

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	10
Предисловие	15
Список сокращений и условных обозначений	16
Глава 1. Современные представления о проблеме репродуктивных потерь	19
1.1. Невынашивание беременности: важность расшифровки диагноза (О.Н. Беспалова, В.А. Загайнова)	19
1.1.1. Привычное невынашивание беременности	20
1.1.2. Предшествующие потери беременности	21
1.1.3. Однократный случай невынашивания беременности	23
1.1.4. Первичное и вторичное привычное невынашивание беременности	23
1.1.5. Последовательные и непоследовательные случаи невынашивания беременности: есть ли влияние на исход беременности?	26
1.1.6. Привычное невынашивание беременности и бесплодие	26
1.1.7. Мужской фактор	29
1.2. Принцип анализа репродуктивных потерь после использования вспомогательных репродуктивных технологий (И.Ю. Коган)	31
1.2.1. Показатели эффективности протокола экстракорпорального оплодотворения	32
1.2.2. Терминология репродуктивных и имплантационных потерь	33
1.2.3. Контрольные точки оценки протокола вспомогательных репродуктивных технологий	34
Глава 2. Дефицит витаминов и микроэлементов и ранние потери беременности ...	46
2.1. Роль витамина D в репродуктивных потерях (О.Н. Беспалова, М.О. Шенгелия, И.В. Ковалева)	46
2.1.1. Изоформы витамина D	46
2.1.2. Синтез в организме	47
2.1.3. Экспрессия витамина D в клетках трофобласта	50
2.1.4. Неклассические функции витамина D. Регулирование иммунной системы	51
2.1.5. Влияние витамина D на репродукцию и процесс имплантации	51
2.1.6. Витамин D, гипергомоцистеинемия и привычные репродуктивные потери	52
2.1.7. Профилактические дозы и лечение	54
2.2. Роль витамина К в здоровье женщины (В.А. Загайнова, О.Н. Беспалова) ...	59
2.2.1. Цикл витамина К	60
2.2.2. Витамин-К-зависимые белки	61
2.2.3. Оценка уровня витамина К	62
2.2.4. Генетические детерминанты обмена витамина К	64
2.2.5. Роль витамина К в функции репродуктивной системы	65
2.2.6. Витамин К при беременности	67
2.2.7. Основные функции витамина К в организме человека	70

2.3. Роль полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений репродукции человека (<i>Т.С. Жернакова, О.Н. Беспалова</i>).....	74
2.3.1. История изучения полиненасыщенных жирных кислот	75
2.3.2. Биохимия жирных кислот	75
2.3.3. Функции, биологические эффекты омега-3- и омега-6-полиненасыщенных жирных кислот	78
2.3.4. Влияние омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на женскую фертильность	80
2.3.5. Влияние полиненасыщенных жирных кислот на мужскую фертильность	84
2.3.6. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и эректильная дисфункция	85
2.3.7. Влияние омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на течение беременности и на развитие плода	85
2.3.8. Методы определения уровня полиненасыщенных жирных кислот	87
Глава 3. Генетические детерминанты ранних репродуктивных потерь	91
3.1. Прогностическое генетическое тестирование и генетический паспорт репродуктивного здоровья в прегравидарной подготовке (<i>В.С. Баранов</i>)	91
3.1.1. Аномалии кариотипа, выявляемые в супружеских парах с потерей беременности (<i>А.А. Пендина, О.А. Ефимова, А.В. Тихонов, А.С. Кольцова, М.И. Крапивин, О.Г. Чиряева</i>)	95
3.1.2. Генные мутации, вовлеченные в патогенез остановки развития беременности (<i>Ю.А. Насыхова, Н.М. Двойнова, Н.С. Осиновская, З.Н. Тонян, Т.Э. Иващенко, А.С. Глотов</i>)	106
3.1.3. Медико-генетическое консультирование при ранних репродуктивных потерях (<i>Е.А. Серебрякова, Е.С. Шабанова</i>)	123
3.2. Генетические исследования зародышей	131
3.2.1. Хромосомные аномалии зародыша при развивающейся беременности: причины возникновения и репродуктивные последствия (<i>А.А. Пендина, О.А. Ефимова, А.В. Тихонов, А.С. Кольцова, М.И. Крапивин, О.Г. Чиряева</i>)	132
3.2.2. Сравнительная геномная гибридизация для выявления субмикроскопических аномалий (<i>О.В. Малышева</i>)	151
3.2.3. Секвенирование нового поколения (<i>А.С. Глотов, О.С. Глотов, Ю.А. Насыхова, Н.С. Осиновская</i>)	155
3.3. Перспективные подходы в исследовании причин невынашивания беременности (<i>Е.С. Вашукова, А.С. Глотов</i>)	158
3.4. Клинический случай неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников при относительно низком уровне 17-гидроксипрогестерона (<i>Н.С. Осиновская, О.Б. Главнова</i>)	165
Глава 4. Наследственная тромбофилия (<i>Е.А. Корнюшина</i>)	167
4.1. Мутация фактора V Лейдена	167
4.2. Мутация гена протромбина G20210A	168
4.3. Дефицит протеина С	168
4.4. Дефицит протеина S	169
4.5. Дефицит антитромбина III.....	169
4.6. Наследственная тромбофилия и репродуктивные потери	171

