

Особые проблемы потери беременности во II триместре

Л.Г. Назаренко, Е.А. Бибик, Д.А. Настенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6»

Городской центр «Медицина плода», г. Харьков

Проблемой номер один для современного акушерства являются невынашивание и недонашивание беременности, объединяемые в последнее время общим определением «репродуктивные потери». Не преодоленная, вопреки затрачиваемым усилиям, популярность искусственных аборт, отсутствие тенденции снижения самопроизвольных выкидышей, несмотря на идентификацию в последние годы так называемых начальных признаков неблагоприятного исхода, стабильное количество преждевременных родов – ПР (за последние полвека на уровне 15–20% от всех желанных беременностей) существенно ослабляют демографические перспективы страны. Замыкает порочный круг и обостряет ситуацию значительный вклад недоношенности в возникновение распространенных продолжительных физических и психоневрологических расстройств у детей, их исключительно дорогостоящее выхаживание и лечение, далеко не всегда пропорциональное потенциалу жизнеспособности [7, 10].

По современным представлениям, причины преждевременного прерывания беременности многообразны: одни являются предрасполагающими, другие – разрешающими, что позволяет рассматривать невынашивание как мультифакторное заболевание, т.е. как интегральный результат экспрессии функционально ослабленных вариантов множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов [1]. Подобный уровень понимания теоретического аспекта проблемы обнадеживает в отношении возможности индивидуализации риска ПР в обозримом будущем, а следовательно, воплощению в практику реального предиктивного подхода с позиций функции генома на основе идентификации маркеров – генов-кандидатов в отношении предрасположенности к ПР, специфических вариантов полиморфизма генов в контексте различных «фенотипов ПР» (спонтанные преждевременные роды, преждевременный разрыв околоплодных оболочек при недоношенной беременности).

Важным практическим достижением последнего времени является признание дифференцированного подхода к медицинскому сопровождению женщин с риском невынашивания в разные сроки гестационного процесса, что связано с осмыслением этиопатогенетических отличий спонтанного прерывания ранней и поздней беременности. Большинство потерь беременности в I триместре считаются реализацией естественного отбора и элиминацией аномального продукта зачатия, что обосновывает отказ от сохраняющей терапии [2]. Потери беременности во II триместре (ПБВТ), который определяется сроками от 14 до 25 нед, могут случаться в результате инфицирования плаценты и оболочек, но чаще остаются идиопатическими, с не уточненными пусковыми механизмами, при вторичном развитии инфекционного процесса [9, 11]. Все это побуждает к идентификации других причинных факторов ПБВТ и поиску возможностей управления ими.

Перинатальное значение проблемы ПБВТ определяется тем, что в пределах II триместра находится новая нижняя граница жизнеспособности плода.

В контексте ПБВТ особый интерес вызывает вопрос о роли феномена укорочения шейки матки: имеет ли данный

фактор самостоятельное значение предиктора прерывания беременности, или укорочение шейки является лишь одним из механизмов реализации каскада событий, который включает инфекцию, воспаление, ишемию, преждевременную активацию эндокринных систем плода?

В клинической практике укорочение шейки матки во II триместре бессимптомной беременностью отождествляется с цервикальной недостаточностью (ЦН), единственным лечебным мероприятием при которой в течение многих лет остается механическое сдерживание развития дальнейших структурных изменений путем наложения швов или применения пессариев. Однако этот подход не лишен недостатков: будучи сугубо симптоматическим воздействием, он исполняется стереотипно и при функциональной, и при органической ЦН, как с профилактической, так и терапевтической целью, имеет немалый уровень послеоперационных осложнений (разрыв околоплодных оболочек, рост внутриматочной инфекции) [9]. Все это свидетельствует об актуальности новых исследований клинко-диагностического значения особенностей конфигурации шейки матки у разных контингентов беременных, конкретизации показаний к различным стабилизационным воздействиям.

В поиске ответов на эти вопросы мы обратили внимание на проблему недифференцированных соединительнотканых дисплазий (НДСТД). Основанием для рассмотрения ПБВТ с позиций врожденной аномалии соединительной ткани (СТ) послужили представления об особенностях строения шейки матки, в которой при беременности в норме представительство соединительнотканного компонента гораздо большее по сравнению с мышечным, а при НДСТД, вследствие структурных деформаций коллагеновых и эластиновых волокон, нарушения их синтеза или чрезмерной дегградации, изначально имеются условия для несостоятельности запирающей функции шейки матки, приводящие к изменениям, подобным преждевременному «созреванию». По последним данным, с ЦН могут быть ассоциированы наследуемые плодом полиморфизмы генов *COL1A1* и *TGFB1*, определяющие синтез и метаболизм матрикса СТ [4].

