

©О.Г. Даниленко

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВАГІТНОСТІ ЩО НЕ РОЗВИВАЄТЬСЯ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України »

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВАГІТНОСТІ ЩО НЕ РОЗВИВАЄТЬСЯ. В статті представлені результати досліджень метою яких було з'ясування причин завмерлої вагітності в ранні терміни до 12 тижнів вагітності. Вагітність що не розвивається означає смерть ембріона в різних термінах вагітності, найчастіше в I триместрі, і є складовою частиною репродуктивних втрат із сталою частотою 10-20% від всіх бажаних вагітностей. Причинами завмерлої вагітності поліетіологічні, а частота даної патології має стабільно високий рівень, тому актуальність проблеми незаперечна, а шляхи вдосконалення діагностики, лікування та профілактики залишається темою подальших досліджень. Проведено обстеження, *post factum*, на наявність інфекційних агентів у обстежених жінок в групі з мимовільним викиднями та у пацієнок з вагітністю, що не розвивається. Також проведено дослідження отриманого абортного матеріалу на наявність збудників інфекції та цитогенетичне. За результатами проведених досліджень виявлено інфікування у 67,87% з мимовільними викиднями та у 58,3% випадках у жінок з вагітністю що не розвивається. Найбільший відсоток в обох групах становить вірусне інфікування, відповідно HSV1/2 42,85% та 35,3% та CMV 28,57% та 35,3%. При цитогенетичному дослідженні хоріону були виявлені генетичні зміни, найбільший відсоток яких склали хромосомні аберації і становили відповідно в групах 47,8% та 38,6%. Наступною значущою патологією є генний поліморфізм, що відповідно в групах становить 26,1% та 30,7%. При дослідженні рівня обсеєнення хоріону виявлена герпес-вірусна інфекція у 38,9% випадків з мимовільними викиднями і у 48,15% випадків з вагітністю, що не розвивається; CMV-інфекція виявлена відповідно у 33,3% і 40,74% випадків. Даний контингент хворих становить групу ризику, якій проказана прегравідарна підготовка з урахування всіх етіопатогенетичних аспектів – курс комплексної протизапальної терапії з урахуванням збудників, а також генетичний скринінг та генетичне консультування.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ. В статье представлены результаты исследований, целью которых было установить причины неразвивающейся беременности в ранних сроках до 12 недель. Неразвивающаяся беременность – это смерть эмбриона в различных сроках беременности, наиболее часто это происходит в первом триместре, является составной частью репродуктивных потерь с постоянной частотой от 10-20% от всех желанных беременностей. Причины неразвивающейся беременности полиэтиологичны, а частота данной патологии имеет стабильно высокий уровень, потому актуальность данной проблемы не подлежит сомнению, а пути усовершенствования диагностики, лечения и профилактики остаются темой дальнейших исследований. Проведены исследования, *post factum*, на наличие инфекционных агентов у женщин в группе с самопроизвольными выкидышами и неразвивающейся беременностью, а также был исследован полученный абортный материал на наличие возбудителей и проведено цитогенетическое исследование его. По результатам проведенных исследований выявлено инфицирование у 67,8% пациенток с самопроизвольными выкидышами и у 58,3% случаев с неразвивающейся беременностью. Самый высокий процент инфицирования в обеих группах составил вирусное инфицирование, что соответствовало в группах HSV1/2 42,85% и 35,3%, а также CMV- инфекция выявлена соответственно в 33,3% и 40,74% случаев. Данный контингент составляет группу риска, которой показана прегравидарная подготовка с учетом этиопатогенетических аспектов – курс комплексной противовоспалительной терапии с учетом возбудителя, а также генетический скрининг и генетическое консультирование.

PATHOGENETIC ASPECTS OF PREGNANCY THAT IS NOT DEVELOPING. This article presents the results of research whose purpose was to determine the causes of missed in the early stages of pregnancy before 12 weeks. Pregnancy which is not evolving means the death of the embryo at different stages of pregnancy, usually in the first trimester, and is a component of reproductive losses of a uniform rate of 10-20% of all pregnancies that are desired. Causes of missed pregnancies polyetiological, and the frequency of this pathology has a consistently high level, so undeniable urgency of the problem and ways to improve the diagnosis, treatment and prevention remains the subject of further research. The conducted *post factum* inspection of the presence of infectious agents in a group of women with miscarriage and nondeveloping pregnancy. Also studied the resulting of abortive material for infectious agents and cytogenetic. According to the results of the conducted studies found infection in 67.87% of spontaneous abortions and in 58.3% of cases in women with non developed pregnancy. The highest percentage in both groups is a viral infection, according HSV1 / 2 42.85% and 35.3% and CMV 28.57% and 35.3%. During the cytogenetic study of chorion were detected genetic changes, which made the highest percentage of chromosomal aberrations and amounted in group to 47.8% and 38.6%. Another significant pathology is a genetic polymorphism that according to groups representing 26.1% and 30.7%. In the study of contamination of chorion discovered herpes virus infection in 38.9% of cases of miscarriage and in 48.15% of cases of nondeveloping pregnancy; CMV- infection detected respectively in 33.3% and 40.74% of cases. This contingent of patients is at risk, which is pregravidary training would be recommended with regard to all aspects etiopathogenetical - complexes course of anti-inflammatory therapy considering to pathogens and genetic screening and genetic counseling.

