

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Салохова Д.К., Атаходжаева Ф.А.

RIVOJLANMAY QOLGAN HOMILADORLIK: XAVF OMILLARINI BAHOLASH VA PROGNOZLASH

Saloxova D.Q., Ataxodjayeva F.A.

UNDEVELOPED PREGNANCY: AN ASSESSMENT OF RISK FACTORS AND PROGNOSIS

Salokhova D.K., Atakhodzhaeva F.A.

Ташкентская медицинская академия

Maqolada rivojlanmay qolgan homiladorlik to'g'risida mahalliy va xorijiy manbalar keltirilgan. Rivojlanmay qolgan homiladorlikka olib keluvchi omillar (hayot tarzi, infeksiya, giperprolaktinemiya, adrenogenital sindrom). Rivojlanmay qolgan homiladorlik yuzaga kelishida immun va endokrin sistema roli ko'rsatib berilgan. Qayta rejalashtirilgan homiladorlikni uzaytirish va homiladorlik oldi tayyorgarlik prinsiplari va prognostik kriteriyalar ajratib ko'rsatilgan.

Kalit so'zlar: rivojlanmay qolgan homiladorlik, xavf omillari, immun sistema, endokrin sistema.

The article gives the review of native and foreign literature on the problem of non-developing pregnancy. There have been singled out the main factors which lead to the development of non-developing pregnancy (life style, infections, hyperprolactinemia, adrenogenital syndromes). The role of immune and endocrine systems in the formation of non-developing pregnancy has been described. The prognostic criteria have been singled out, the principles of pre-conceptional preparation and prolongation of pregnancy during the repeated pregnancy planning have been described.

Key words: non-developing pregnancy, risk factors, immune system, endocrine system.

Невынашивание беременности – проблема, значение которой со временем не только не уменьшается, но, пожалуй, возрастает. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion), т. е. гибель эмбриона или плода в раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки – неразвивающаяся беременность (НБ).

В МКБ-10 (1995) введена специальная рубрика «Беременность с абортным исходом», где выделены формулировка и код отдельных форм ранней патологии беременности. Согласно данной классификации, погибшее плодное яйцо, анэмбриония (син.: blighted ovum, anembryonic pregnancy, «empty sac») представляет собой пустой зародышевый мешок вследствие аплазии или ранней резорбции эмбриобласта. Несостоявшийся выкидыш (missed abortion) – ранняя внутриутробная гибель и задержка плода в полости матки. В научной отечественной литературе в качестве синонимов данных терминов используются понятия «неразвивающаяся», или «замершая беременность».

Удельный вес данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высок и составляет 10-20% [4]. Н. Oldham и А. Mac-Clintok впервые для описания внутриутробной гибели плода без его элиминации из полости матки в сроке беременности более 6-7 месяцев в 1847 году применили термин «missed labour». В 1872 году был предложен другой термин «missed abortion», до настоящего времени используемый акушерами-гинекологами для обозначения аналогичной ситуации, при которой гестационный срок менее 6-7 недель [1].

Внутриутробная задержка погибшего плода или эмбриона является основной причиной возникновения синдрома мертвого плода. Это патологическое состояние, характеризующееся угнетением сократительной деятельности матки и гемостазиологиче-

скими нарушениями в организме матери [12,14-21]. Как правило, в I триместре в 75% случаев сначала происходит гибель эмбриона, а только потом могут наблюдаться явления угрозы прерывания беременности или выкидыш. Причины замершей беременности многочисленны и нередко комплексны. В повседневной практике часто бывает трудно установить конкретный фактор, приведший к данной патологии, так как этому мешает мацерация тканей после смерти плода, что затрудняет их генетическое и морфологическое исследование [8].

Хромосомные аномалии у партнеров, пожалуй, единственная, не вызывающая сомнений причина НБ. Гибель эмбриона может быть обусловлена патологическим развитием зиготы, эмбриона, плода или структурными нарушениями в генетической программе развития плаценты [1,19,20].

