

УДК 618.2

Мультифакторность генеза неразвивающейся беременности - проблема решения нарушений репродуктивного потенциала женщин

¹Сансызбаева Р.Ж., ^{1,2}Нурғалиева Л.И., ²Зунунова Г.Д.,
²Алиева К.Т., ²Септенова К.М., ²Мустафина М.Е., ²Макулова А.Е.

¹Казахстанско-Российский медицинский университет,
²Акционерное общество «Казахский Национальный медицинский университет», г. Алматы,
Казахстан

Резюме

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, инфекционный фактор, хромосомные аномалии, недостаточность лютеиновой фазы

Лидирующее положение в этиологии неразвивающейся беременности занимают хромосомные аномалии у абортусов. Частота встречаемости данной патологии достигает 60–70 %. Особое внимание уделено иммунологическим и гормональным механизмам прерывания беременности, в частности недостаточности эффектов прогестерона, приводящие к нарушению выработки в эндометрии лимфоцитами матери прогестерон индуцированного блокирующего фактора, являющегося мощным локальным иммуносупрессором, обеспечивающим эмбриопротективный эффект.

Обоснована актуальность дальнейшего изучения проблемы реабилитации репродуктивной системы у женщин с неразвивающейся беременностью и определены задачи лечащего врача в прегравидарный период.

Частота неразвивающейся беременности во всех странах мира стала увеличиваться, не смотря на инновационные диагностические и лечебные методы [1,2]. Особое внимание надо обратить на генез неразвивающейся беременности. Так с мультифакторных позиций они многочисленны: иммунологические, эндокринологические, цитогенетические, морфофункциональные, инфекционные и т. д. [3,4,5].

Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования данной проблемы, по-прежнему частота невыясненных причин неразвивающейся беременности остается высокой (25–57 %) [6]. По данным других авторов частота еще выше и составляет 45–88,6% случаев [7,8].

Одним из ведущих этиологических факторов является генетический фактор и на долю хромосомных аномалий эмбриона приходится от 18 до 70% по данным разных авторов [9,10] и, особенно, считают при остановке развития беременности на ранних сроках.

Вопрос о причинах хромосомных нарушений остаётся дискуссионным. Так в проделанной работе при Самарском государственном медицинском университете [11] структура неразвивающейся беременности по данным исследования выглядит следующим образом: 317 (96,6%) из 328 случаев остановки развития эмбриона произошла в I триместре, 11 (3,4%) — во II триместре.

При цитогенетическом анализе ворсин хориона и плаценты эмбрионов, остановившихся в развитии,

было установлено, что 54 (61,4%) из 88 содержали патологический набор хромосом: 34 (63%) — в I триместре, 20 (37%) — во II триместре.

Случаи остановки развития эмбриона происходила во время второй и последующих беременностей в 2,7 раза чаще, чем во время первой беременности.

Роль инфекции как этиологического фактора неразвивающейся беременности также исследуется в современной литературе. Большинство исследователей считают, что инфекция — одна из наиболее значимых причин невынашивания как спорадического, так и привычного [13].

Мнение большинства исследователей подтверждает, что эмбриональные клетки с их высоким уровнем метаболизма и энергетики являются идеальной средой для пролиферации бактерий, и особенно вирусов [14].

Подтверждением проявления маточной инфекции по данным гистологического исследования являются следующие данные: разлитой гнойный децидуит (50%), лимфоидная инфильтрация (20%), наблюдение в эпителии гравидарных желез в виде клеток Ариас — Стелла [15].

Многие вирусные инфекции как острого, так и латентного течения способны вызвать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие поражения эндотелия сосудов (вирус простого герпеса, аденовирус), развитие вторичного антифосфолипидного синдрома и/или иммунологических нарушений [15,16].

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).

Основной причиной хронизации воспалительного процесса является неадекватность проводимого антибактериального лечения как в виде полипрагмазии, так и ввиду изменившейся в последние годы этиологической структуры инфекционной заболеваемости.

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.

Микробиологические и морфологические исследования эндометрия выявили наличие хронического эндометрита и персистенции условно-патогенных бактерий у 67,7% женщин с инфекционным генезом

неразвивающейся беременности и при этом условно-патогенные микроорганизмы выявлены у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации — у 70% [1,7,14].

Инфекционные заболевания беременных оказывают неблагоприятное влияние на плод или в результате непосредственного воздействия на него возбудителя, вызывая первичную фетопатию, или вследствие поражения плаценты, индуцируя плацентарную недостаточность и вторичную фетопатию [3, 8, 13]. А вирусные заболевания чаще приводили к анэмбрионии.

Бактериально-вирусная контаминация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплимента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент. Так по данным А.В. Мещеряковой (2000), в генезе неразвивающейся беременности в 67 % наблюдений определенная роль принадлежит нарушениям локального иммунитета. При этом характерно снижение содержания Т-супрессоров, В-лимфоцитов и естественных киллеров [17].

