной из важных причин как бесплодия, так и ППБ являются пороки развития матки. В общей популяции распространенность развития пороков матки составляет 1,7%, а в популяции женщин с ППБ — до 13%. Наиболее значимые из них перечислены ниже.

Однорогая матка (причина — остановка/замедление развития одного мюллерова протока при нормальном развитии другого). Спонтанное наступление беременности возможно, но ее исход определяется размерами матки. Для уточнения особенностей развития матки используют инвазивные исследования — одновременно гистероскопию и лапароскопию (для оценки формы, объема и состояния полости матки, определения несообщающегося рога, выявления сопутствующей патологии). Современной альтернативой инвазивному исследованию при этой аномалии развития матки становятся нетравматичные магнитно-резонансная томография и УЗИ с высоким разрешением.

При однорогой матке с рудиментарным рогом показано его удаление.

Двурогая матка (причина — неполное слияние средней части мюллеровых протоков). При двурогой матке оперативное лечение целесообразно только при исключении других возможных причин ППБ.

Внутриматочная перегородка (характеризуется наличием двух гемиполостей, разделенных

перегородкой). Внутриматочная перегородка диагностируется в процессе УЗИ, УЗ-гистеросальпингоскопии, гистероскопии, магнитно-резонансной томографии или спиральной компьютерной томографии, лапароскопии. Лечение данного порока сводится к трансцервикальному иссечению перегородки через гистероскоп. После иссечения внутриматочной перегородки шансы на вынашивание беременности значительно увеличиваются.

Тактика. Хирургическая коррекция порока матки при ППБ проводится индивидуально. При ППБ и внутриматочной перегородке — путем иссечения перегородки при гистероскопии. Как правило, проведение гистероскопии сочетается с лапароскопией, что позволяет провести дополнительную дифференциальную диагностику между перегородкой матки и двурогой маткой и удостовериться в правильности выбранной терапии.

В случае обнаружения двурогой матки необходимость в хирургической коррекции порока (в целях улучшения исхода беременности) возникает редко.

Помимо вышеупомянутых, достаточно часто встречаются однорогая матка и гипоплазия матки; хирургическая коррекция пороков не проводится.

При дифференциальной диагностике, в случае если гистеро- и соносальпингография не позволяют окончательно установить диагноз, наиболее информативной является магнитно-резонансная томография.

Прегравидарно — целесообразно назначение прогестинов при всех ВПР матки у пациенток с ППБ в целях оптимизации состояния эндометрия во вторую фазу цикла.

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ

Внутриматочные синехии могут обнаруживаться (как случайная находка) у пациенток с ППБ в 10–15% случаев. Внутриматочные синехии являются нечастой причиной ППБ.

Диагноз устанавливается вне беременности на основании данных УЗИ, гистеросальпингографии, гистеросонографии, гистероскопии.

Тактика при обнаружении: целесообразно лечение — разделение внутриполостных спаек под визуальным контролем в процессе гистероскопии с последующей реабилитационной терапией (циклической гормональной терапией).

Приобретенные и врожденные формы тромбофилии

Для каждого вида тромбофилий характерны определенные маркерные сдвиги в тех или иных звеньях системы гемостаза, и это необходимо учитывать при обследовании и лечении пациенток с СПБ. Постановка диагноза или выявление сдвигов в различных звеньях системы гемостаза у пациентки с привычной потерей беременности — показание к консультации профильного специалиста (гемостазиолога).

В связи с ключевой ролью тромбофилии в патогенезе синдрома потери плода профилактика этого осложнения подразумевает применение препаратов, нормализующих функции свертывающей системы крови, — антикоагулянтов прямого (чаще) и непрямого (редко) действия и антиагрегантов.

Многочисленные исследования сообщают о хороших результатах применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактике тромботических осложнений и СПБ у пациенток с приобретенной (АФС) или генетической тромбофилией высокой степени тромбогенного риска.

Нефракционированный гепарин — ингибитор тромбина, который в комплексе с АТ III конвертирует этот плазменный кофактор из медленного в быстрый инактиватор тромбина, фактор Ха и в меньшей степени факторы XIIa, XIa и IXa. Однако применение такого гепарина, по данным ряда авторов, вызывает гепарининдуцированную тромбоцитопению, а длительный его прием, особенно при беременности, способствует развитию остеопороза и истощению антитромбина III, что может вызвать состояние гиперкоагуляции и тромбоз.

Низкомолекулярные гепарины получают путем деполимеризации нефракционированного гепарина. НМГ обладают достаточным антикоагулянтным действием для профилактики венозных тромбозов и тромбозмболий. Кроме того, одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту. НМГ действуют на фактор Ха и очень мало на фактор IIa, поэтому их эффект более выражен, а требуемая доза меньше. Контроль за лечением НМГ осуществляется определением анти-Ха-активности. НМГ значительно реже вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. Препараты НМГ различаются по химической структуре, методам получения, периоду полураспада, специфическому действию, поэ-

тому они не могут быть взаимозаменяемыми. В нашей стране наиболее часто используются далтепарин натрия (Фрагмин[▲]), надропарин кальция (Фраксипарин[▲]), эноксапарин натрия (Клексан[▲]).

