

Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы)

Тирская Ю.И. – к.м.н, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава, г. Омск
Рудакова Е.Б. – д.м.н, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава, г. Омск
Шакина И.А. – очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава, г. Омск
Пилипенко М.А. – очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава, г. Омск
Полторака Е.В. – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава, г. Омск
Любавина А.Е. – к.м.н., зав. централизованного патологоанатомического отделения БУЗ Омской Области Детская Клиническая Больница, г. Омск
Заводова Н.Б. – врач патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения БУЗ Омской Области Детская Клиническая Больница, г. Омск

Current interpretation of the etiology and pathogenesis of the syndrome fetal loss (literature review)

Tirskay J.I., Rudakova E.B., Shakina I.A., Pilipenko M.A., Poltoraka E.V., Lubavina A.E., Zavadova N.B.

Резюме

В обзоре представлен современный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза, и терапии синдрома потери плода. Подробно рассматриваются инфекционные аспекты невынашивания, а также влияние на течение гестации нарушений взаиморегуляции эндокринной и иммунной систем организма матери.

Ключевые слова: синдром потери плода, этиология, патогенез, невынашивания беременности

Resume

In this review discussed current interpretation the problems of the etiology, pathogenesis and therapy of the syndrome of the loss of pregnancy. The infectious aspects of miscarriage and the impact of impaired mutual regulation of the maternal endocrine and immune systems are considered in detail.

Key words: syndrome fetal loss, etiology, pathogenesis of miscarriage

Актуальность: Проблема невынашивания беременности (НБ) – не только медицинская, но и социальная, что особенно актуально в настоящее время, когда происходит снижение естественного прироста населения. Важность и насущность проблемы невынашивания беременности обусловлена относительно высоким удельным весом данной патологии. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении данной патологии, частота НБ остается стабильной и достаточно высокой. Так, по данным разных авторов, она составляет от 2 до 55%, достигая в первом триместре 80% [10, 11, 24, 27, 28]. Отсутствие снижения частоты НБ указывает на трудности, возникающие при ведении этой группы пациенток. С одной стороны, они обусловлены многофакторностью этиологии и патогенетических механизмов заболевания. С другой – несовершенством применя-

емых диагностических методик и отсутствием адекватного мониторинга осложнений, возникающих во время беременности [7, 17, 19, 26].

Синдром потери плода – это новый термин, появившийся в последнее время и включающий в себя [12]:

- Один или более самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей на сроке 10 и более недель;
- Мертворождение;
- Неонатальная смерть;
- 3 и более самопроизвольных выкидыша до 8 недель эмбрионального развития.

Этиология синдрома потери плода: чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Одни из них непосредственно приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития [23].

Основные причины потерь беременности: генетические, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунологические механизмы и тромбофилии.

Под генетическими факторами чаще подразумевают хромосомные аномалии эмбриона, которые появляются

Ответственный за ведение переписки -

Тирская Юлия Игоревна.

г. Омск – 1, ул. Б. Хмельницкого д. 126 кв. 39.

Тел.: 89131452817.

yit@rol.ru

в результате слияния двух родительских клеток с точечными мутациями в хромосомном наборе, возникающими из-за нарушения процесса мейоза.

Около 50% спорадических ранних потерь беременности обусловлены хромосомными дефектами. При проведении исследований материала ранних выкидышей генетические аномалии обнаружены в 82% случаев до 6-7 недель и не менее 70% - до 12 недель беременности [33]. По данным разных авторов [24, 28, 47], в первые 6-7 недель беременности аномальный кариотип имеют 60-75% абортусов, в 12-17 недель - 20-25%, 17-28 недель - только 2-7%. На данном факте основан отказ от «сохраняющей» терапии до 11-12 недель беременности в ряде стран Евросоюза.

В структуре привычного НБ генетические факторы составляют 3-6%, при этом наибольшее значение приобретают структурные изменения хромосом супружеской пары (в 7% обнаруживаются сбалансированные хромосомные перестройки) [21].

При наличии aberrаций эмбриогенез либо вообще невозможен, либо резко нарушается на самых ранних стадиях развития. Это связано со сниженной способностью к делению клеток в целом. При этом возникает резкая десинхронизация процессов развития зародыша, развития плаценты и индукции дифференциации и миграции клеток. Недостаточное и запоздалое формирование плаценты может приводить к нарушению питания и к гипоксии зародыша, а также — к снижению гормональной продукции плаценты, что может быть дополнительной причиной потери беременности [3].