Глава 5. Иммунологические факторы ранних потерь беременности	177
5.1. Антифосфолипидный синдром (Е.А. Корнюшина, С.В. Чепанов, С.А. Сельков)	177
5.1.1. Патогенез осложнений антифосфолипидного синдрома	177
5.1.2. Диагностика антифосфолипидного синдрома	178
5.1.3. Планирование беременности	182
5.1.4. Профилактика акушерских и тромбоэмболических осложнений при антифосфолипидном синдроме	183
5.1.5. Ведение беременности и родов у пациенток с антифосфолипидным синдромом	187
5.2. Некритериальные антифосфолипидные антитела (Е.А. Корнюшина, С.В. Чепанов)	188
5.3. NK-клетки при репродуктивных неудачах (Д.И. Соколов, В.А. Михайлова, А.О. Азнаева, А.О. Беспалова, В.А. Загайнова, С.А. Сельков)	192
5.3.1. Иммунопатология наступления и развития беременности	192
5.3.2. Патогенетическая роль NK-клеток в ранних репродуктивных потерях	192
5.3.3. Применение иммуноглобулинов в терапии привычного невынашивания беременности и бесплодия	203
5.3.4. Иммунологическое обследование пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием	206
5.3.5. Течение беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием	213
Глава 6. Роль лейкоцитарных антигенов человека (HLA) в генезе ранних репродуктивных потерь (М.О. Шенгелия, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко)	221
6.1. Исторические предпосылки, развитие иммунологии репродукции, открытие системы лейкоцитарных антигенов человека	221
6.2. Механизмы «ухода» иммунной системы плода от материнского организма	223
6.2.1. Архитектоника границы раздела в системе мать–плацента–плод	223
6.2.2. Особый вид экспрессии HLA I и II классов в плаценте человека	224
6.2.3. Аномальная экспрессия молекул HLA в плаценте при различных акушерских синдромах	226
6.3. HLA I класса в патогенезе ранних репродуктивных потерь	227
6.3.1. Роль гена HLA-G и его белковых продуктов экспрессии в репродукции	228
6.3.2. Полиморфизм гена HLA-G	229
6.4. Роль HLA II класса в привычной потере плода	230
Глава 7. Методы терапевтического воздействия при иммунных нарушениях и репродуктивных потерях	236
7.1. Метод цитотерапии у пациенток с ранними репродуктивными потерями (М.О. Шенгелия, О.Н. Беспалова, С.В. Чепанов)	236
7.2. Применение внутривенных иммуноглобулинов при невынашивании беременности (С.А. Сельков, С.В. Чепанов)	242
7.2.1. Внутривенные иммуноглобулины: характеристика препаратов	242
7.2.2. Показания к применению внутривенных иммуноглобулинов	243

7.2.3. Механизмы иммуномодулирующего и цитопротективного действия внутривенных иммуноглобулинов	244
7.2.4. Эффективность использования внутривенных иммуноглобулинов у беременных с невынашиванием беременности и антифосфолипидным синдромом	246
7.2.5. Цитопротективные эффекты внутривенных иммуноглобулинов	251
7.2.6. Клинические примеры	254
7.3. Опыт применения препарата Интралипид* при ранних репродуктивных потерях (О.Н. Беспалова, Т.С. Жернакова)	257
7.3.1. История открытия, состав жировой эмульсии, метаболизм и функции	257
7.3.2. Механизм действие жировой эмульсии Интралипид* при ранних репродуктивных потерях	261
7.3.3. Опыт применения Интралипида* при ранних репродуктивных потерях	262
7.4. Применение плазмафереза у пациенток с ранними репродуктивными потерями (М.О. Шенгелия, О.Н. Беспалова, С.В. Чепанов)	274
Глава 8. Аномалии развития матки (Е.В. Казанцева, Е.В. Шелаева, Г.Х. Толибова, И.Ю. Коган)	279
8.1. Классификация	279
8.2. Диагностика	281
8.2.1. Гистеросальпингография	282
8.2.2. Ультразвуковое исследование	282
8.2.3. Магнитно-резонансная томография	288
8.2.4. Допплерометрия	289
8.2.5. Компрессионная эластография	289
8.2.6. Гистероскопия	290
8.3. Влияние аномалий развития матки на репродуктивную функцию	290
Глава 9. Генитальный эндометриоз и невынашивание беременности (М.И. Ярмолинская, М.А. Шалина, Е.В. Мишарина, А.С. Денисова)	295
9.1. Наружный генитальный эндометриоз и невынашивание беременности	295
9.2. Аденомиоз, фертильность и вынашивание беременности	302
Глава 10. Эндокринные факторы ранних репродуктивных потерь	310
10.1. Гиперпролактинемия и невынашивание беременности (М.И. Ярмолинская, Е.В. Мишарина, Е.В. Суслова)	310
10.1.1. Секреция пролактина	310
10.1.2. Клинические проявления	312
10.1.3. Пролактин и метаболические эффекты	313
10.1.4. Пролактин и привычный выкидыш	313
10.2. Врожденная дисфункция коры надпочечников и невынашивание беременности (О.Б. Главнова, М.И. Ярмолинская)	317
10.2.1. Диагностика неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников	318
10.2.2. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников и беременность	319

