

УДК 618.39-092

И.Л. КОПОБАЕВА

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ



В статье анализируется проблема привычного невынашивания беременности. Приведены возможные механизмы формирования этой патологии. Среди этиологических факторов, приводящих к привычному невынашиванию беременности, отмечены генетические, социально-биологические, эндокринные, анатомические, иммунные, инфекционные, тромбофилические факторы. Рассмотрены современные сведения о диагностике, возможные пути коррекции выявленных нарушений. Оптимизация методов лечения привычного невынашивания беременности включает циклическую гормональную терапию в сочетании с антиагрегантами, иммунологические подходы, вспомогательные методы лечения, такие как физиотерапия, иглорефлексотерапия, метаболическая терапия.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, этиологические факторы, диагностика, гормональная терапия.

Проблема невынашивания беременности – одна из основных проблем современного акушерства. В настоящее время частота невынашивания беременности колеблется от 10 до 25% в популяции и зависит от множества факторов. В I триместре данный показатель может достигать 50%, во II триместре – 20%, в III триместре – 30%. Невынашиванием беременности считается самопроизвольное прерывание от зачатия до 37 недель. Невынашивание беременности до 22-й недель относится к самопроизвольным выкидышам (абортам). Прерывание беременности с 22 по 37 неделю, когда рождается незрелый жизнеспособный ребёнок с массой тела 500 – 2500 г ростом 25 – 45 см, называется преждевременными родами. Существует понятие «привычное невынашивание» – это неоднократное самопроизвольное прерывание беременности (2-3 раза) и более (по разным рекомендациям), нередко на ранних сроках беременности. Дети, рожденные от преждевременных родов, считаются недоношенными, они рождаются незрелыми и характеризуются высоким уровнем заболеваемости и смертности. Недошенность означает недостаток развития плода, проявляющийся низкой массой при рождении, физической незрелостью и наличием гестационного возраста менее 37 недель (259 дней). Сочетание этих трёх основных критериев позволяет считать новорождённого ребёнка недоношенным.

В последние годы количество преждевременных родов остается относительно стабильным, уровень данного показателя зависит от развития перинатальной медицины в стране. **Факторами риска невынашивания беременности** являются: **социально-биологические** – низкий уровень дохода и уровень образования, недостаточное питание, работа, связанная с физическим напряжением, психосоциальные стрессы. **Акушерско-гинекологический анамнез:** возраст первородящей матери менее 16 и более 35 лет, преждевременные роды в анамнезе, отягощенный акушерский анамнез. **Наличие экстрагенитальной патологии и** привычных интоксикаций (алкоголизм, курение),

наркомания. **Осложнения беременности:** многоплодие, многоводие, тазовое предлежание плода, предлежание и отслойка плаценты, внутриматочная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, артериальные гипертензии во время беременности.

Причины привычного невынашивания беременности многочисленны и разнообразны. Обследование и выяснение возможных причин должно проводиться вне беременности. Основными этиологическими факторами, приводящими к привычному невынашиванию беременности, являются следующие: генетические нарушения, которые наследуются от родителей или возникают чаще всего в виде транслокаций или инверсий хромосом; эндокринные нарушения (первичная недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперандрогения, сахарный диабет 1 и 2 типа, заболевания щитовидной железы и др.), которые ведут к формированию НЛФ. Инфекционные заболевания, чаще обуславливающие прерывание беременности на более поздних сроках. Иммунные причины невынашивания (ауто- и аллоиммунные), наследственные и приобретенные тромбофилические нарушения, патология матки (пороки развития, внутриматочные синехии, истмикоцервикальная недостаточность). Достаточно часто у женщин с привычным невынашиванием беременности отмечается сочетание нескольких указанных причин. На разных сроках беременности существуют свои критические периоды, для которых характерны различные этиологические факторы развития привычного невынашивания. Знание этих периодов позволяет практическому врачу с достаточно высокой долей вероятности заподозрить наличие той или иной патологии. Прерывание беременности до 5 – 6 недель чаще всего обусловлено генетическими и иммунологическими нарушениями: аномалиями кариотипа эмбриона, степенью совместимости антигенов родителей по системе HLA, индивидуальным повышением в организме матери уровня NK клеток и провоспалительных цитокинов [4]. Согласно современной теории, антигены плода могут быть распознаны материнской иммунной системой уже на