В этиологии синдрома потери плода эндокринные нарушения матери составляют от 30 до 78,2%. Эндокринная патология независимо от своего генеза, в конечном счете, реализуется структурно-функциональной недостаточностью желтого тела яичника. Неполноценная лютеиновая фаза может быть обусловлена гипотиреозом, поликистозными яичниками, ожирением, дефицитом массы тела, эндометриозом, хроническим эндометритом, сальпингофоритом, наличием пороков развития матки и генитальным инфантилизмом. При этом возникает состояние гипопрогестеронемии, которое обуславливает незавершенную гравидационную трансформацию эндометрия [17, 19, 22, 24]. В патогенезе имеет значение как абсолютное содержание стероидных гормонов в плазме крови, так и морфологическая структура эндометрия как органа мишени, то есть количество функционально полноценных рецепторов [44]. В этих условиях не возможно осуществление полноценной имплантации, вследствие чего формируется первичная плацентарная недостаточность (ПН), которая выражается в нарушении васкуляризации, формирования хориона, и приводит к потере беременности в I триместре. Неполноценная имплантация также часто осложняется развитием гестоза, который в свою очередь приводит к формированию вторичной ПН; несовершенство компенсаторных реакций незрелой плаценты способствует формированию абсолютной ПН. При абсолютной ПН внутриутробная гибель плода происходит во II половине беременности [16]. Кроме того эстро-

генный дефицит яичников и гиперандрогения может реализоваться нарушением фолликулогенеза, поломками в процессе мейоза, перезреванию яйцеклетки и соответственно, потерей беременности.

Учитывая то, что при эндокринных механизмах потери беременности ключевую роль играет патология эндометрия, лечение целесообразно начинать именно с воздействия на это основополагающее звено благоприятно-го развития беременности.

Хотя результаты современных исследований [36, 40, 45, 50] касающихся прегестеронотерапии невынашивания беременности не подтвердили уменьшение риска самопроизвольного аборта, мертворождаемости или неонатальной гибели у женщины с синдромом потери плода при применении прогестагенов, в России [21] сохраняется тактика гормональной поддержки ранних сроков беременности при подтвержденной эндокринной этиологии НБ.

Целью терапии является нормализация гормонального статуса либо медикаментозная компенсация до показателей, необходимых для вынашивания беременности на прегравидарном этапе. Заместительная гормонотерапия способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия, оказывает иммуномодулирующее действие, подавляя реакции отторжения со стороны иммунокомпетентных клеток в эндометрии [21]. В России наиболее используемые препараты утрожестан и дюфастон, которые обладают выраженным прогестагенным эффектом и каждый имеет свои особенности: Утрожестан обладает седативным и антиагрозным эффектом, оказывает токолитическое, антиальдостероновое, антиандрогенное, положительное нейротропное действие, не влияет на углеводный обмен, незаменим у женщин с гиперандрогенией, нарушениями углеводного обмена, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, гиперхолестеринемией, с патологией ЖКТ (вагинальная форма). Дюфастон не имеет андрогенной, эстрогенной и кортикостероидной активности, не вызывает сонливости, активен при пероральном применении, обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, регулирует цитокиновый баланс, наиболее целесообразен у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе с хроническим эндометритом, у пациенток с совместимостью по системе HLA с супругом, при аутоиммунных нарушениях, а также при вождевании беременной автотранспорта, влагалищном дисбиозе, вагините. В соответствии с Российскими рекомендациями [21], начатую гормонотерапию на прегравидарном этапе целесообразно продолжить при наступлении беременности до 12-16 недель. Утрожестан применяется по 300-400 мг до 800мг в сутки до 12 - 14 недель беременности. Дюфастон назначают по 10-30 мг до 16 недель беременности [21].