10.3. Субклинический гипотиреоз и беременность (Н.В. Боровик, М.И. Ярмолинская)	320
10.3.1. Физиологические изменения тиреоидного статуса во время беременности	320
10.3.2. Референтные значения тиреотропного гормона	322
10.3.3. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза на прегравидарном этапе	323
10.3.4. Риски осложнений беременности при субклиническом гипотиреозе	325
10.3.5. Эффективность лечения субклинического гипотиреоза во время беременности и современные подходы к терапии	326
10.3.6. Заболевания щитовидной железы и невынашивание беременности	329
10.4. Ожирение и невынашивание беременности (Е.В. Мишарина, А.В. Тиселько, М.И. Ярмолинская, Р.В. Капустин)	331
10.4.1. Влияние ожирения на репродуктивную функцию	331
10.4.2. Лечение ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений	337
10.5. Ранние репродуктивные потери у женщин с сахарным диабетом (А.В. Тиселько, Р.В. Капустин)	340
10.5.1. Патогенез ранних репродуктивных потерь при сахарном диабете	341
10.5.2. Влияние ожирения на риск ранних репродуктивных потерь у женщин с сахарным диабетом	348
10.5.3. Прегравидарная подготовка у пациенток с сахарным диабетом	349
10.5.4. Новые данные о необходимости прегравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом	351
10.5.5. Клинические примеры	353
10.6. Синдром поликистозных яичников и невынашивание беременности (Е.И. Абашова, М.И. Ярмолинская, О.Л. Булгакова)	355
Глава 11. Многоплодная беременность и риски ранних потерь (О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова)	359
11.1. Спонтанная многоплодная беременность и сроки формирования типа хориальности	359
11.2. Роль ультразвукового исследования в прогнозировании ранних репродуктивных потерь при многоплодной беременности	362
11.3. Диагностика многоплодной беременности: установление срока беременности, типа плацентации, количества амниотических полостей	362
11.4. Значение дискордантности измерений толщины воротникового пространства или копчико-теменного размера в I триместре	364
11.5. Ультразвуковые признаки угрожающего самопроизвольного выкидыша при многоплодной беременности и феномен исчезнувшего близнеца	365
11.5.1. Ретрохориальные гематомы	365
11.5.2. Феномен исчезнувшего близнеца	366
11.6. Проблема репродуктивных потерь при многоплодии	366

11.7. Индуцированное многоплодие как фактор риска спонтанных ранних репродуктивных потерь. Посттрансферная поддержка	367
11.8. Хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плодов как причина индуцированных репродуктивных потерь при многоплодии	369
11.9. Неинвазивная пренатальная диагностика при двойне	371
11.10. Инвазивная пренатальная диагностика при двойне	372
11.11. Синдром гибели одного плода из двойни	373
11.12. Тактика ведения беременности при гибели одного плода из двойни ...	374
11.13. Редукция плодов у женщин с многоплодной беременностью	376
11.14. Редукция плодов у женщин с многоплодной беременностью в связи с аномалиями развития плода/плодов	376
Глава 12. Эндометриальный фактор нарушений репродукции (И.Ю. Коган, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Н.И. Тапильская)	378
12.1. Хронический эндометрит	378
12.2. Морфологическая диагностика гравидарной трансформации эндометрия	389
12.2.1. Гистологическое исследование гравидарного эндометрия и ворсин хориона	391
12.2.2. Иммуногистохимическое исследование	391
12.3. Морфологическая диагностика гравидарной трансформации эндометрия при хромосомных аномалиях ворсин хориона	392
12.4. Морфологическая диагностика нарушений гравидарной трансформации эндометрия эндокринного генеза	393
12.5. Морфологическая диагностика нарушения гравидарной трансформации инфекционного генеза	395
12.6. Морфологическая диагностика нарушения гравидарной трансформации иммунологического генеза	396
Глава 13. Роль различных инфекций в ранних репродуктивных потерях	399
13.1. Инфекционный фактор в потерях беременности (Е.В. Шипицына, Т.А. Хуснутдинова, А.А. Крысанова, К.В. Шалепо, А.А. Олина, А.М. Савичева)	399
13.1.1. Пути инфицирования плаценты и плода	400
13.1.2. Бактериальные и протозойные инфекции	403
13.1.3. Вирусные инфекции	405
13.1.4. Исследование abortивных тканей в изучении инфекционных причин ранних потерь беременности	406
13.1.5. Меры минимизации роли инфекционного фактора в потерях беременности	407
13.2. Микробиота влагалища и ранние репродуктивные потери (О.В. Будиловская, А.А. Снякова, А.А. Крысанова, А.А. Олина, А.М. Савичева)	409
13.2.1. Нормальная микрофлора влагалища и роль лактобацилл во время беременности	409
13.2.2. Бактериальный вагиноз	412
13.2.3. Заболевания, ассоциированные с условно-патогенными генитальными микоплазмами	413
13.2.4. Аэробный (неспецифический) вагинит	414