Контакты: Копобаева Ирина Леонидовна, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда. Тел + 7 701 486 91 24, e-mail: irina_ayana@mail.ru

Contacts: Irina Leonidovna Konobaeva, head of the department of obstetrics and gynecology of Karaganda State Medical University, Karaganda. Ph. + 7 701 486 91 24, e-mail: irina_ayana@mail.ru

2–3 день после оплодотворения, а полное развитие данная иммунологическая реакция получает к 15–16 дню беременности. Понимание клиницистами этого факта оказывает значительное влияние на подходы к ведению женщин с привычным невынашиванием, так как свидетельствует о необходимости очень раннего начала терапевтического воздействия на иммунологические процессы, происходящие в организме беременной. В 2004 г. было проведено первое клиническое исследование, результаты которого показали постоянное увеличение концентрации PIBF (прогестерон-индуцированного блокирующего фактора) в моче беременных вплоть до 37-й недели беременности и его снижение на более поздних сроках беременности. Другое исследование, проведенное годом позже, установило наличие позитивной корреляции между низким уровнем PIBF в ходе беременности и риском невынашивания. Так, если PIBF определялся, частота невынашивания беременности составляла 17%, а если этот фактор не выявлялся – 28%. Таким образом, информация о содержании PIBF в моче на ранних сроках беременности (3–5 недель) может дать представление о ее прогнозе. Исходя из вышеизложенного, одним из наиболее эффективных методов терапевтического воздействия при угрожающем аборте является использование дидрогестерона – высокоселективного ретроизомера прогестерона (исследования ПИБФ проведены именно с применением дидрогестерона), обладающего высоким сродством к прогестероновым рецепторам. Прерывание беременности на сроке 7–9 недель в основном связано с гормональными нарушениями: НЛФ любого генеза, гиперандрогенией (надпочечникового, яичникового или смешанного генеза), сенсбилизацией к гормонам (появление антител к ЧХГ, прогестерону). По данным Сидельниковой В.М. около 10% женщин с привычной потерей беременности имеют антитела к эндогенному прогестерону [2]. Следовательно, назначение им прогестерона не может играть роль в сохранении беременности, и у данной категории больных целесообразно предпочесть применение высокоселективных аналогов прогестерона, в частности, дидрогестерона. При прерывании беременности в 10–16 недель необходимо исключить такие причины, как аутоиммунные нарушения, в том числе антифосфолипидный синдром, тромбофилические нарушения (наследственная тромбофилия, избыток гомоцистеина и др.). После 16 недель за прерывание беременности ответственны такие патологические процессы, как инфекции различной этиологии, истмиоцервикальная недостаточность, тромбофилические нарушения, которые ведут к развитию плацентарной недостаточности и тяжелым осложнениям беременности (отслойке плаценты, задержке внутриутробного развития плода, гестозам и др.). К **анатомическим изменениям** половых органов относятся инфантилизм, пороки развития матки, истмиоцервикальная недостаточность, травматические повреждения матки при абортах и родах, опухоли матки. Воспалительные заболевания матки и влагалища приводят к спайчным процессам, анатомо-функциональным изменениям половой системы женщины, что в свою очередь может явиться причиной самопроизвольного прерывания беременности. Определенная роль принадлежит влагалищной инфекции (трихомониаз, микоплазмоз, хламидиоз). Особого внимания заслуживают вирусные инфекции (краснуха, герпес, грипп, цитомегаловирус), возбудители которых проникают через

плацентарный барьер и вызывают внутриутробное инфицирование плода.