Среди ведущих этиологических факторов синдрома потери плода следует отметить инфекционный. ВЗОМТ одна из актуальных проблем современной гинекологии. В структуре гинекологической патологии ВЗОМТ занимают первое место, и их частота не имеет тенденции к

снижено. Последнее десятилетие характеризовалось не только сменой возбудителей генитальной инфекции (на первое место вышли представители условно-патогенной микрофлоры), но и изменением клиники воспалительных процессов (первично-латентное течение, без клинических проявлений) Проблема персистирующей инфекции при НБ сложна и дискуссионна. В настоящее время установлено отсутствие строго определенных микроорганизмов, провоцирующих привычную потерю беременности. Однако, даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, морфофункциональные нарушения репродуктивной системы, вызванные персистенцией микроорганизмов в эндометрии, с формированием хронического эндометрита, ведут к нарушению развития эмбриона [29, 41]. Микробиологические и морфологические исследования эндометрия выявили наличие хронического эндометрита и персистенции условно-патогенных бактерий у 67,7% женщин с инфекционным генезом НБ. При неразвивающейся беременности условно-патогенные микроорганизмы выявлены у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации – у 70% [16]. По данным литературы, у пациенток с хроническими воспалительными процессами чаще обнаруживают стафилококк (15%); стафилококк в ассоциации с кишечной палочкой (11,7%); эшерококки (7,2%); ВПГ (20,5%); хламидии (15%); микоплазмы (6,1%); уреаплазмы (6,6%); гарднереллы (12,5%) [19]. Бактериально-вирусная контаминация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплимента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент наряду с ограничением его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов. В результате возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины. Подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии в предимплантационный период, необходимой для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода [21].

Некоторые исследователи ведущим этиологическим фактором хронического эндометрита считают вирусы, особенно в тех случаях, когда у женщины зарегистрирована неразвивающаяся беременность [10, 11, 12, 35, 39, 42]. Многие вирусные инфекции как острого, так и латентного течения, способны вызвать в организме развитие тромбозофилического состояния вследствие поражения эндотелия сосудов (ВПГ, аденовирус), развитие вторичного антифосфолипидного синдрома и/или иммунологических нарушений [12]. Так по данным В.М.Сидельниковой [24], частота женщин с привычным НБ (ПНБ), имеющих ЦМВИ и ВПГ, колеблется от 55 до 85%. По результатам наших исследований, наличие различных вариантов течения герпетической инфекции у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность, зарегистриро-

вано у 67,6% [30]. Комплекс всех этих изменений нарушает процесс инвазии и развития трофобласта, оказывает прямое и опосредованное эмбриотоксическое действие, приводит к формированию первичной и вторичной ПН, что в конечном итоге заканчивается потерей беременности. Нами была разработана математическая модель прогнозирования неразвивающейся беременности у пациенток с герпетической инфекцией на основании показателей функционального состояния эндотелия и гемостазиограммы, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью выделить среди пациенток группу женщин высокого риска потери беременности [30]. По данным литературы [16, 19], хронический эндометрит гистологически верифицирован у 62% пациенток с ПНБ и у 83% с неразвивающейся беременностью; при антенатальной гибели плода морфологические проявления воспаления в последе встречаются в 85,01±1,32%, при ранней неонатальной смертности – 85,71±2,70%. На международном конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона 2007) постановили ставить диагноз и лечить хронический эндометрит у всех женщин, перенесших хотя бы одну неразвивающуюся беременность [19].

В России внутриутробные инфекции занимают от 11 до 45 % в структуре перинатальной смертности [27], в том числе при антенатальной гибели плода. В результате проведенных нами морфологических исследований последов группы женщин с клинико-аппаратными маркерами внутриутробной инфекции в 25% случаев был выявлен плацентит, острое нарушение плацентарного кровообращения на фоне хронической компенсированной недостаточности в 42%. У 10% – восходящая инфекция, гнойно-некротический мембранит, 32% - слабо выраженные компенсаторно-приспособительные реакции, соответствующие сроку гестации, 25% - признаки замедленного созревания, 8% - склероз ворсин хориона, многочисленные кальцинаты [31].

Бактериологический анализ плацент у женщин из группы риска по ВУИ показал наличие в 51% бактериальной флоры, которая представлена стрептококками 28%, стафилококками 22%, пептострептококками 50%. В 20% случаев происходит ассоциация представленной флоры с уреаплазмой и герпес вирусной инфекцией; моноинфекция: вирус простого герпеса (5,8%), цитомегаловирус (2,2%), *Ureaplasma urealyticum, parva* (9,6%) [31].