Глава 14. Мужской фактор в генезе репродуктивных потерь (Ю.Р. Рыжов, А.М. Гзззян)	416
14.1. Спермограмма	416
14.2. Генетические перестройки	418
14.3. Окислительный стресс	420
14.4. Фрагментация ДНК сперматозоидов и ее роль в мужском репродуктивном здоровье (А.Д. Щербицкая, Е.М. Комарова, М.А. Ицук)	423
14.5. Инфекционные причины нарушения репродуктивной функции у мужчин (А.В. Игнатовский)	433
14.5.1. Клиническое значение лейкоцитоза при обследовании уrogenитального тракта	434
14.5.2. Влияние воспалительного процесса на факторы фертильности	435
14.5.3. Инфекционные факторы развития уретрита	436
14.5.4. Инфекционные факторы развития воспаления в предстательной железе	436
14.5.5. Роль инфекционного фактора в развитии эпидидимоорхита	441
14.5.6. Влияние инфекционных заболеваний на фертильность	441
14.5.7. Некоторые вопросы диагностики урогенитальных инфекций	445
14.5.8. Общие вопросы терапии	446
Глава 15. Психологические факторы невынашивания беременности (М.Е. Блох)	448
15.1. Психологические и социальные факторы, влияющие на протекание беременности	449
15.2. Психологические особенности женщин с угрозой прерывания беременности	451
15.3. Особенности отношения к беременности и будущему ребенку	453
15.4. Влияние собственного опыта жизни в родительской семье на отношение к своему ребенку	455
15.5. Социальная поддержка как фактор благополучного течения беременности	456
15.6. Сопровождение беременных, обладающих опытом невынашивания	457
15.7. Вынашивание беременности как перинатальная утрата	458

Глава 13

Роль различных инфекций в ранних репродуктивных потерях

13.1. ИНФЕКЦИОННЫЙ ФАКТОР В ПОТЕРЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

В структуре причин репродуктивных потерь в I триместре беременности инфекционный фактор находится далеко не на первых позициях, в отличие от потерь беременности на более поздних сроках. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что инфекция обуславливает около 15% случаев раннего самопроизвольного выкидыша и примерно 60–70% случаев позднего самопроизвольного выкидыша. Инфекцией вызвано около 10–25% случаев мертворождения в странах с высоким уровнем дохода и около 50% в странах с низким уровнем дохода (**табл. 13.1**).

Необходимо отметить, что анализ литературы для оценки роли инфекционного фактора в ранних потерях беременности осложняется тем, что понятие ранних потерь часто варьирует в очень широких пределах: от сроков гестации менее 13 нед до сроков менее 20 и даже 24 нед.

Кроме того, при изучении роли инфекции в самопроизвольном выкидыше категории раннего и позднего самопроизвольного выкидыша часто объединяют, поэтому оценить связь инфекции с ранним выкидышем в таких работах

Таблица 13.1. Инфекционный фактор в потерях беременности

Инфекционный фактор, %	Срок, нед	Исход	Доля, %
15	1–13	Ранний самопроизвольный выкидыш	До 20% всех беременностей
~60–70	4–21	Поздний самопроизвольный выкидыш	Около 1–2% всех беременностей
~10–25 в странах с высоким уровнем дохода и ~50 в странах с низким уровнем дохода	22–40	Мертворождение	Около 1% всех беременностей

не представляется возможным. Еще более проблематичен анализ литературы о связи инфекции с замершей беременностью, так как выкидыш на несостоявшийся, неполный или полный в такого рода работах разделяют крайне редко, и данные литературы по этому вопросу ограничены описанием клинических случаев или результатами исследований на небольших выборках. Полагают, что инфекционные причины гибели эмбриона (плода) при замершей беременности те же, что и при раннем самопроизвольном выкидыше.

К спорадической потере беременности могут приводить многие инфекции. Инфицирование любым возбудителем может произойти на любом сроке, но частота потерь беременности по инфекционным причинам на ранних сроках беременности по сравнению с более поздними сроками существенно варьирует для разных инфекций. Объясняется это как особенностями патогенеза инфекции (пути инфицирования, длительность инкубационного периода, динамика инфекционного процесса, различия в тропности возбудителей к разным тканям, различия в вирулентности штаммов возбудителя и многие другие), так и особенностями иммунного ответа на инфекцию. В данном разделе кратко обобщены данные литературы об основных инфекциях, способных приводить к потерям беременности, с фокусом на инфекциях, которые в большей степени, чем другие, связывают с ранними потерями.