Следует отметить, что гормональные нарушения очень часто сопряжены с бесплодием, как первичным, так и вторичным, а значит, и подход к лечению НЛФ также должен различаться. Причиной НЛФ может быть гиперсекреция ЛГ, гипосекреция ФСГ, гипоэстрогения, гиперандрогения. Нужно помнить, что НЛФ может быть связана и с поражением рецепторного аппарата эндометрия, при котором он не воспринимает тот нормальный уровень гормонов, которые продуцируют яичники. НЛФ формируется и у женщин, у которых есть хронический эндометрит, сопровождающийся высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Наиболее частой причиной формирования НЛФ у женщин с привычной потерей беременности являются гипосекреция ФСГ и гипоэстрогения на этапе выбора доминантного фолликула. В результате этого происходит неполноценное развитие фолликула. Беременность может наступить, но вследствие незначительного количества гранулезных клеток образуется неполноценное желтое тело и снижается продукция прогестерона. У женщины с такими нарушениями отмечается высокий уровень ЛГ, низкий уровень ФСГ, гипоэстрогения на этапе выбора доминантного фолликула и формируется либо невынашивание беременности, либо бесплодие эндокринного генеза. Подходы к терапии при этом состоянии будут совершенно отличаться от таковых при поражении рецепторного аппарата эндометрия. При НЛФ, обусловленной поражением рецепторного аппарата эндометрия, по данным УЗИ, выявляется тонкий эндометрий, его слоистость отсутствует, определяется изменение маточного кровотока. При этом уровень гормонов в крови находится в пределах нормы. НЛФ определяется по данным тестов функциональной диагностики. Такие исследования необходимы для того, чтобы окончательно подтвердить или опровергнуть наличие у пациентки поражения рецепторного аппарата эндометрия. Причиной формирования НЛФ может быть также избыток андрогенов. Нормальное количество андрогенов также играет очень важную роль в развитии фолликула, так как является субстратом для ФСГ – индуцированной ароматизации в эстрогены. При высоком уровне андрогенов процессы их ароматизации в эстрогены нарушаются, и в таком случае в сыворотке крови пациенток отмечается повышение уровня эстрона, а не эстрадиола. Высокий уровень эстрона ингибирует ФСГ и запускает тот же процесс, который имеет место при гипоэстрогении. Вопрос диагностики состояния эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности заслуживает пристального внимания. При поражении эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности при проведении диагностики выделяются следующие три основных варианта в зависимости от его структуры и характера кровотока в сосудах матки. Первый тип имеется у 45% обследованных пациенток и характеризуется нормальной толщиной эндометрия при сниженных показателях гемодинамики в сосудах матки. В данном варианте нет серьезных гормональных нарушений у женщины, и секреторная трансформация эндометрия происходит нормально. Часто у таких пациенток присутствуют иммунные нарушения, отмечаются высокий уровень провоспалительных цитокинов и нарушения кровотока. Им целесообразно проводить иммуномодулирующую терапию и назначать препараты,

способствующие восстановлению кровотока, например, дипиридамолом. Второй тип патологии эндометрия диагностируется у 30% женщин. По данным УЗИ у них выявляют выраженную гипоплазию эндометрия и нормальные показатели маточной гемодинамики. У таких пациенток имеет место гормонально обусловленная гипоплазия эндометрия, и им показана гормональная поддержка как до беременности, так и во время беременности, в частности, назначение препарата дидрогестерон, при необходимости в сочетании с эстрогенами, с целью предгравидарной подготовки. Третий вариант патологии встречается практически у каждой четвертой женщины с привычной потерей беременности, и по данным УЗИ характеризуется сочетанием гипоплазии эндометрия со сниженными показателями кровотока в базальных и спиральных артериях матки. Это наиболее сложная категория больных, которым нужно проводить очень длительную подготовку эндометрия к беременности и восстанавливать кровотоки, а также корректировать иммунные нарушения, которые очень часто сопровождают данный вариант патологии эндометрия. Женщинам этой группы показана терапия как гормональными, так и вазоактивными средствами. Назвать объективную причину прерывания беременности возможно лишь при наличии несовместимых с жизнью генетических нарушений у эмбриона, что бывает достаточно редко. Во всех остальных случаях причина привычного невынашивания только предполагается или вовсе остается неизвестной. В результате многочисленных научных исследований выявлено множество обстоятельств, способных нарушить нормальное течение беременности. Среди известных факторов привычного невынашивания беременности ведущее место занимают эндокринные и иммунологические, доля которых в сумме составляет около 75%.