Для снижения роли инфекционно-воспалительных факторов невынашивания проводится лечение на прегравидарном этапе: 1) антибактериальная терапия во время менструации (строго на основании антибиотикограммы); 2) антимиотики; 3) системная энзимотерапия (вобензим, флогензим); 4) иммуномодуляторы с учетом показателей интерферонового статуса; 5) восстановление нормально-биоциноза. При наличии вирусной инфекции (ВПГ) в проведение прегравидарной подготовки необходимо включать противовирусные препараты (ацикловир, валтрекс, фамцикловир) в лечебном и супрессивном режиме [21]. При часто рецидивирующей вирусной инфекции назначается валтрекс по 500 мг с суток длительно от 4-6 месяцев до 1-2 лет (супрессивный режим) [21]. При бесс-

птомном течении герпетической инфекции и вирусовыделении в период прегравидарной подготовки возможно назначение Валтрекса в супрессивном режиме на 3-4 месяца. При беременности необходим контроль состояния биоценоза влагалища, микробиологический и вирусологический контроль. В I триместре беременности у пациенток с инфекционным генезом невынашивания методом выбора является иммуноглобулинотерапия (10% иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения по 50 мл в/в через день №3) [21]. Обязательно в I триместре проводить профилактику ПН (метаболические комплексы, нормализация параметров гемостаза). Во II и III триместрах проводят повторные курсы иммуноглобулинотерапии с одновременным лечением ПН.

Иммунологические механизмы потери беременности. Среди них различают аутоиммунные и аллоиммунные процессы. Аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично, либо от реакции материнского организма на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери возникли аутоантитела [24, 25, 46].

Примером таких аутоиммунных реакций является системная красная волчанка, миастения, аутоиммунный тиреонит, антифосфолипидный синдром (АФС). При АФС в крови женщины определяются антифосфолипидные антитела (АФА), препятствующие фосфолипидзависимой коагуляции, без угнетения активности специфических коагуляционных факторов, клиническое проявление данного процесса заключается в развитии тромботических состояний, в частности избыточное тромбообразование в маточно-плацентарной системе кровообращения. Кроме того АФА подавляют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, который синтезируется ворсинками хориона, что вызывает снижение образования сосудов и гипоплазию плаценты [14]. АФА изменяют адгезивные характеристики предимплантационной морулы (заряд); усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания [13, 14, 38].

Основой лечения АФС является коррекция системы гемостаза антикоагулянтами и антиагрегантами: монотерапия ацетилсалициловой кислотой, монотерапия гепарином натрия, низкомолекулярными гепаринами (НМГ), курсы плазмафереза для удаления волчаночного антикоагулянта.

Примером аллоиммунных воздействий могут служить: гемолитическая болезнь новорожденного в связи с Rh- или ABO-сенсбилизацией; неспособность материнского организма выработать антитела, защищающие плод от ее иммунной системы, вследствие совместимости супругов по системе HLA, повышенное содержание в кро-

ви и эндометрии матери естественных киллерных клеток (NK-клеток CD-56, CD-16).

Основная идея совместимости супругов по системе HLA состоит в том, что при этом в организме женщины не вырабатываются антитела, играющие роль блокирующего фактора, что приводит к неэффективному «камуфляжу» плаценты, отсутствию роста и деления плацентарных клеток и к их гибели. При совместимости супругов более чем по двум антигенам HLA риск потери беременности составляет практически 100% [24, 37, 39].

При несовместимости по системе HLA при беременности показано продолжение начатой в периоде прегестационной подготовки иммунотерапии отцовскими или донорскими лимфоцитами [24]. К настоящему времени, однако, не проведены полноценные контролируемые исследования эффективности применения данной методики, кроме того количественно не определены возможные осложнения использования лимфоцитотерапии [49]. В качестве альтернативной терапии возможно применение высоких доз иммуноглобулина (Human normal immunoglobulin по 50 мл трижды через день внутривенно капельно через каждые 4 недели) [21].

При избыточном содержании в периферической крови и в эндометрии лимфоцитов с фенотипом CD-56 во время беременности происходит их патологическая активация, что приводит к избыточному синтезу ими провоспалительных цитокинов, которые нарушают процесс имплантации способствуют развитию некроза децидуальной ткани и повреждению желточного мешка [32]. При патологической активации CD-19+CD5+ В-лимфоцитов в избыточном количестве начинается продукция аутоантител к гормонам, имеющих важное значение для нормального развития беременности: эстрадиола, прогестерона, хорионического гонадотропина [8, 32]. Следствием этого является недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и децидуальной ткани. Это выражается в децидуальном воспалении и некрозе, в нарушении образования фибриноида и избыточном отложении фибрина. Отмечается медленный прирост ХГЧ, повреждение желточного мешка, субхоральные гематомы [24]. Другими продуктами CD-19+CD5+ являются антитела к нейротрансмиттерам (серотонину, энкефалинам, эндорфинам), играющим важную роль в процессе подготовки эндометрия к имплантации [32]. В результате воздействия этих антител затрудняется стимуляция яичников, отмечается истончение эндометрия и ослабление в нем ангиогенеза.