Следует констатировать, что выдача каждому человеку генетического паспорта, содержащего информацию о генах предрасположенности, в частности, генетических детерминантах ЦН, остается за пределами современных реалий. Поэтому вопрос о том, являются ли системные расстройства СТ источником недоношенности вследствие ЦН, в настоящее время является актуальным для клинической практики. В современных условиях широкой и нарастающей распространенности наследственных нарушений СТ среди лиц репродуктивного возраста ответ на этот вопрос необходим для отработки прогностического и профилактического подхода к ПБВТ с позиций индивидуальной склонности женщины.

В последние годы активно обсуждается вопрос о применении препаратов прогестерона для снижения частоты ПБВТ и риска ПР. Однако в различных крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прогестинов в отношении редуцирования уров-

ня ПР получены разноречивые данные [6, 8, 12]. Возможно, причиной этого стали неоднородные популяции женщин, взятые для исследований, различные режимы лечения.

Целью настоящего исследования стало определение частоты ЦН, уточнение степени риска ПБВТ при наличии НДСТ у беременных, оценка влияния прогестероновой поддержки на исходы беременности у такого контингента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проведенном в два этапа, использована методология «случай–контроль».

На первом этапе при проведении стандартного ультразвукового (УЗ) скрининга на предмет поиска врожденных аномалий развития плода в 2008 г. из сплошного потока беременных с одноплодной беременностью были сформированы две клинических группы по 102 женщины в каждой. Критерием различия было наличие / отсутствие НДСТ [3]. Это позволило выделить основную группу женщин (с клинически значимым диспластичным фенотипом) и сравнительную (без признаков дисплазии СТ).

Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность, аномалии развития плода, тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, аномалии развития матки. Условиями включения в исследование были: проведение обоих этапов скрининга в одном учреждении с соблюдением единого протокола, информированное согласие на дополнительные исследования, в частности, на тестирование на НДСТ и УЗ сканирование шейки матки.

УЗ исследование проводилось на аппарате «Sonoase-8000» («Medison», Корея). При сканировании шейки матки определяли четыре параметра:

- длина шейки, которую измеряли по линии, проведенной через центр цервикального канала, от вагинальной части децидуальной пластинки (внутренний зев) к УЗ наружному зеву;
- диаметр внутреннего зева с поиском феномена «воронкообразного» U- или «клиновидного» V-расширения;
- ширина шейки матки на уровне внутреннего зева;
- толщина передней стенки перешейка/нижнего сегмента матки.

В проспективном режиме отслеживали течение беременности с последующей оценкой особенностей эхо-морфометрии шейки матки у женщин с НДСТ, с ретроспективной верификацией клинического значения цервикального фактора.

На втором этапе исследования (2009–2010 гг.) были проанализированы течение и исход беременности у 250 женщин с клинически значимой НДСТ, которые были взяты под наблюдение в процессе проведения скрининга I триместра. Рассматривая их как группу риска по невынашиванию и недонашиванию (группа I), мы рекомендовали применение вагинальных таблеток микронизированного прогестерона (по 150–200 мг в сутки в 2–3 приема, препарат Лютеина, ТОВ «Адамед», Польша), который они охотно принимали по информированному согласию. В качестве сравнительной группы с соблюдением принципа «копия–пара» отобрано такое же количество женщин с НДСТ, но не получавших прогестерон (группа II).

При обработке данных применены математические методы статистической обработки результатов клинических исследований – вариационный, t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 , относительный риск (ОР) при 95% доверительном интервале (ДИ), достоверность которых определяли при $p \leq 0,05$ и тенденцию между 0,05 и 0,3. Использовали лицензированные программные продукты для IBM PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении скрининга I триместра установлено, что в основной и сравнительной группах параметры фетометрии соответствовали региональным нормативам.

Скрининг II триместра показал, что базовые параметры фетометрии были ниже 50-й центили в основной группе в 43,2% наблюдений, в том числе в 11,8% случаев находились в пределах 25–10 центилей. В контрольной группе только у 13,7% женщин параметры роста плода были ниже 50-й центили, и из них 2% – ниже 25-й. Этот факт можно трактовать как признак несколько сниженного потенциала внутриутробного роста у лиц с НДСТ. Отставания ниже 10-й центили на этапе скрининга II триместра не установлено.

Полученные нами данные УЗ цервикометрии приведены в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, ни в сравнительной, ни в основной группе длина шейки матки с прогрессированием беременности (от I триместра ко II) существенно не изменилась, не имела отличий между впервые беременными и рожавшими повторно. Наряду с этим сопоставление средних показателей в двух группах позволяет отметить противоположные тенденции по всем четырем показателям у женщин с НДСТ и без признаков дисплазии.

На момент проведения скрининга II триместра определено достоверное укорочение длины шейки при наличии НДСТ.