Антикоагулянты непрямого действия — это антикоагулянты, механизм действия которых состоит в том, что они блокируют в гепатоцитах конечный этап образования витамин-К-зависимых факторов свертывания (факторов VII, IX, X и II). Терапия антикоагулянтами непрямого действия, по данным ряда исследований, сопряжена с определенными трудностями. У части больных на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами отмечается рецидивирование тромбозов. Кроме того, применение не прямых антикоагулянтов во время беременности противопоказано в связи с их эмбрио- и фетотоксичностью. Их использование может приводить к развитию так называемой варфариновой эмбриопатии (нарушению роста эпифизов и гипоплазии носовой перегородки, атрофии зрительного нерва, неврологическим нарушениям). По мнению ряда авторов, использование антикоагулянтов непрямого действия — варфарина, аценокумарола (Синкумара[▲]) — может усугублять дефицит протеинов С и S и приводить к развитию некрозов кожи, гангрены, особенно у тучных женщин.

Наиболее широко из дезагрегантов в акушерской практике применяются дипиридамо́л и ацетилсалициловая кислота. Предпочтительно для коррекции нарушений гемостаза у беременных использовать дипиридамо́л (он не имеет ограничений, согласно инструкции); ацетилсалициловая кислота возможна, но с осторожностью (в суточной

дозе не более 125 мг). Использование в лечебной суточной дозе любых антиагрегантов — под контролем агрегатограммы. Препараты ацетилсалициловой кислоты более предпочтительны в составе комплексной терапии АФС. Ацетилсалициловая кислота в мини-дозах способствует высвобождению эндотелием простациклина и ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелия сосудов, подавляет образование тромбоксана A_2 — мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Также ацетилсалициловая кислота применяется для профилактики инсультов и инфарктов у беременных с синдромом липких тромбоцитов в низкой дозе (80–100 мг). Из побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты следует отметить эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, «аспириновую астму», развитие тромбоцитопении, геморрагические осложнения у матери и плода, развитие тенденции к перенашиванию беременности.

При дефиците физиологических антикоагулянтов используют свежезамороженную плазму как источник АТ III, протеинов С и S в сочетании с НМГ. Использование концентрата АТ III во время беременности с дефицитом АТ III позволяет избежать проблем, связанных с варфаринотерапией и назначением высоких доз гепарина.

Антифосфолипидный синдром — наиболее частая форма тромбофилии, достоверно приводящая к ППБ. В связи с этим прегравидарное обследование для подтверждения/исключения АФС у пациенток с ППБ является необходимым.

Критерии диагностики: необходимо наличие хотя бы одного клинического и одного из лабора-

торных маркеров АФС (последний должен быть выявлен дважды с интервалом не менее 12 нед) (см. табл. 1).

- Клинические критерии — сосудистый тромбоз или привычная потеря беременности.
- Лабораторные маркеры — волчаночный антикоагулянт или умеренный/высокий титр антикардиолипидных антител или АТ к β_2 -гликопротеину.

Тактика. При выявлении у женщины критериев, свидетельствующих о наличии АФС, необходимы:

- консультация гемостазиолога и выполнение его рекомендаций;
- использование комбинированной лекарственной терапии (уменьшает риск СВ на 54%, согласно данным метаанализов 2005–2015 гг.):
 - антиагреганты: ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 100–125 мг (Аспирин[▲] или Тромбо Асс[▲], или Аспирин Кардио[▲]);
 - антикоагулянты гепарин натрия (Гепарин[▲])/НМГ;
- в настоящее время, особенно в отечественной клинической практике, в лечении АФС у пациенток с ППБ широко применяются низкомолекулярные гепарины — например, надропарин кальция (Фраксипарин[▲]), который при однократном введении действует более длительно (в течение 18 ч) и лучше всасывается из подкожного депо. Ежедневный контроль системы гемостаза не требуется. В качестве базовой терапии возможно использование Аспирина[▲] (до 100 мг/сут)

и Фраксипарина* (от 0,6 мл/сут) в непрерывном режиме. Подбор дозы НМГ проводится индивидуально, под контролем анти-Х-активности и массы тела пациентки. Рекомендуется контролировать функцию тромбоцитарного звена гемостаза в процессе лечения каждые 2–3 нед и при необходимости проводить своевременную коррекцию терапии;

- для этих же целей гемостазиологом могут назначаться НМГ II поколения. Они характеризуются узким распределением полисахаридных цепей с высоким соотношением анти-Ха- и анти-IIa-активности и, соответственно, более выраженным антитромботическим эффектом. Например, бемипарин натрия является представителем 2-го поколения НМГ и имеет высокое соотношение антифактор Ха/анти-IIa (8:1). Кроме того, препарат обладает самой низкой молекулярной массой среди НМГ — 3600 дальтон с однородностью полисахаридных цепей и соответственно самый продолжительный период полувыведения (5–6 ч). Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия — 2500 МЕ (0,2 мл/сут). Профилактическое лечение необходимо проводить в течение периода риска развития тромбоэмболических осложнений. Бемипарин натрия можно вводить в суточной дозе 3500 МЕ пациентам, получающим лечение антикоагулянтами против тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее, в качестве терапевтической альтернативы лечению пероральными антикоагулянтами или же в тех случаях, когда последние противопоказаны;

- использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к развитию варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов и гипоплазией носовой перегородки, а также неврологическими нарушениями;
- после зачатия продолжают использовать низкие дозы нефракционированного гепарина по 5000 ЕД 2 раза в сутки или НМГ в профилактических дозах (стартовые суточные дозы основаны на весе пациентки). Выбор дозы гепарина эмпирический, так как более высокие дозировки сопровождаются увеличением риска кровотечений и снижением необходимого положительного эффекта:
 - как показали исследования, лечение глюкокортикоидами пациенток с первичным АФС и синдромом потери плода неэффективно, за исключением ситуаций, когда их назначение продиктовано наличием активности основного заболевания (системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура). Использование глюкокортикоидов значительно увеличивает материнскую и эмбриональную заболеваемость;
 - глюкокортикоидная терапия приводит к развитию тяжелых побочных эффектов, таких как преждевременные роды, ВЗРП, преэклампсия, сахарный диабет, остеопения и остеопороз. Использование кортикостероидов может несколько снижать титр АФЛ-АТ, но увеличивает риск развития тромбозов;

- экспериментальным подходом к терапии ППБ при АФС являлось применение внутривенного иммуноглобулина. Его использование не доказало явных преимуществ. Ограничивающим фактором применения иммуноглобулинов является не только его высокая стоимость, но и отсутствие доказательной базы его эффективности;
- имеются сообщения о комплексном лечении женщин с первичным АФС при наличии волчаночного антикоагулянта и ППБ, включающем проведение дискретного (этапного) плазмафереза, однако этот вопрос требует дальнейших уточнений.

Контроль за состоянием системы гемостаза (при отсутствии клинических проявлений осложненного течения беременности и при достижении состояния изокоагуляции), как правило, осуществляют с периодичностью 1 раз в 3–4 нед.

Достоверно подтверждено, что количество беременностей с благополучным исходом у женщин с АФС без фармакологического вмешательства не превышает 10%, в случае применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[†]) — около 40%, и отмечается значительное увеличение числа благополучных исходов в случае комбинации низких доз Аспирина[†] и НМГ — до 70% беременностей (по некоторым данным).

ВРОЖДЕННЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИИ И ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Необходимость рутинного генетического исследования при планировании беременности после СВ для выявления наследственных тромбофилий

большинством профессиональных сообществ не рекомендуется (в связи с высокой стоимостью исследования). Однако для пациенток с ППБ, относящихся к группе высокого риска по тромбоэмболическим осложнениям (родственники первой линии родства с наследственными тромбофилиями, сосудистый тромбоз в личном анамнезе), целесообразно обследование на наследственные мутации следующих генов гемостаза.

- Гена фактора II (протромбина).
- Гена фактора V (*fv Leiden*).
- Генов протеинов C и S.
- *SERPINC1* (антитромбин III).
- После определения уровня гомоцистеина (и при подтверждении гипергомоцистемии) — обследование пациентки на мутации в генах фолатного цикла — *MTHFR*, метионинсинтазы, *MTRR*.

Несмотря на то что необходимость лечебных мероприятий у пациенток с наследственными тромбофилиями в рандомизированных клинических исследованиях не установлена, в отдельных когортных исследованиях отмечается, что гепаринотерапия может быть эффективна для улучшения прогноза живорождения в том случае, если другие причины ППБ исключены.

При наличии у пациентки дефицита PC, PS, мутации гена протромбина *G20210A*, резистентности фактора V к активированному PC и мутации *fv Leiden* высок риск тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, а во время беременности — СВ, ранней преэклампсии, ПОНРП и ВЗРП. Именно поэтому НМГ применяются в профилактических дозах в течение всей беременности и после

родов в течение 2–3 мес, так как это время наибольшего риска развития тромбозов.

Беременным с высоким риском развития тромбозов и/или тромбозомическими эпизодами в анамнезе, вызванными врожденной недостаточностью АТ III, также необходима длительная профилактика тромбозов НМГ, но следует помнить, что эффект гепарина натрия (Гепарина*) будет выраженным только при нормализации активности АТ III путем периодических инфузий концентрата АТ III. Кроме того, НМГ показаны женщинам с СПБ и при наличии комбинированных форм тромбофилии.

Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза (гены тромбоцитарного гликопротеина) приводят к развитию гиперагрегационного синдрома, поэтому особое место в профилактике тромботических осложнений при тромбофилии отводится антиагрегантной терапии.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Критерии диагностики.

- Повышение в крови уровня гомоцистеина:
 - уровень гомоцистеина в норме — менее 8–10 мкг/л;
 - тенденция к ГГЦ — уровень гомоцистеина 10–15 мкг/л;
 - гипергомоцистеинемия: легкая степень тяжести — уровень гомоцистеина 15–30 мкг/л, средней степени — 30–50 мкг/л и тяжелая ГГЦ — более 50 мкг/л.