Лечение пациенток с сенсбилизацией к ХГЧ состоит в коррекции тромбофилии НМГ под контролем гемостазиограммы и назначении кортикостероидной терапии в дозах 5-15 мг в сутки в расчете на преднизолон. Лечение должно начинаться в первом триместре беременности, так как пик выработки ХГЧ и как следствие антител приходится на первые недели беременности [21].

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилий [6, 13, 14, 33, 48], которые подобно АФС сопровождаются тромботическими осложнениями при беременности

и ведут к потере беременности на любом ее этапе. Генетически обусловленные аномалии свертывающей системы крови, могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов. К наиболее часто встречаемым формам наследственных тромбофилий относят: мутацию метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, полиморфизм 677 C->T; мутацию фактора Лейдена – F5, полиморфизм 1691 G->A; протромбина (F2), полиморфизм 20210 G->A; ингибитора активатора плазминогена – PAI-1, полиморфизм 675 5G->4G.

На начальном, аваскулярном, этапе имплантации, который является наиболее уязвимым к действию неблагоприятных факторов (инфекционные агенты, токсины, антитела и др.), важна полноценность системы гемостаза. В условиях наличия тромбофилий (как наследственных, так и приобретенных) и вызванного ими гипофибринолиза, происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocystой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. В дальнейшем развивается микротромбообразование и нарушение микроциркуляции, что играет существенную роль в развитии патологии спиральных артерий и акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения [14].

По результатам анализа факторов риска неэффективности методов экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона, в результате наших исследований выявлено, что ведущей причиной презембрионических потерь является хронический эндометрит, а эмбрионических – патология системы гемостаза [20].

При наличии врожденных тромбофилий начиная с фертильного цикла и в течение всей беременности проводят лечение НМГ и антиагрегантами. В случае гипергомоцистеинемии – необходимо назначение больших доз фолиевой кислоты и витаминов группы В [21].

Для успешной имплантации плодного яйца и прогрессирования беременности необходимы наличие генетически полноценного эмбриона, адекватного развития эндометрия, готового к рецепции blastocystы и создание в организме матери локальной иммуносупрессии.

Сразу после выхода blastocystы в полость матки (4—5-й день после оплодотворения) она оказывается в секрете, поступающем из многочисленных устьев эндометриальных желез; blastocystа начинает "молекулярный диалог" с маточным эпителием для достижения максимальной рецептивности с "окном имплантации". Важно подчеркнуть, что свободная blastocystа в течение 1,5—2 суток находится в окружении муцина (Мисс-1) и различных эндометриальных белков, которые защищают от инфекций, других вредных воздействий и осуществляют ее иммунную защиту. В связи, с чем огромное значение в настоящее время отводится изучению микроокружения зародыша в процессе имплантации. Особое внимание уделяется изучению эндометриальных белков [4,

11, 18].

Альфа-2-микроглобулин фертильности (АМГФ) – белок выделяемый эпителиоцитами маточных желез уже на 5-6 день после овуляции, то есть к тому моменту, когда при состоявшемся оплодотворении blastocystа попадает в полость матки. АМГФ обладает мощной иммуносупрессивной активностью, обеспечивая локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. АМГФ вызывает увеличение продукции интерлейкина-6 эпителием эндометрия, подавляет активность естественных киллеров, что может влиять на формирование системы мать—плацента—плод. АМГФ рассматривают как показатель функциональной активности маточных желез, как маркер секреторной трансформации эндометрия [4, 18].

В процессе погружения blastocystы в функциональный слой эндометрия появляется принципиально новый механизм репродукции – цитотрофобластическая инвазия. Клетки цитотрофобласта продуцируют каскад особых цинк-зависимых металлопротеаз, которые «протравливают» дорогу для погружающейся blastocystы. Темпы и глубина цитотрофобластической инвазии определяются местной пара- и аутокринной регуляцией. Одним из паракринных ингибиторов цитотрофобластической инвазии является плацентарный альфа-микроглобулин (ПАМГ), то есть местный эндометриальный белок, синтезируемый децидуальными клетками промежуточного типа. [32].