Ключеві слова: вагітність що не розвивається, вірусно-бактеріальне навантаження, генетичний скринінг.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность - вирусно-бактериальная нагрузка, генетический скрининг

Key words: nondeveloping pregnancy, viral-bacterial load, genetic screening.

ВСТУП. Вагітність що не розвивається (синоніми завмерла вагітність, викидень, що не відбувся, missed abortion, анембріонія) означає смерть ембріона на

різних термінах вагітності, найчастіше в I триместрі, і є складовою частиною репродуктивних втрат із сталою частотою 10-20% від всіх бажаних вагітностей [1].

Результати багатьох досліджень [1,2,3], направлених на вивчення факторів ризику репродуктивних втрат на ранніх термінах вагітності, а також використання різних методів лікування в залежності від виявлених причин неоднозначні. Згідно даних ряду авторів [4] в різні терміни вагітності існують свої критичні періоди, для яких характерні різноманітні етіологічні фактори розвитку невиношування вагітності. Знання цих періодів дозволить запідозрити наявність відповідної патології [5].

На сьогодні визначені конкретні терміни при яких найчастіше завмирає вагітність це 3-4, 8-11 та 16-18 тиждень вагітності. Особливо критичний термін 8-й тиждень, коли закінчується закладка життєвоважливих органів та систем ембріону та відбуваються значні зміни в організмі матері [6].

До основних причин втрати вагітності відносять хромосомні аномалії, наявність персистуючої інфекції в геніталіях, гормональні порушення, спадкові або набуті тромбофілії, порушення балансу та синтезу цитокінів Th1, Th 2, вроджену патологію статевих органів [4].

Переривання вагітності до 5-6 тижнів найчастіше обумовлено генетичними та імунологічними порушеннями: аномаліями каріотипу ембріону, ступенем сумісності антигенів батьків за системою гістосумісності (HLA), індивідуальним підвищенням в організмі матері рівня натуральних кілерів (NK) та прозапальних цитокінів [5].

Переривання вагітності в 7-9 тижнів в основному пов'язане з гормональними порушеннями: недостатністю лютеїнової фази (НЛФ), гіперандрогенією, сенсibiliзацією до гормонів (появою антитіл до хоріонічного гонадотропіну, прогестерону). За даними В.М. Сидельникової [6] приблизно у 10% жінок з синдромом втрати плоду присутні антитіла до прогестерону. Отже, призначення їм прогестерону не сприяє збереженню вагітності, тому даній категорії жінок доцільніше призначати його аналоги.

При перериванні вагітності в 10-16 тижнів на передній план виступають різноманітні аутоімунні порушення такі як антифосфоліпідний синдром, а також тромбофілії, що включають спадкову тромбофілію, надлишок гомоцистеїну та ін. [6].

За переривання вагітності після 16 тижнів найчастіше відповідають такі патологічні процеси, як інфекція, істміко-цервікальна недостатність, тромбофілічні порушення, що призводять до плацентарної недостатності та ускладненням вагітності – передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти, затримці внутрішньоутробного розвитку плоду, пізньому гестозу та інші [5,6].

До 70% вагітностей що не розвивається до 8 тижнів обумовлені хромосомними відхиленнями у ембріону [7]. Генетичні аномалії плоду проявляють себе рано, бо не сумісні з подальшим розвитком. Генетичні «поломки» дістаються ембріону як від матері так і від батька або ж виникають від невдалої комбінації батьківських генів. Доведено, що причиною послідовних другої, третьої завмерлих вагітностей є генетичні зміни.

30% завмерлих вагітностей виникає на фоні персистуючої інфекції у матері. В групу ризику можна

віднести жінок, що страждають герпесною, хламідійною, цитомегаловірусною, токсоплазменною інфекціями та іншими [8,9].