13.1.1. Пути инфицирования плаценты и плода

Плацента, оболочки и плод могут быть инфицированы различными путями. Большинство случаев инфекций, поражающих плаценту и плод, — результат восходящей инфекции из нижних отделов репродуктивного тракта. На втором месте по частоте встречаемости стоит распространение микроорганизмов с кровотоком матери. Микроорганизмы также могут проникать в плаценту путем прямого распространения из инфицированного эндометрия, но это происходит очень редко, поскольку воспаление, как правило, само по себе исключает возможность имплантации. Другие редкие пути — ятрогенное проникновение патогенных микроорганизмов в амниотическую полость во время инвазивных процедур, антероградная инфекция из брюшины через маточные трубы и передача через сперматозоиды. Таким образом, восходящая инфекция и гематогенная передача представляют собой основные способы инфицирования плаценты и плода, связанные со значительной перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Восходящая инфекция, чаще всего бактериальной природы, варьирует от локализованного хориодецидуального воспаления до выраженного хориоамнионита с фетальным сепсисом. Относится к числу основных причин самопроизвольного выкидыша во II триместре беременности и преждевременных родов. Микроорганизмы могут оказывать прямое повреждающее действие на плодные оболочки, плаценту, плод, а также влиять опосредованно через систему цитокинов. Частота восходящей инфекции зависит от срока гестации: инфекция редко встречается в I триместре и в конце доношенной беременности, тогда как при самопроизвольном выкидыше на сроке 20–22 нед ее выявляют в подавляющем большинстве случаев.

Таблица 13.2. Пути инфицирования плаценты и плода и связь различных инфекций с потерей беременности и тяжелыми заболеваниями новорожденного

Инфекция/возбудитель	Пути инфицирования плаценты, плода и новорожденного		Потеря беременности				Врожденные дефекты / системная инфекция / гибель новорожденного
	трансплацентарный	интранатальный	самопроизвольный выкидыш		мертво-рождение		
			ранний	поздний			
<i>Treponema pallidum</i>	+	-	-	+/-		+	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+/-	-	+/-		+	+
<i>Bruceella spp.</i>	+	-	+	+/-		+	+
<i>Plasmodium spp.</i>	+	-	-	+/-		+	+
<i>Toxoplasma gondii</i>	+	-	-	-		-	+*
Парвовирус В19	+	-	+/-	+/-		-	+*
Цитомегаловирус	+	+	+/-	+/-		-	+*
Вирус простого герпеса	+/-	+	+/-	+/-		-	+*
Вирус ветряной оспы	+/-	+	-	-		-	+*
Вирус краснухи	+	-	+/-	+/-		+/-	+*
Энтеровирус (преимущественно вирус Коксаки)	+/-	+	-	-		+/-	+
Вирус Зика	+	-	+/-	+/-		+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	+	-	+/-		+/-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	+	-	+/-		-	-

Инфекция/возбудитель	Пути инфицирования плаценты, плода и новорожденного		Потеря беременности			Врожденные дефекты / системная инфекция / гибель новорожденного
	трансплациентарный	интранатальный	самопроизвольный выкидыш		мертворождение	
			ранний	поздний		
<i>Mycoplasma genitalium</i>	-	-	-	+/-	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	+	-	-	-	-
Стрептококк группы В	+/-	+	-	+/-	-	+/-
Внутриамниотическая инфекция (в большинстве случаев вызвана условно-патогенными микроорганизмами: <i>Ureaplasma</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> и другие, часто полимикробна)	+	+	-	+	+	+/-
Тяжелые респираторные инфекции (грипп, пневмония)	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-

Примечание: «+» — часто, «+/-» — возможно; «-» — не описано или описаны отдельные случаи; * подавляющее большинство неблагоприятных неонатальных исходов связано с инфицированием в I триместре беременности.

Гематогенное распространение системной инфекции у матери — бактериальной, вирусной или паразитарной этиологии — может происходить на любом сроке беременности и приводить к изолированным поражениям плаценты или инфицированию плода и, как следствие, к аномалиям развития плода или его гибели. Фактически любая системная инфекция матери может закончиться потерей беременности в результате гематогенной передачи возбудителя в фетоплацентарный отдел либо в результате системного иммунного ответа и связанных с этим гемодинамических нарушений у женщины.

В табл. 13.2 кратко суммированы данные литературы о путях инфицирования плаценты и плода и связи различных инфекций с потерей беременности и тяжелыми заболеваниями или гибелью новорожденного.

13.1.2. Бактериальные и протозойные инфекции

Способностью к трансплацентарной инфекции обладают многие возбудители. Несмотря на многоуровневую защиту, обеспечиваемую плацентарными барьерами, целый ряд микроорганизмов и вирусов может их преодолевать.