Особая роль в этиологии НБ принадлежит хромосомным aberrациям [3-7]. Основное число эмбрионов с aberrантным кариотипом гибнет в первые недели беременности. Так, в первые 6-7 недель беременности аномальный кариотип имеют 60-75% абортусов, в 12-17 недель – 20-25%, 17-28 недель – только 2-7%. Среди хромосомных aberrаций у абортусов 45-55% составляют аутомсомные трисомии, 20-30% – моносомия 45XO, 15-20% – триплоидия, 5% – тетраплоидия. Аутомсомная трисомия ответственна более чем за половину патологических кариотипов. При этом, как правило, эмбрион отсутствует или имеет множественные пороки развития; хорионическая полость пустая и маленькая [2,3]. Большинство аутомсомных трисомий – результат отсутствия расхождения хромосом во время первого митотического деления овоцита, причем частота этого явления возрастает с возрастом матери.

Следует отметить, что возраст матери не имеет решающего значения для других хромосомных аномалий, являющихся причиной остановки разви-

тия беременности. В 20-25% наблюдений с патологией кариотипа имеет место моносомия. Моносомия X вызывает аплазию эмбриона, от которого нередко сохраняется лишь остаток пуповинного тяжа или же сохранившийся эмбрион находится в состоянии выраженной водянки [3,16]. Хромосомная патология человека зависит не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора. С возрастом отбор ослабевает, поэтому аномалии развития встречаются чаще [3,16]. В эндометрии увеличивается процент классических ЕК (CD16+). В децидуальной ткани также увеличивается содержание активированных цитотоксических ЕК (CD57+), продуцирующих эмбриотоксические цитокины, и уменьшается количество клеток, продуцирующих трансформирующий фактор роста b2 (ТФРb2), оказывающий иммуносупрессивное действие.

Предполагают, что изменения в субпопуляции клеток CD56+ являются одним из основных механизмов выкидыша с нормальным генотипом. Эндометрий женщин, которые не имели повторных выкидышей, продуцирует Th2 (цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6), тогда как цитокины, продуцируемые Th1 (типа ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФNg), преобладают в эндометрии женщин, страдающих привычным невынашиванием неясной этиологии. Приблизительно у 25% женщин с необъяснимым привычным выкидышем обнаружено усиление иммунного и воспалительного ответов на трофобластические антигены и преимущественная секреция эмбриотоксических цитокинов Th1.

С. Но и соавт. показали, что провоспалительные цитокины (ИФН- γ и ФНО- α) стимулируют апоптоз ворсинчатого цитотрофобласта. ИЛ-2 может повреждать трофобласт, способствуя превращению ЕК в лимфокинактивированные киллеры (ЛАК). ИФН- γ активирует макрофаги к продукции ФНО- α и ИЛ-12, которые в свою очередь стимулируют ЕК. Синтезированный макрофагами ИЛ-1 активирует Т-клетки, что способствует дальнейшей продукции цитокинов (цитокиновый каскад) моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками. Активированные макрофаги могут продуцировать NO, токсичный для трофобласта. Однако остается неясным, действительно ли ЕК или макрофаги оказывают цитотоксическое действие на клетки трофобласта. Мишенями для макрофагов и ЕК являются скорее клетки эндотелия, чем трофобласт. Высокие уровни ИЛ-1, ИФН- γ и ФНО- α активируют свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион.

Цитокиновый каскад может быть запущен не только инфекционным агентом, но и эндогенными причинами (гипоксия, гормоны и др.). В числе причин замершей беременности следует выделить эндокринные факторы – нарушение образования и гипofункцию желтого тела, связанную с дефицитом прогестерона и слабой децидуализации стромы эндометрия. Недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта нередко сочетается с хромосомными аномалиями, что является следствием дефекта ответственного за этот процесс гена либо нару-

шения общей генетической программы развития эмбриона и плаценты [1].

Не при всех эндокринных заболеваниях наблюдается внутриутробная гибель эмбриона (плода). Гиперандрогения (синдром Штейна – Левенталя, адреногенитальный синдром), гипо- и гиперфункция щитовидной железы способствуют недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, что требует проведения специфической гормональной коррекции. Нередко гибель эмбриона (плода) возникает при наличии сахарного диабета у матери, что диктует необходимость подготовки к планируемой беременности.

Другие факторы, приводящие к внутриутробной гибели эмбриона (плода). Лишь 10% случаев раннего прерывания беременности связаны с заболеваниями матери, например с острой инфекцией. Чаще хронические инфекционные заболевания матери не ведут к внутриутробной гибели плода, но вызывают фетопатии, способствующие внутриутробной смерти под влиянием других факторов. Весьма наглядным в этом плане примером являются пороки сердца.