В комплексной терапии пациенток с привычным невынашиванием беременности, обусловленной различными гормональными нарушениями, в настоящее время широко используются гестагены. В восьмидесятих годах XX столетия экспертами ВОЗ было высказано мнение о том, что использование прогестерона в акушерской практике допустимо только у тех женщин, у которых есть НЛФ. Сегодня об эффектах половых стероидов и механизмах их действия ученым известно гораздо больше. Так, профессор Schindler A.E. [5] приводит данные о биологической активности препаратов гестагенов. Доказано, что прогестероны и дидрогестерон не обладают андрогенной активностью, поэтому они могут применяться в акушерской практике как на этапе подготовки к беременности, так и при беременности. При этом известно, что эндогенный прогестерон имеет сродство к рецепторам глюко- и минералокортикоидов, в то время как дидрогестерон практически лишен такой активности. С этим, по-видимому, связан меньший седативный и снотворный эффект дидрогестерона по сравнению с прогестеронами. По данным Pelinescu–Onciul D., дидрогестерон является одним из немногих синтезированных гестагенов, лишенных андрогенной активности, что еще более расширяет возможности его использования в акушерско-гинекологической практике [3]. Сегодня можно сказать, что дидрогестерон – лучший высокоселективный гестаген (синтезированный прогестерон растительного происхождения, молекула которого при облучении УФ-лучами приобретает изогнутую структуру), который способствует секреторной трансформации эндометрия, не обладает ан-

дрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен и не воздействует на систему гипоталамус – гипофиз – яичник, систему гемостаза. Последнее обстоятельство очень важно для пациенток с привычным невынашиванием, потому что практически у 30% женщин наблюдаются тромбофилические осложнения. Для любой НЛФ эндокринного генеза и НЛФ, обусловленной избытком провоспалительных цитокинов и активацией иммунокомпетентных клеток, характерен единый механизм прерывания беременности: активация иммунных клеток, запуск нарушений коагуляции на локальном уровне, и в конечном итоге происходит отторжение эмбриона. Если беременность все же сохраняется, в дальнейшем может развиться плацентарная дисфункция и сопровождающие ее акушерские осложнения: задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты, развитие преэклампсии во второй половине беременности. Устранить описанные нарушения на этапе существующей беременности практически невозможно, поэтому женщины с привычным невынашиванием беременности обязательно должны быть обследованы до наступления следующей беременности. Нужно установить генез НЛФ, определить толщину эндометрия и состояние кровотока, уровень прогестерона в крови. Мероприятиями подготовки этих женщин к беременности являются следующие этапы. Если НЛФ является гормонально обусловленной (гипоэстрогения на этапе выбора доминантного фолликула) целесообразно проводить циклическую гормональную терапию (2-3 цикла), особенно у женщин с тонким эндометрием. Для этого рекомендуется назначение с первого дня цикла препарата Дюфастон в дозе 10 мг, а с 14 по 25 день цикла, при необходимости, в сочетании с эстрогенами, с целью предгравидарной подготовки. Если на фоне такой терапии нормализуются процессы овуляции и формируется нормальная толщина эндометрия, возможно планирование беременности. Если же этого не происходит, проводят стимуляцию овуляции. Женщинам, у которых содержание эстрогенов находится в пределах нормы, но имеется сопутствующая патология, такая как эндометриоз, аномалии развития матки, внутриматочные синехии, хронический эндометрит, наряду с терапией данных заболеваний рекомендуется прием 10 мг дидрогестерона во вторую фазу цикла в течение 2 – 3 циклов подряд с целью лечения НМЦ. При поражении рецепторного аппарата эндометрия можно применить циклическую гормональную терапию в сочетании с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, дипиридамолом) на фоне назначения вспомогательных методов лечения, таких как физиотерапия, игло-рефлексотерапия, метаболическая терапия. Этот подход позволяет усилить маточный кровоток и немного повысить восприимчивость рецепторного аппарата эндометрия. При поражении рецепторного аппарата эндометрия показано назначение небольших доз хорионического гонадотропина (ХГ) 750-1500 Ед 1 раз в неделю, который увеличивает рецептивность эндометрия и обеспечивает более полноценное течение беременности. За счет своей молекулярной изогнутой структуры, дидрогестерон не влияет на терморегулирующий центр в гипоталамусе, что позволяет осуществлять контроль над проводимым лечением по графику базальной температуры. Избегая полипрагмазии, недопустимой в первом триместре беременности, за счет монотерапии дидрогестероном можно нивелировать не только эндокринные факторы, но и имму-

нологические нарушения, препятствующие нормальному течению беременности. При этом надо отметить, что доза препарата в случае угрозы прерывания беременности 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 ч до исчезновения симптомов, а при привычном невынашивании - по 1 таблетке (10 мг) в сутки до 20-й недели беременности, и лечение необходимо начинать до зачатия [1, 6].