К бактериальным агентам, трансплацентарная передача которых убедительно документирована, относятся *Listeria monocytogenes* (возбудитель листериоза), *Brucella* spp. (возбудитель бруцеллеза), *Treponema pallidum* (возбудитель сифилиса), к протозойным — *Toxoplasma gondii* (возбудитель токсоплазмоза), *Plasmodium* spp. (возбудитель малярии). Способность этих возбудителей вызывать трансплацентарную инфекцию описана как в эпидемиологических исследованиях, так и в экспериментальных моделях. *L. monocytogenes* для преодоления кишечных, плацентарных и гематоэнцефалических барьеров использует такие факторы вирулентности, как интернарины (InlA и InlB), листериолизин О (гемолизин) и белок ActA, индуцирующий сборку актин. Необходимость в этих факторах для проникновения листерий в клетки млекопитающих была продемонстрирована путем введения генов, кодирующих эти факторы, в комменсальные бактерии с использованием плазмидных векторов.

Листериоз — достаточно редкая пищевая инфекция, но ввиду многократно возрастающего риска инфицирования при беременности и тяжелых последствий для плода и новорожденного листериоз относится к числу наиболее значимых в перинатологии бактериальных инфекций. Показатель заболеваемости среди беременных приблизительно в 18 раз выше, чем в общей популяции; около трети всех регистрируемых случаев листериоза приходится на беременных. Листерии обычно вызывают умеренную инфекцию у матери, часто без всяких симптомов, но инфицирование плода может привести к его тяжелой инфекции и даже гибели. Большинство случаев листериоза фиксируют в III триместре, редко — во II, и очень редко заболевание выявляют в I триместре, однако инфекция в I триместре почти всегда приводит к потере беременности.

Бруцеллез — широко распространенная зоонозная инфекция, связанная с репродуктивными потерями у целого ряда животных (овец, коз, крупного рогатого скота и др.). Инфицирование человека может происходить при употреблении пищевых продуктов, полученных от зараженных животных (например, непастеризованного молока). Бруцеллез при беременности ассоциирован

с самопроизвольным выкидышем, преждевременными родами, врожденными аномалиями плода и его гибелью. В противоположность листериозу, около половины всех случаев бруцеллеза при беременности и большинство самопроизвольных выкидышей, вызванных бруцеллезом, обнаруживают в I триместре.

Основной неблагоприятный исход беременности, ассоциированный с токсоплазмозом, — врожденный токсоплазмоз. Случаи самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках как возможного последствия токсоплазмоза крайне редки.

Малярия — угрожающая жизни инфекция. Большинство случаев заболевания малярией и смерти от нее происходит в Африке. Неблагоприятные исходы беременности вследствие малярии — мертворождение, преждевременные роды и низкая масса тела ребенка при рождении; малярия также ассоциирована с повышенным риском самопроизвольного выкидыша. Риск и последствия инфекции в I триместре беременности мало изучены. Однако полагают, что в I триместре женщина наиболее восприимчива к инфекции, так как пик выявления малярии при беременности приходится на II триместр.

Согласно последним оценкам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют 1,36 млн случаев сифилиса среди беременных, и неблагоприятные исходы беременности, ассоциированные с этой инфекцией, отмечают примерно у 520 тыс. женщин. До 40% таких беременностей заканчиваются антенатальной гибелью плода на сроке 22–28 нед, до 20% — гибелью новорожденного, примерно в 10% случаев инфекция приводит к рождению недоношенных детей или детей с низкой массой тела.

Другие бактериальные и протозойные инфекции, передаваемые половым путем, такие как хламидийная инфекция, гонорея, трихомоноз, инфекции,

Таблица 13.3. Неблагоприятные перинатальные исходы, ассоциированные с хламидийной инфекцией, гонореей, трихомонозом и инфекцией, вызываемой *Mycoplasma genitalium*

Перинатальные исходы	Хламидийная инфекция	Гонорея	Трихомоноз	Инфекции, вызываемые <i>Mycoplasma genitalium</i>
Преждевременные роды	+	+	+	+
Преждевременное излитие околоплодных вод	+	+	+	–
Низкая масса тела новорожденного	+	+	–	–
Задержка внутриутробного развития	+	–	+	–
Самопроизвольный выкидыш	+/-	+/-	–	+/-
Мертворождение	+/-	–	–	–

Примечание: «+» — обнаружена ассоциация; «+/-» — низкий уровень доказательной базы и/или противоречивые данные; «-» — не описано или описаны отдельные случаи.

вызываемые *Mycoplasma genitalium*, в подавляющем большинстве случаев также связаны с потерями беременности на более поздних сроках. По данным последних систематических обзоров и метаанализов, основными неблагоприятными перинатальными исходами, связанными с этими инфекциями, передаваемыми половым путем, становятся преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, низкая масса тела новорожденного (**табл. 13.3**).