По данным Н.М. Подзолковой и соавт., у 52,5% пациенток с неразвивающейся беременностью, согласно результатам ПЦР, выявлена смешанная вирусно-бактериальная флора, у 20% мела место моноинфекция, в остальных случаях – микст-инфекции. При анэмбрионии обнаружено сочетание вируса с мико- и уреоплазмами (42,8%), гонококками (33,3%), хламидиями (23,8%). Герпесвирусная инфекция встречается чаще, цитомегаловирусная – соответственно в 28 и 10,5% случаев. Обнаружены мико- и уреоплазмы (36,6%), хламидии (33,3%), гонококки (17,5%), трихомонады (7%). Хламидийная инфекция определялась у 51,6-57,1% пациенток с невынашиванием беременности [10].

По данным Е.Н. Зарубиной, Е.Н. Фомичевой [5], частота хламидиоза у женщин с привычным невынашиванием была в 2-3 раза выше, чем в общей популяции.

К. Ault и соавт. сообщают о действии хламидий через воспалительные цитокины. У 62,5% беременных с привычным невынашиванием и НБ в анамнезе обнаружены специфические анти-ЦМВ – иммуноглобулины класса IgM. Особенностью этой инфекции является то, что антитела не предотвращают реактивацию так же, как и при ЦМВИ. У пациенток с прерыванием по типу неразвивающейся беременности хронический эндометрит обусловлен персистенцией вирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус и др.).

Не менее интересна этиологическая связь невынашивания беременности с хронической формой Коксаки-вирусной инфекции. Основным звеном патогенеза этой инфекции считают тканевую гипоксию, показана связь энтеровирусов с развитием аутоиммунных заболеваний с гемостазиологическими изменениями: циркулирующие иммунные комплексы, присутствующие в кровотоке длительное время,

вызывают изменения в сосудах, в том числе в плаценте [16].

Среди факторов, приводящих к перинатальной патологии и антенатальной гибели плода, возросла роль эндокринной патологии, в том числе гиперандрогении различного генеза [6,9,11,16,18]. Этиологическим фактором развития заболевания является генетически обусловленная, связанная с системой HLA, неполноценность ферментных систем в коре надпочечников и/или яичников, либо их одновременное нарушение, обусловленное единством эмбрионального происхождения (из единого зачатка целомического мезотелия). В результате наблюдается снижение уровня нормальных продуктов стероидогенеза и увеличение продукции андрогенов.

Формы гиперандрогении с преимущественным поражением надпочечников, яичников или обоих органов по существу представляют собой проявление клинического полиморфизма единой патологии, зависящей от длительности и глубины патологического процесса и имеющей одну первопричину – нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма [16].

Одной из особенностей клинического проявления гиперандрогении является наличие так называемых «стертых форм». Такая неклассическая ее форма присутствует почти у одного процента общей популяции [16]. Клинические проявления в этом случае отсутствуют или крайне незначительны. Частота патологии беременности при гиперандрогении составляет от 21 до 48% [9,12,16]. По некоторым данным, среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников [15]. В 21-32% случаев невынашивание беременности обусловлено гиперандрогенией. Из них гиперандрогения надпочечникового происхождения встречается у 30%, яичникового генеза – у 12,1%, смешанного генеза – у 57,9% женщин с НБ. По данным А.Т. Раисовой, В.Г. Орловой [12], среди женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдаются ранние самопроизвольные выкидыши, в 10 раз – НБ. Повышение уровня андрогенов приводит, с одной стороны, к гибели зародыша непосредственно, а с другой, – к плацентарной недостаточности [15,17].

Диагноз неразвивающейся беременности ставится на основании данных ультразвукового сканирования при отсутствии сердцебиения плода. При ультразвуковом исследовании устанавливается несколько вариантов НБ [1,19].

Другая эхографическая картина неразвивающейся беременности – «замерший плод», при котором визуализируется плодное яйцо, эмбрион обычной формы и размеров. Без пребывания погибшего эмбриона в матке визуализация эмбриона невозможна, признаки его жизнедеятельности отсутствуют. Размеры матки отстают от срока беременности, структура плодного яйца резко изменена: отмечается деформация, нечеткие контуры и форма плод-

ного яйца, наличие множественных перетяжек и отдельных разрозненных экзоструктур.