Гормональні порушення є розповсюдженою причиною вагітності що не розвивається. Прогестеронова недостатність та гіперандрогенія, що виникає у 20% жінок під час вагітності відносять до можливих факторів, що спричиняють завмирання вагітності [9]. Також необхідно зазначити, що патологія щитоподібної залози її як гіпо- так і гіперфункція сприяє недостатній підготовці ендометрію до вагітності та неповноцінної імплантації плідного яйця.

Таким чином, причини завмерлої вагітності поліетіологічні, а частота даної патології має стабільно високий рівень, тому актуальність проблеми незаперечна, а шляхи вдосконалення діагностики, лікування та профілактики залишається темою подальших досліджень.

Метою даного дослідження є з'ясування причин завмерлої вагітності в ранні терміни до 12 тижнів вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено всього 414 жінок віком від 19 до 39 років з порушенням репродуктивної функції. Всі жінки розподілені на групи: I група жінки з загрозою переривання вагітності – 220; II група – мимовільні викидні – 21 жінка; III група – 84 жінки з завмерлою вагітністю; IV групу склали жінки з трубною вагітністю – 89 жінок.

206 жінок першої групи продовжили вагітність, у 8 (3,7%) жінок відбулись мимовільні викидні, у 6 (2,7%) жінок була діагностована завмерла вагітність, а жінки II, III та IV груп після завершення вагітності були дообстежені, а за результатами запропоноване лікування та вироблена тактика преконцепційної підготовки.

При ретельному дообстеженні були виявлені основні причини репродуктивних втрат: інфекційний фактор 142(68,3%), генетичний фактор 56 (26,9%), ендокринні фактори 38 (18,3%) (недостатність лютеїнової фази, захворювання щитоподібної залози), екстрагенітальні фактори та інші. Проте, необхідно зазначити, що в 154(74,1%) випадках було виявлено сукупність кількох чинників, що спричиняли репродуктивні втрати. Так наприклад, на фоні високого бактеріально-вірусного навантаження проявлялись ознаки прогестеронової недостатності 101 (71,13%).

Вірусно-бактеріальне навантаження визначалось за допомогою ПЦР типування, цитогенетичні дослідження хоріона проводились прискореними методами Е.Флорі та Баранова В.С. з сучасними модифікаціями. Як при вагітності, що не розвивається так і при мимовільному викидні хоріон отримували двома шляхами - вишкрябанням стінок порожнини матки з наступним взяттям хоріона так і при медикаментозному аборті, шляхом збирання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІХ ОБГОВОРЕННЯ. Проведені обстеження, *post factum*, на наявність інфекційних агентів в групі з мимовільним викиднями – 28 пацієнток було виявлено інфікування у 67,87%(19 жінок) і у пацієнтів з вагітністю, що не розвивається – 84 жінки відповідно склало 58,3%(49 жінок). Найбільший відсоток в обох групах становить вірусне інфікування, відповідно HSV1/2 42,85% та

35,3% та CMV 28,57% та 35,3% , що на даному етапі конкурує з генетичними змінами і є в більшості своїй причиною репродуктивних втрат.

Виявлена хламідійна та уреоплазмена інфекція як в першій та другій групах може свідчити про наявність запальних змін або хронічного метроендометрита, що в свою чергу призводить до мимовільного викидня або вагітності, що не розвивається. Необхідно зазначити, що з 112 обстежених жінок обох груп у 18,75%(21 пацієнтка) випадках спостерігалось поєднання вірусного навантаження з хламідійною або уреоплазменою інфекціями.

З метою виявлення генетичних змін проведено цитогенетичне дослідження хоріону та визначення його ступеню інфікування вірусами у 27 (32%) пацієнток з вагітністю, що не розвивалась та у 18(85,7%) з мимовільними викиднями. Генетичні зміни виявлені у 85,2%(23) у пацієнток з вагітністю, що не розвивається та у 72,2%(13) хворих з мимовільними викиднями.

Отримані дані при цитогенетичному дослідженні абортусів до 10 тижнів вагітності представлені в таблиці 1.

Найбільший відсоток генетичної патології в обох групах становить хромосомні аберації, зміни, що відбуваються в хромосомі під дією різних мутагенних факторів фізичних (іонізуюче випромінювання), хімічних або біологічних (віруси) відповідно становить 47,8% та 38,6%. За даними літератури [11] частота хромосомних аберацій може досягати і навіть перевищувати 70%.