13.1.3. Вирусные инфекции

Вирусные агенты, связанные с самопроизвольным выкидышем, в том числе на ранних сроках, включают парвовирус В19, ЦМВ, ВПГ, вирус ветряной оспы, вирус краснухи, энтеровирусы (преимущественно вирус Коксаки), вирус Зика, вирус гриппа и некоторые другие. Данные литературы об ассоциации определенных вирусных инфекций с потерями беременности на разных сроках гестации существенно разнятся, что можно объяснить как различиями в методологических подходах (дизайн исследования, обследуемая популяция, анализируемый клинический материал, лабораторные методы), так и в некоторой степени географическими вариациями.

Так, в популяционном исследовании в Дании с применением серологического анализа на IgM к парвовирусу В19 в I триместре беременности частота положительных случаев составила 0,8% (24 из 2894) среди женщин с гибелью плода и 0,5% (41 из 8388) среди женщин с доношенной беременностью (различия статистически значимы). После стратификации по сроку потери беременности обнаружена ассоциация между положительным статусом IgM и гибелью плода после I триместра, но не с гибелью плода в I триместре. В крупном исследовании в Германии с анализом 1018 случаев установлено, что острой парвовирусной инфекции у матери, диагностированной при выявлении IgM к вирусу, предшествовала гибель плода в 6,3% случаев (64 из 1018) со средним промежутком времени между инфекцией матери и гибелью плода 2 нед; при этом почти в половине случаев гибель плода произошла после инфекции у матери в I триместре беременности. В Иране при исследовании образцов плаценты от 100 женщин с самопроизвольным выкидышем на сроке гестации до 20 нед (в среднем 12,3 нед) ДНК парвовируса В19 выявлена в 6% случаев.

В недавнем исследовании в Китае при анализе образцов плазмы крови, полученной от 100 женщин с самопроизвольным выкидышем в I триместре, на ДНК ЦМВ, ВПГ и парвовируса В19 методом ПЦР не было ни одного положительного образца, при этом IgG отмечены у 95, 92 и 30% соответственно. С этими данными согласуются результаты исследования образцов плазмы крови на те же вирусы у 1716 китайских женщин с двумя спонтанными выкидышами и более в I триместре, в котором ДНК ЦМВ и парвовируса В19 не определена ни в одном образце, а ДНК ВПГ — только у 7 женщин. Эти данные позволили авторам заключить, что у большинства взрослых женщин есть иммунитет против ЦМВ, ВПГ и вероятность первичного инфицирования на ранних сроках беременности, которое чаще всего сопровождается вiremией и приводит к неблагоприятным исходам, не очень высока. В противоположность этим данным путем анализа образцов плаценты на ДНК ВПГ в Греции выявили 43% положительных

случаев (41 из 95) среди женщин с самопроизвольным выкидышем в I триместре, что было значительно больше, чем 17% положительных случаев (6 из 36) среди женщин с элективным прерыванием беременности.

Отдельного внимания заслуживает роль вируса гриппа в ранних потерях беременности. Беременность — установленный фактор риска тяжелого течения гриппа и смерти вследствие этой инфекции, и при пандемиях гриппа значительную часть тяжело заболевших и погибших лиц составляют беременные. Неблагоприятные эффекты гриппа на здоровье беременной хорошо документированы, но влияние инфекции на плод и ее связь с невынашиванием беременности изучены недостаточно и данные о возможной связи гриппа и неблагоприятных перинатальных исходов весьма ограничены. Интересные результаты получены недавно при анализе архивных данных показателей рождаемости на популяционном уровне в Скандинавии (Дания, Норвегия, Швеция) и США за период 1911–1930 гг., на середину которого пришлась пандемия гриппа 1918 г. («испанский грипп»). Исследователи зафиксировали резкий спад рождаемости во всех странах весной 1919 г. Однако год спустя наблюдалось резкое компенсаторное повышение рождаемости, противоречащее объяснению, что спад рождаемости был обусловлен только смертью большого числа беременных (в силу отсутствия в то время специфических противовирусных препаратов и вакцин). При анализе причин снижения рождаемости авторы не наблюдали значительных отклонений в показателях мертворождения в этот период. Однако авторы отметили, что пик заболеваемости пришелся на осень 1918 г., а спад рождаемости — на весну 1919 г. Это позволило предположить, что потери беременности обусловлены влиянием инфекции в I триместре. Патогенетические механизмы, лежащие в основе связанных с гриппом потерь беременности, не до конца ясны. Один из возможных механизмов — трансплацентарная передача плоду. Описан случай трансплацентарной передачи вируса гриппа у женщины, перенесшей инфекцию в I триместре с последующей потерей беременности во II. В то же время зафиксировано значительное увеличение неблагоприятных исходов беременности (преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром плода, внутриутробная гибель плода) среди женщин, госпитализированных с респираторными заболеваниями во время сезонной вспышки гриппа, по сравнению с женщинами, госпитализированными с другими заболеваниями. Это может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии лихорадки, респираторного дистресс-синдрома, других системных реакций матери на исход беременности даже без инфицирования плаценты и плода. Необходимы дальнейшие исследования для изучения последствий гриппа и других тяжелых респираторных инфекций во время беременности и патофизиологических связей между инфекцией у матери и потерей беременности.