При ультразвуковом исследовании можно выявить особую форму неразвивающейся беременности – многоплодие в ранние сроки. Нередко у таких женщин отмечается резорбция одного из эмбрионов при нормальном развитии другого. Чаще регресс плодного яйца происходит по типу анэмбрионии, реже – по типу внутриутробной гибели одного из плодов (при дихориальной двойне).

Таким образом, нужно обратить внимание на то, что с каждым годом число женщин с неразвивающейся беременностью увеличивается, а также возрастает количество факторов риска, приводящих к неразвивающейся беременности.

Литература

1. Баранов И.И., Серов В.Н. Климактоплан в терапии климактерического синдрома // Рус. мед. журн. – 2005. – №13 (1). – С. 11-14.
2. Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Клиническая фармакология гипогликемизирующих препаратов. – Самара, 2007. – 70 с.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. – СПб, 1999.
4. Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н. Неразвивающаяся беременность: Учеб.-метод. пособие; Под ред. О.В. Макарова. – М.: РГМУ, 2002. – С. 5-10.
5. Зарубина Е.Н., Фомичева Е.Н. Влияние урогенитального хламидиоза на течение и исход беременности и родов: Новое в урологии, андрологии, дерматовенерологии: наука и практика: Тез. докл. симп. – Москва; Саратов: СГМУ, 1996. – С. 11-12.
6. Комаров Е.К. Формы надпочечниковой гиперандрогении и значение корригирующей терапии в восстановлении нарушений репродуктивной функции у женщин // Вестн. акуш.-гин. – 1997. – №3. – С. 106-108.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия: Справочник. – М.: Эксмо, 2009. – 470 с.
8. Кулаков В.И., Серов В.Н., Шарапова О.В., Кира Е.Ф. Этические и правовые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России // Акуш. и гин. – 2005. – №5. – С. 3-8.
9. Лебедев А.С., Якунина Л.В. Истмико-цервикальная недостаточность у женщин с гиперандрогенией // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: Материалы 2-го съезда Рос. ассоц. врачей акуш. и гин. – М.: Академия, 1997. – С. 69-70.
10. Мещерякова А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности I триместра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2000. – 19 с.
11. Мурашко Л.Е., Бадоева Ф.С. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности // Акуш. и гин. – 1996. – №4. – С. 43-45.
12. Раисова А.Т., Орлова В.Г. Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности. Профилактика, диагностика и лечение женщин с невынашиванием беременности и оказание помощи их детям: Сб. науч. тр.; Под ред. В.М. Сидельниковой. – М., 1990. – С. 35-39.
13. Руководство по эндокринной гинекологии; Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – С. 97-98.
14. Салов И.А., Маринушкин Д.И. Гемостазиологические нарушения при неразвивающейся беременности // Пробл. беременности. – 2000. – №1. – С. 2126.
15. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. – М.: МИА, 1997. – 435 с.
16. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование предгравидарной терапии женщин // Акуш. и гин. – 2001. – №3. – С. 19-23.

17. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты в клинике невынашивания // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №19. – С. 817-819.

18. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М., 2002.

19. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: РАМН, 2003. – 400 с.

20. Agarwal S.K., Buyalos R.P. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin - induced versus spontaneous ovulation // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10, №2. – P. 328-330.

21. Barth J.H. Investigations in the assessment and management of patients with hirsutism // Curr. Opin. Obstet. Gynec. – 1997. – Vol. 9, №3. – P. 187-189.

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Салохова Д.К., Атаходжаева Ф.А.

Представлен обзор отечественных и зарубежных источников по проблеме неразвивающейся беременности. Выделены ведущие факторы, приводящие к развитию неразвивающейся беременности (образ жизни, инфекции, гиперпролактинемия, аденогени- тальный синдромы). Описана роль иммунной и эндокринной системы в формировании неразвивающейся беременности. Выделены прогностические критерии, описаны принципы предгравидарной подготовки и пролонгирования беременности при повторном ее планировании.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, факторы риска, иммунная система, эндокринная система.