Наступною патологією за кількістю виявлених змін є генний поліморфізм, відповідно в групах становить 26,1% та 30,7%. Причини таких змін лежать в площині так званих «точкових» мутацій тобто заміна окремих нуклеотидів в молекулі ДНК, що призводить до зміни властивостей гена. Деякі мутації є причиною генних хвороб і проявляються в дитинстві (муковіцидоз, гемофілія синдром Жільбера), інші не призводять до розвитку хвороб, проте є факторами, що в майбутньому можуть провокувати розвиток захворювань під впливом певних умов як зовнішнього середовища так і харчування, способу життя, впливу екологічних факторів. Такі зміни як нерозходження хромосом, подвійні трисомії та мутація Лейдена зустрічаються рідше.

Так наприклад, лейденська мутація гена V фактора згортання крові призводить до резистентності 5 фактора активованого протеїну С і як наслідок високий ризик тромбозів, системної ендотеліопатії, мікротромбозів, інфарктів плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу. Аутосомно-домінантне ус-

падкування, частота даної патології в популяції 2-7%, у вагітних з ДРТ 30-50%. В нашому випадку в групі з мимовільним викиднем була пацієнтка після ДРТ, а в групі жінок з вагітністю, що не розвивала два випадки як знахідка.

Таким чином, враховуючи виявлені генетичні зміни в абортних плодах, подружній парі обов'язково необхідно рекомендувати обстеження каріотипу.

Герпес-вірусна інфекція в хоріоні виявлена у 38,9% (7досліджень) з мимовільними викиднями і у 48,15% (13досліджень) з вагітністю, що не розвивається; CMV-інфекція виявлена відповідно у 33,3%(6 досліджень) і 40,74% (11 досліджень).

Таким чином, генетичні порушення виявлені в обох групах в переважній більшості відбуваються на тлі вірусно-бактеріального навантаження.

Виявлені зміни потребують комплексної прекоцепційної підготовки, що включає протизапальну терапію в післяабортному періоді, що включає активацію та корекцію імунної системи, антибактеріальну терапію та місцеву санацію, ензімотерапію, десенсибілізуючу, антикандидомікозну, вітамінотерапію, застосування НПЗП, а також відновлення нормальної екосистеми піхви. З метою покращення гемодинамічних процесів в малому тазу, регенерації ендометрію можливе використання фізіотерапевтичних методів лікування, що включають застосування магнітного поля низької частоти, інтерферентних струмів, низькоімпульсну лазерну дію. Необхідно зазначити, що ретельне обстеження з метою виявлення вірусно-бактеріального інфікування було проведено і у чоловіків та запропонована комплексна протизапальна терапія з наступним контролем ефективності лікування.

Проведене дослідження в двох групах де результатами була втрата вагітності в ранніх термінах до 12 тижнів. Виявлено, що в групі з мимовільними викиднями інфікування виявлено у 67,87%(19 жінок) пацієнтів. В групі з вагітністю, що не розвивається відповідно склало 58,3%(49 жінок). Найбільший відсоток в обох групах становить вірусне інфікування, відповідно HSV1/2 42,85% та 35,3% та CMV 28,57% та 35,3% , що на даному етапі конкурує з генетичними змінами і є в більшості своїй причиною репродуктивних втрат.

Проте при цитогенетичному дослідженні хоріону були виявлені генетичні зміни, найбільший відсоток яких склали хромосомні аберації і становили відповідно в групах 47,8% та 38,6%. Наступною значущою патологією є генний поліморфізм, що відповідно в групах становить 26,1% та 30,7%.

При дослідженні рівня обсеменіння хоріону виявлена герпес-вірусна інфекція у 38,9% випадків з ми-

Таблиця 1. Результати цитогенетичного дослідження хоріону у жінок з замерлою вагітністю та мимовільним викиднем

Виявлена патологія	Група жінок з замерлою вагітністю(п-23)	Група жінок з мимовільними викиднями(п-13)
Нерозходження хромосом	2 (8,7%)	1 (7,7%)
Подвійні трисомії	2 (8,7%)	2 (15,4%)
Поліморфізм генів	6 (26,1%)	4 (30,7%)
Мутація Лейдена	2 (8,7%)	1 (7,7%)
Хромосомні аберації	11(47,8%)	5 (38,6%)

мовільними викиднями і у 48,15% випадків з вагітністю, що не розвивається; CMV-інфекція виявлена відповідно у 33,3% і 40,74% випадків.