13.1.4. Исследование abortивных тканей в изучении инфекционных причин ранних потерь беременности

Исследование abortивных тканей и тканей плаценты и плода с использованием гистологических методов — важный элемент выявления причин репродуктивных потерь, но информативность гистологического исследования при

инфекционном поражении тканей и особенно чувствительность и специфичность определенных морфологических характеристик для установления конкретных инфекций составляют предмет дискуссии.

Несмотря на то что определенные гистологические признаки чаще обнаруживаются при одних инфекциях, чем при других, их диагностическая значимость, как правило, не высока. Так, бактериальные инфекции часто вызывают острый децидуит, который связан с ранней потерей беременности. Эти патологические образцы могут содержать фрагменты ткани с обильным экссудатом, но эти признаки неспецифичны. К гистологическим диагностическим признакам, характерным для вирусных инфекций, обычно относят внутриядерные включения, но это применимо только к случаям инфицирования ДНК-вирусами, такими как ЦМВ, ВПГ или парвовирус В19. Более того, даже в случае внутриутробной инфекции, вызванной ДНК-вирусами, гистологические изменения в плаценте могут быть неспецифическими. В то же время значительная часть внутриутробных инфекций связана с РНК-вирусами, а большинство РНК-вирусов, приводящих к серьезным инфекциям плаценты и плода, такие как вирус краснухи, вирус Коксаки, не формируют внутриядерные включения и не отличаются другими диагностическими гистологическими особенностями.

Все это подчеркивает необходимость использования специфических методов, в первую очередь молекулярных, для выявления инфекционных агентов в образцах тканей плаценты и плода в случае возможной внутриутробной инфекции.

13.1.5. Меры минимизации роли инфекционного фактора в потерях беременности

Основной, а часто единственный способ минимизации роли инфекционного фактора в потерях беременности, в том числе ранних, — профилактика инфицирования (вакцинопрофилактика и соблюдение санитарно-гигиенических норм) и/или развития инфекционного процесса и передачи возбудителя плоду (своевременное превентивное применение специфических препаратов или иммуноглобулинов). Так, эффективное средство профилактики краснухи и ветряной оспы при беременности — вакцинация женщин без иммунитета против вируса при планировании беременности. Для вакцинации от этих вирусов используют живые аттенуированные вакцины, поэтому вакцинация во время беременности противопоказана. Однако при вакцинации беременных, не знавших о своей беременности, случаев неблагоприятных последствий для плода не зарегистрировано, поэтому прерывание беременности в таких случаях не показано.

Вакцинацию против вируса гриппа сезонной инактивированной или рекомбинантной вакциной можно производить на любом сроке беременности. В случае заболевания необходимо своевременное назначение, оптимально в течение 2 дней после появления симптомов, специфической противовирусной терапии (ингибиторов нейраминидазы вируса).

Для ряда возбудителей, таких как ЦМВ или парвовирус В19, специфических противовирусных способов профилактики в настоящее время не разработано (или

не одобрено для клинического применения). Важнейший аспект профилактики этих инфекций — соблюдение правил гигиены и других мер предосторожности беременными, особенно имеющими маленьких детей или работающих с маленькими детьми. Санитарно-гигиенические меры чрезвычайно важны для профилактики пищевых инфекций, таких как листериоз, токсоплазмоз, бруцеллез, а также инфекций, передаваемых комарами (использование противомоскитных сеток для предотвращения инфицирования малярийным плазмодием или вирусом Зика). Данные о доступных на сегодняшний день способах профилактики и лечения некоторых инфекций у беременных кратко суммированы в **табл. 13.4**.

Таблица 13.4. Меры минимизации роли инфекционного фактора в потерях беременности

Инфекция	Аntenатальный скрининг всех беременных	Специфическая лекарственная терапия/профилактика	Вакцинация	Профилактика специфическими иммуноглобулинами
Сифилис	+	+	–	–
Листериоз	–	+	–	–
Малярия	–	+	–	–
Токсоплазмоз	–	+	–	–
Бруцеллез	–	+	–	–
Хламидийная инфекция	+	+	–	–
Гонорея	+	+	–	–
Стрептококк группы В	+	+	–	–
Грипп	–	+	+	–
Краснуха	+	–	+*	–
Ветряная оспа	–	+	+*	+
Герпесвирусная инфекция	–	+	–	–
Цитомегаловирусная инфекция	–	–	–	–
Парвовирусная В19 инфекция	–	–	–	–
Вирус Коксаки	–	–	–	–
Вирус Зика	–	–	–	–

* Только при планировании беременности, так как используют живые вакцины.