Изменение локального иммунитета на фоне хронического эндометрита отмечает Н.К. Тетрашвили (2000). По его данным уровень противоспалительных цитокинов ФНО, ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 превышал уровень регуляторных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [18].

При патоморфологическом исследовании выявляются признаки хронического воспалительного процесса [19,20].

Признавая полиэтиологичность неразвивающейся беременности, следует отметить, что одной из основных причин этой патологии (85 %) являются эндокринные нарушения [21].

Эстрогенный дефицит яичников и гиперандрогения приводят к нарушению фолликулогенеза, формированию аномальных гамет и соответственно к неразвивающейся беременности. По данным ряда авторов среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре, основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников [15,21]. 21–32% невынашивания беременности обусловлены гиперандрогенией. Из них гиперандрогения надпочечникового происхождения у 30 %, яичникового генеза у 12,1 % и смешанного генеза у 57,9 % женщин с неразвивающейся беременностью. По данным А.Т. Раисовой среди женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдали ранние самопроизвольные выкидыши, в 10 раз — неразвивающаяся беременность [22].

Гипофункция яичников, а именно снижение продукции эстрадиола ведет к неполноценной продукции прогестерона, а это приводит к нарушению процесса имплантации, вследствие недостаточной секреторной и гистохимической перестройки эндометрия [23].

В последние годы появилось много работ, посвященных изучению роли аутоиммунных процессов, в частности, антифосфолипидного синдрома в патогенезе невынашивания беременности. Патогенное действие антифосфолипидного синдрома связано с патологической активацией внутрисосудистого свертывания крови, развитием повторных тромбозомболических состояний, тромбоцитопенией и увеличением цитотоксичности клеток и тканей [23,24,25].

Нередко причиной неразвивающейся беременности может явиться экстрагенитальная патология матери (болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет и др.), профессиональные условия, экологические факторы, а также вредные привычки [26].

Основные задачи, стоящие перед врачом при проведении реабилитационной терапии:

выделить патологические изменения, подлежащие восстановительному лечению вне беременности, разработать этапность и последовательность восстановительной терапии, установить сроки проведения контрольных исследований, наметить преемственность терапии вне и во время беременности [26,27,28,29].

Учитывая мультифакторность данной патологии, необходимо всестороннее обследование супружеской пары для выяснения причин гибели эмбриона, для выяснения состояния репродуктивной системы и для проведения реабилитационных мероприятий с целью подготовки к последующей беременности [26,30,31,32].

Обследование следует начинать с целенаправленного сбора анамнеза: наследственность, социальные условия жизни семьи, профессиональные вредности, вредные привычки, менструальная и детородная функция, сведения о супруге, так как повторные случаи неразвивающейся беременности, приводят к расстройствам менструальной функции, нарушениям гормональной регуляции, воспалительным заболеваниям половых органов, нарушениям структуры эндометрия, к дисбалансу иммунной системы [33].

Поэтому важнейшими задачами акушеров-гинекологов являются:

- проведение клинко-лабораторного обследования пациенток с использованием современных методов диагностики, включая цитогенетический анализ, исследование иммунного статуса (общего и локального) для выяснения этиологии и патогенеза неразвивающейся беременности;
- разработка и проведение эффективной комплексной терапии в прегравидарный период;
- наблюдение и профилактическое лечение в процессе наступившей беременности.

Литература

1. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособ. / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: РУДН, 2011, 301с.
2. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для врачей. — М.: МИА, — 2011. — 536 с.
3. Подзолкова Н.М. и др. Комплексное морфологическое изучение роли инфекционных процессов в этиологии неразвивающейся беременности / Н.М. Подзолкова // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума. — М. — 2003. — С. 171.
4. Мисник В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 151.
5. Ю.Э. Доброхотова и др. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Журнал акушерства «Женские болезни» ТОМ LV ВЫПУСК 1/2006. С. 91-94
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. — М.: Трида-Х, 2002 — 304 с
7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. — М.: МИА, 2007. — 224 с
8. McKinlay R.J., Gardner G.R.S. Chromosome abnormalities and genetic counseling. — N.Y.: Oxford University Press, 2004. — P. 25.
9. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности современный взгляд на проблему. Акуш. и гин. 2007; 5: 24–7.
10. Спиридонова Н.В. и др. «Взаимосвязь неразвивающейся беременности с хромосомной патологией плода». Казанский медицинский журнал, 2013 г., том 94, №5. С. 748 -751
11. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R. Pathology of the human placenta. N.-Y.: Springer. 2006.
12. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, И.В. Игнатко, Л.Д. Белоцерковцевой. — Клиническое руководство. — М., 2011. — 72 с.