При неполноценности эндометрия эндокринного генеза, на фоне хронического эндометрита, развивается дефицит продукции АМГФ, что приводит к нарушению метаболических и иммунных взаимоотношений эмбриона с материнским организмом, а снижение продукции ПАМГ способствует нарушению трофобластической инвазии, что ведет к гибели эмбриона. В тоже время у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне аутоиммунных и генетических нарушений продукция АМГФ и ПАМГ в эндометрии повышена [11].

Необходимо отметить, что к потерям беременности на разных сроках способствуют различные этиологические факторы. В частности: на сроках гестации 5-6 недель преобладают генетические и иммуногенетические факторы; в 7-9 недель наибольшее значение имеют гормональные нарушения, в том числе и наличие антител к гормонам; в 10-16 недель основными этиологическими факторами являются аутоиммунные нарушения (АФС) и тромбофилии; а сроках беременности более 16 недель основные причины репродуктивных потерь инфекции, истмиоцервикальная недостаточность, тромбофилии.

По данным литературы [19] у 88% женщин, с наличием репродуктивных потерь в анамнезе, выявляются те или иные значимые структурные изменения в репродуктивной системе. Этот факт дает основание проводить стандартное обследование, всем пациенткам с наличием синдрома потери плода, включающее: бактериологическое исследование отделяемого из влагалища и полости матки, ПЦР диагностику ИППП, исследование гормонального фона, системы гемостаза с определением на-

личия полиморфизма генов, определение иммунореактивности, УЗИ органов малого таза, медико-генетическое консультирование с определением карiotипа родителей.

Начало третьего тысячелетия вновь актуализировало проблему невынашивания беременности, так как частота данной патологии стала увеличиваться практически во всех странах мира [19], широкое внедрение к практике новых диагностических и лечебных методов, осно-

ванных на достижениях современной науки, не улучшает ситуацию. Дискуссии на тему «Почему результаты антенатальной терапии меньше ожидаемых?» не могут определить основные детерминанты имеющегося неблагополучия, но ставят перед исследователями ряд перспективных, жизненно важных для человечества вопросов, без решения которых дальнейший прогресс перинатальной медицины невозможен. ■

Литература:

1. Абрамченко В.В., Шабанов В.В. Клиническая перинатология 2004; 59-63.
2. Айламаз и Э.К. Современное состояние проблемы перинатальных инфекций. Вестник Российской ассоциации акушеров – гинекологов 1995; 2: 3-11.
3. Беспалова О.Н. Оценка роли генетических факторов в привычном невынашивании беременности ранних сроков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 2001; 24.
4. Болтовская М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук 2002; 49.
5. Димитрова В.И. Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 2006; 23.
6. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Очан Л.З., Джобава Э.М. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 4(3): 11-5.
7. Кира Е.Ф. Невынашивание беременности: Пособие для врачей. 1999; 60.
8. Кирюченко П.А. Особенности ведения женщин с аутоиммунной активацией к хорионическому гонадотропину человека. Гинекол. 2003; 5(5): 222-224.
9. Коломийцева А.Г., Диденко Л.В., Жабченко И.А. и соавт. Инфекция как причина невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. Спец. выпуск 1998; 113-114.
10. Комплексное морфологическое изучение роли инфекционных процессов в этиологии неразвивающейся беременности. Мать и дитя: материалы VI Рос. форума. М.: 2003; 171.
11. Краснополюсский В.И., Серова О.Ф. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. Рос. вестник акушера-гинеколога 2004; 5: 11-16.
12. Макацари А.Д., Долгушина Н.В. Гепатитическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триада-Х; 2004; 80.
13. Макацари А.Д., Геневская М.Г. Тромбофилия и синдром потери плода. Вестн. Рос. АМН 2001; 1: 35-40.
14. Макацари А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей. М.: «Триада-Х»; 2008; 152.
15. Махмудова А.Р., Хашаева Т.Х., Рамазанова И.В. и др. Внутриутробное инфицирование как фактор невынашивания беременности. Материалы III Российского форума «Мать и дитя» 2001; 116-117.
16. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери: резервы снижены. М.: Литтера; 2008; 199.
17. Пестрикова Т.Ю. Невынашивание беременности: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, неразвивающаяся с беременностью. Ведение беременности и родов высокого риска. М.: 1994; 36-71.
18. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Борзова Н.Ю. Роль специфических плацентарных белков и результаты исследования стероидных гормонов у беременных женщин с разными этиологическими формами невынашивания беременности. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. М.: Academia; 1997; 182-183.
19. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся с беременностью. М.: Геотар-Медиа; 2009; 196.
20. Рудакова Е.Б., Лобода О.А., полторака Е.В. Патология гемостаза и хронический эндометрит, как причины неудач и эмбрионических потерь при ЭКО. Вестник уральской медицинской академической науки 2008; 2: 59-60.
21. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [с прил. на компакт-диске] под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепская, В.Е. Радзинский. М.: Геотар-Медиа; 2007; 1027.
22. Самородинова Л.А., Кормакова Т.Л. Невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты. Журнал акушерства и женских болезней 2002; 2 (LI): 28-31.
23. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Цикл клинических лекций. М.: 2001; 168.
24. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2002; 304.
25. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Иммунологические аспекты привычной потери беременности. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М.: 2003; 202-203.
26. Слепцова С.И. Факторы риска и причины невынашивания беременности. Акушерство и гинекология 1991; 4: 20-23.
27. Суханова Л.П. Количественные перинатальные показатели в оценке репродуктивного потенциала России на рубеже веков. Материалы IV съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М.; 2002; 63-65.
28. Старостина Т.А., Демидова Е.М., Анкирска А.С. и соавт. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. Акушерство и гинекология 2002; 5: 59-61.
29. Старостина Т.А., Казар С.М., Демидова Е.М., Волощук И.Н. Клинико-морфологические параллели при невынашивании беременности в анамнезе у женщин с микствирусной контаминацией эндометрия. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 6: 4-7.
30. Тирская Ю.И. Неразвивающаяся с беременностью на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 2008; 22.
31. Шакина И.А. Комплексный подход к диагностике внутриутробной инфекции плода. Вестник перинатологии