Решение о назначении гестагена принимается врачом, который проводит подготовку к беременности строго индивидуально для каждой женщины. Среди всех препаратов гестагенов наиболее часто отдается предпочтение именно применению Дюфастона, как высокоселективному эффективному препарату, и особенно у тех пациенток, у которых неэффективны препараты прогестерона, вводимые вагинально. Это женщины с угрозой прерывания беременности и кровотечением из половых путей, отслойкой хориона и ретрохориальной гематомой по данным УЗИ, женщины с выраженным дисбиозом влагалища и др. Назначение прогестерона не показано также женщинам с сенсбилизацией к эндогенному прогестерону. Безусловно, наилучшим подтверждением эффективности и высокого профиля безопасности препарата Дюфастон является многолетний положительный мировой опыт его применения. Сегодня этот препарат зарегистрирован и успешно используется в более чем 106 странах мира. Дидрогестерон является препаратом с доказанной эффективностью для лечения привычного невынашивания беременности, т.к. способен воздействовать на два вида наиболее частых нарушений, приводящих к привычному невынашиванию беременности. По фармакологическому действию схож с эндогенным прогестероном, поскольку быстро связывается с рецепторами прогестерона, и к его преимуществам можно отнести: высокую скорость действия, предсказуемую биодоступность, возможность перорального приема, избирательный прогестагенный эффект, отсутствие андрогенного и эстрогенного эффектов, отсутствие седативного и снотворного действия. Для клинициста особенно важны прогнозируемый эффект, а также изученный безопасности по отношению к организму матери и плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клинические протоколы / В.М. Сидельникова. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
- 2 Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 351 с.
- 3 Pelinescu–Onciul, D. Using dydrogesterone in subchorionic hematomas treatment [Text] / D. Pelinescu–Onciul //

Gynecological Endocrinology. – 2007. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 77–83

4 Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, et al. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dydrogesterone // Am J Reprod Immunol. - 2007 Jul. – Vol. 58(1). – P. 31–8. X-2, X-3. [PubMed]

5 Schindler, A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium [Text] / A.E. Schindler // Maturitas. – 2009. – Vol. 65, Suppl. 1. – S. 3–11

6 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства, утверждена Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16.01.2014 г. № 24

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

И.Л. ҚОПОБАЕВА

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ.

ЖҮКТІЛІКТІ АЯҒЫНА ДЕЙІН ДАҒДЫЛЫ КӨТЕРМЕУ

Мақалада жүктілікті аяғына дейін дағдылы түрде көтермеу проблемасы талданады. Мұндай патологияның қалыптасуының мүмкінді механизмдері келтірілген. Жүктілікті аяғына дейін дағдылы көтермеуге екеп соғатын этиологиялық факторлардың ішінде генетикалық, әлеуметтік-биологиялық, эндокринді, анатомиялық, иммунды, инфекциялық, тромбофиликалық факторлар атап өтілген. Диагностика туралы заманауи мәліметтер, анықталған бұзушылықтарды түзеудің мүмкінді жолдары қаралған. Жүктілікті аяғына дейін дағдылы көтермеуді емдеу әдістерінің оңтайландырылуы циклдық гормональды терапияны көздейді, онда антиагреганттарды, иммунологиялық жолдарды, ем алудың қосымша әдістерін, дәлдеп келгенде физиотерапия, ине салып емдеу, метаболиялық терапияны үйлестіру көзделген.

Негізгі сөздер: жүктілікті аяғына дейін дағдылы түрде көтермеу, этиологиялық факторлар, диагностика, гормональды терапия.

SUMMARY

I.L. KOPOBAYEVA

Karaganda State Medical University, Karaganda c.

RECURRENT MISCARRIAGE

The problem of recurrent miscarriage is analyzed in the article. The possible mechanisms of this pathology are given. Genetic, social, biological, endocrine, anatomical, immune, infectious, and thrombophilic factors are marked among etiological factors leading to recurrent miscarriage. Current data on diagnostics, possible ways of correction of revealed abnormalities are viewed. Optimization of treatment of recurrent miscarriage includes cyclic hormone therapy in combination with antiplatelet agents, immunological approaches, support therapies such as physiotherapy, acupuncture, and metabolic therapy.

Key words: recurrent miscarriage, etiological factors, diagnostics, hormone therapy.

Для ссылки: Копобаева И.Л. Привычное невынашивание беременности // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No 8 (158). – P. 57-60

Статья поступила в редакцию 11.08.2015 г.

Статья принята в печать 25.08.2015 г.