14. Шляпников М.Е. Профилактика воспалительных осложнений у женщин с неразвивающейся беременностью в 1 триместре // Гинекология. — 2011. — Т. 13. — № 4. — С. 55–59
 15. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009.
 16. Турская Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2008. — 22 с.
 17. Мецеракова А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности I триместра: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 19 с.
 18. Тетруашвили Н.К. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов / Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г. Т. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 3. — С. 37–44.
 19. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / Мецеракова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. [и др.] // Акуш. и гин. — 2001. — № 3. — С. 22–24.
 20. Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2004. — 151 с. 9.
 21. Carp H.J. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion / Carp H.J., Torchinsky A., Fein A., Toder V. // Gynecol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15, N 6. — P. 472–483.
 22. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией / Раисова А.Т. // Акуш. и гин. — 1991. — № 6. — С. 28–31.
 23. Pflueger S.M.V. Cytogenetics of spontaneous abortions. The principles of clinical cytogenetics. — New Jersey: Humana Press, 2005. — P. 323–345.
 24. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss / Raziel A., Kornberg Y., Friedler S. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45, N 2. — P. 65–71.
 25. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбозов: руководство для врачей / под ред. А.Д. Макадаря, В.О. Бицадзе. — М.: Трида-Х, 2008. 152 с.
 26. Мисник В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 151.
 27. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. — М.: Трида-Х, 2002 — 304 с. Серова О.Ф. Предварительная подготовка женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
 28. Beer A.E. Reproductive medicine program Finch University of Health Science / Beer A.E., Kwak J. — Chicago: Medical School, 2000. — 96 p.
 29. Коробкова Е.С. Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: дис. ... канд. мед. наук. — Рязань, 2002. — 132 с. 10.
 30. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позицией доказательной медицины». / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPresens, 2014. 24 с.
 31. Дикке Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении // Акушерство, гинекология и репродуктология. 2012. Т. 6. №1. С. 34–38.
 32. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: Методическое руководство для врачей / Под ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. М.: Редакция журнала StatusPresens, 2013. 16с.
 33. Мелкозерова О.А. и др. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности // Тезис VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». М., 2014. С.59.
 34. Suzumori N., Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage // Curr. Med. Chem. 2010. Vol. 17 (29). P. 3431–3437. [PMID: 20712563].
- Түйіндеме
- Дамымаған жүктілік - репродуктивті потенциалының бұзылуының шешімі туралы мәселе
- ¹Сансызбаева Р.Ж., ^{1,2}Нургалиева Л.И., ²Л.Б., ²Зунунова Г.Д., ²Алиева К.Т., ²Септеннова К.М., ²Мустафина М.Е., ²Макулова А.Е.
- Қазақстан-Ресей Медициналық Университеті, «Ұлттық Медицина Университеті», Акционерлік Қоғамы, Алматы қаласы, Қазақстан
- Түйінді сөздер: дамымаған жүктілік, жұқпалы фактор, хромосомалық ауытқулар, лютеинді фазаның жеткіліксіздігі.
- Дамымаған жүктіліктің дамуының этиологиясында жетекші орынды түсік тастаудың хромосомалық ауытқулары иелейді. Бұл патологияның кездесу жиілігі 60-70% құрайды. Жүктілік үзілуінің иммунологиялық және гормоналды механизмінде күшті жергілікті им-муносупрессормен анықталатын, эмбриопротекторлық әсерді қамтамасыз ететін, жиі прогестерон әсерінің жеткіліксіздігімен, ана жатырының эндометриінде лимфоциттермен өндірілетін прогестерон ынталандырушы факторларды тежеудің бұзылуына ерекше көңіл бөлінеді.
- Прегравидарлық кезеңде емдеуші дәрігерлерге белгілінген тапсырмалармен және дамымаған жүктілікте репродуктивті жүйенің қалпына келтіру мәселелерін әрі қарай шешуді үйренудің актуалдық маңызы зор.
- Summary
- Multi-Factor Genesis Of Non-Developing Pregnancy - The Problem Of Disturbances Of Reproductive Potential Of Women
- ¹Sansyzbaeva R.Zh., ^{1,2}Nurgaliyeva L.I., ²L.B., ²Zununova G.D., ²Aliyeva K.T., ²Septenova K.M., ²Mustafina M.E., ²Makulova A.E.
- Kazakh-Russian Medical University, Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
- Key words: undeveloped pregnancy, infectious factor, chromosomal abnormalities, luteal phase insufficiency
- The leading establishment of the existing developing pregnancy takes up the chromosomal abnormality of the abortions. The frequency of occurrence of this pathology is 60-70%. Particular attention is paid to immunological and hormonal mechanisms of abortion, in particular, the insufficiency of the effects of progesteron-induced blocking factor, which is a powerful local immunosuppressor providing an embryoprotective effect.
- The urgency of the future treatment of women reproductive system with undeveloped pregnancy and the treatment of the doctor in the precognitive period are substantiated.