- гии, акушерства и гинекологии 2008; 15: 32-34.
32. Beer A.E. Reproductive Medicine program. Finch University of health Science 1999; 41 (1): 5-22.
 33. Bick R.L. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2000; 14 (5): 1117-1131.
 34. Bricker L., Farquharson R.G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implication for research and clinical practice. Hum. Reprod. 2002; 17 (15): 1345-1350.
 35. Brocklehurst P., Carney O., Ross E., Mindel A. The management of recurrent genital herpes infection in pregnancy: a postal survey of obstetric practice. Brit. J. Obstet. Gynaec. 1995; 102: 791-794.
 36. Clifford K. [et al.] Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Result of a randomized controlled trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 312: 1508-1511.
 37. Christiansen O.B. The possible role of classical human leukocyte antigens in recurrent miscarriage. Am. J. Reprod. Immunol. 1999; 42: 110-115.
 38. Djelmis J., Radoncic E., Ivanisevic M. Antiphospholipid antibody syndrome and fetal outcome. Acta Med. Croatica. 2001; 55 (3): 123-130.
 39. Desselberger U. Herpes simplex virus infection in pregnancy: diagnosis and significance. Intervirology 1998; 41 (4-5): 185-190.
 40. Dodd J.M. [et al.] Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1.
 41. Garland S.M., NiChuilleannain F., Satzke C., Robins-Browne R. Mechanisms organisms and markers of infection in pregnancy. J. Reprod. Immunol. 2002; 57: 169-183.
 42. Hyde S.R., Giacoia G.P. Congenital herpes infection; placental and umbilical cord findings. Obstet. and Gynec. 1993; 81 (5): 852-855.
 43. Lee R.H., Silver R.H. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. Semin. Reprod. Med. 2000; 18 (4): 433-440.
 44. Moutsasou P., Sekeris C. E. Estrogen and Progesterone Receptors in the Endometrium. Annals of the New York Academy of Science 1995; 816: 99-115.
 45. Oates-Whitehead R.M. [et al.] Progesterone for preventing miscarriage. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 4.
 46. Porter T.F., Scott J.R. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss. Semin. Reprod. Med. 2000; 18 (4): 393-400.
 47. Bick R.L. [et al.] Recurrent miscarriage: cause, evaluation and treatment. Medscape Womens health 1998; 3 (3): 2.
 48. Regan L., Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. J. Reprod. Immunol. 2002; 55 (1-2): 163-180.
 49. Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Lancet 1995; 343: 1199-1206.
 50. Sotiriadis A. [et al.] Threatened miscarriage: evaluation and management. British Medical Journal 2004; 329: 152-155