Таким чином, прекоцепційна у підготовка жінок з синдромом втрати плоду на фоні високого бактеріально-вірусного навантаження має розпочинатись з моменту втрати вагітності з ретельного обстеження та виявлення збудника як у жінки, так і, по можливості, в матеріалах залишків вагітності (вагітність, що не розвивається, мимовільний викидень, видаленого плідного яйця при позаматковій вагітності) – бактеріологія, бактеріоскопія, ПЦР типування на хламідійну, уреоплазменну та мікоплазменну інфекції, а також герпес 1/2 типу та цитомегаловіруси. При вагітності, що нерозвивається, бажано, з метою з'ясування причин проведення цитогенетичного дослідження. Після виявлення збудників та причин показано проведення етіотропного курсу комплексного лікування на фоні імунomodляторів з місцевою санацією, яку при необхідності продовжити протівірусною та імунорегуючою терапією. В подальшому прекоцепційна підготовка продовжується з урахуванням генетичних або ендокринних факторів. Пацієнткам з синдромом втрати плоду обов'язково показано дослідження каріотипу, генетичнозначимих генів невиношування та консультація генетика.

Генетичний скринінг та консультування до вагітності допомагає подружжю впевнитись у відсутності підвищеного ризику народження дитини з певними спадковими хворобами. Носії генів можуть оцінити ступінь ризику дитини з патологією та обговорити альтернативні варіанти. Якщо обоє батьків є носіями генів наслідкових хвороб, ризик народження хворої дитини складає 25% [15].

Консультація генетика є необхідною для жінок старших 35 років, жінок з генетичними аномаліями - фе-

нілкетонурією, муковісцедозом, звичним невиношуванням вагітності, а також для тих, хто народив дитину з вродженим дефектом головного та спинного мозку.

ВИСНОВКИ. За результатами проведених досліджень у пацієнок з вагітністю що не розвивається та мимовільними викиднями виявлена висока вірусно-бактеріальне навантаження відповідно 58,3% (49 жінок) та 67,87% (19 жінок). Найбільший відсоток в обох групах становить вірусне інфікування, відповідно HSV1/2 42,85% та 35,3% та CMV 28,57% та 35,3%, що на даному етапі конкурує з генетичними змінами і є, більшості своїй, причиною репродуктивних втрат.

При цитогенетичному дослідженні хоріону були виявлені генетичні зміни, найбільший відсоток яких склали хромосомні аберації і становили відповідно в групах 47,8% та 38,6%. Наступною значущою патологією є генний поліморфізм, що відповідно в групах становить 26,1% та 30,7%.

При проведенні прекоцепційної підготовки до майбутньої вагітності необхідно чітко розуміти причини минулих репродуктивних втрат і на основі аналізу причин розробляти тактику лікування.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Розробка методів попередження репродуктивних втрат шляхом виділення груп ризику пацієнок з високим вірусно-бактеріальним навантаженням, а також жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (мимовільні викидні, завмерлі вагітності, обтяженим перебігом попередніх вагітностей). Виділяючи такі групи ризику ми зможемо провести профілактику вірусно-бактеріальних ускладнень та вчасно провести генетичні дообстеження, корекцію змін при захворюваннях щитовидної залози, цукровому діабеті та іншій патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х, 2005.
2. Carp H.J., Torehirisky A., Fein A., Toder V. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion // *Gynecol. Endocrinol*, 2001, Des. 15, p. 472-483.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for improving preconception health and health care: United States: a report of the CC/ATSDR Preconception Care workgroup and the Select Panel on Preconception care. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 2006; 55: 1-23.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. / *Рос. вестн. акуш.-гинекол.* -2007. - 2: -62–68.
5. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: Медпрессинформ, 2007. – 352 с.
6. Слепцова С.И. Факторы риска и причины невынашивания беременности // *Акуш. и гинекол.* -1991.-№4.-С.20-23.
7. Богатрьюва Р.В. Генетика репродуктивных втрат / Р.В. Богатрьюва, О.Я. Гречанина. -К., 2003. - 206 с.
8. Марченко Л.А. Генитальный герпес: новые грани проблемы / Марченко Л.А., Лушкова И.П // *Проблемы репродуктологии.* -2006.-№6.-С.12-16.
9. Корнацька А.Г. Особливості лікування жінок з ранніми репродуктивними втратами на тлі вірусно-бактеріального навантаження / Корнацька А.Г., Даниленко О.Г., Біль І.А., Флаксемберг М.А. // *Здоровье женщины.* -2012.- №10(76). -с.120-122.
10. Корнацька А.Г. Комплексна протизапальна терапія при синдромі втрати вагітності на тлі хронічних запальних процесів статевих органів (огляд літератури) // *Здоровье женщины.* -2013.-№8(84).-с.44-46.
11. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

Отримано 28.01.14