Толщина шейки матки в основной группе при прогрессировании беременности несколько увеличилась, а в сравнительной – осталась без изменений. Сопоставление динамики длины и толщины шейки матки в основной группе позволяет отметить стабильность объема этого отдела беременной матки на протяжении времени исследования, что совпадает с неосложненным течением беременности в пределах II триместра.

Диаметр внутреннего зева в I триместре не имел отличий между группами. Во II триместре он был большим при НДСТ, чем у женщин без дисплазии. Параллельно в основной группе прослеживалось увеличение диаметра внутреннего зева во II триместре по сравнению с I триместром, а сравнительной группе изменений этого показателя не установлено.

Толщина передней стенки перешейка как в I, так и во II триместре была меньшей в основной группе, т.е. при наличии НДСТ.

Таким образом, общая динамика конфигурации шейки матки в обследованных группах имеет определенные отличия, сущностью которых является четкая зависимость от наличия у женщины признаков НДСТ.

При сопоставлении показателей УЗ цервикометрии с клиническими особенностями и исходами беременности установлено, что средняя продолжительность беременности в основной группе была меньшей, чем в сравнительной ($36,1 \pm 1,1$ нед и $38,9 \pm 0,8$ нед соответственно; $p < 0,05$). На формирование этого показателя повлияло то, что абсолютное большинство случаев недонашивания беременности отмечено в основной группе: 4 поздних аборта, 6 очень ранних преждевременных родов, 2 преждевременных родов до 34 нед. В сравнительной группе произошло 2 преждевременных родов (в 32 и 35 нед), причинами которых были многоводие и реализация внутриматочного инфицирования. Таким образом, при общей частоте недонашивания на уровне 6,8% (14 случаев из 204) 85,7% произошло у женщин с НДСТ, в том числе 71,4% относятся к категории ПБВТ. Это можно считать подтверждением нашей рабочей гипотезы, согласно которой «особой проблемой» беременности у женщин с НДСТ является ПБВТ.

Индивидуальное ретроспективное рассмотрение каждого случая ПБВТ с учетом особенностей УЗ цервикомет-

Параметры шейки матки при ультразвуковом исследовании беременных с НДСТ и нормальным фенотипом

Показатели	Основная группа (НДСТ +)		Сравнительная группа (НДСТ-)	
	11-13 нед	18-21 нед	11-13 нед	18-21 нед
Длина шейки матки (мм)				
средняя	35,5±5,1	29,8±3,81	35,7±3,3	40,5±3,5
диапазон	28-44	24-36	28-45	32-47
Первобеременные	35,3±4	30,6±3,1 ¹	35,4±3,1	40,6±3,6
Повторнобеременные	35,4±5,5	27,9±2,8 ¹	35,6±3,5	40,2±3,4
Диаметр внутреннего зева (мм)				
средний	2,6±0,3	5,1±0,5 ^{1,2}	2,8±0,5	3,4±0,4
диапазон	2-5	3-7	2-5	2-6
Толщина шейки матки (мм)				
средняя	25,1±1,6	33,1±2,4 ²	29,2±2,1	29,1±1,9
диапазон	23-29	30-36	27-32	26-31
Толщина передней стенки перешейка (мм)				
средняя	8,3±0,6 ¹	8±0,6 ¹	10,5±0,7	10±0,8
диапазон	7-10	7-9	9-13	9-11

Примечания: 1 – показатель достоверности сравнения данных женщин основной и сравнительной групп в аналогичном сроке беременности; 2 – показатель достоверности сравнения данных I и II триместра в пределах одной группы.

рии позволило отметить, что длина шейки в ходе скрининга II триместра была у всех менее 30 мм, при этом в 3 наблюдениях укорочение шейки матки сочеталось с воронкообразной дилатацией ее внутреннего зева, которая занимала около 50% длины цервикального канала. Учитывая, что медианой для НДСТ+ контингента в исследуемой популяции являлась величина 30 мм, нами взята за основу клинического анализа в данной работе именно эта цифра, а не более часто приводимая в литературе в качестве нижней границы нормы 25 мм.

У-образное расширение внутреннего зева определялось также у 8 женщин основной группы, которые имели длину шейки матки более 35 мм, но с высотой «воронки» менее 1/3 длины шейки. Среди них ПБВТ и родов до 34 полных недель не было.

Таким образом, относительный риск недонашивания при НДСТ является достоверным (ОР 5,6; 95% ДИ 1,39-22,23; $p < 0,001$). Объективизации этого риска способствует анализ конфигурации шейки матки в пределах скрининга II триместра. Укорочение шейки матки менее 30 мм с воронкообразной дилатацией цервикального канала ассоциируется с НДСТ и имеет прогностическое значение ПБВТ ($\chi^2 = 12,5$; $p < 0,001$).

Полученные данные, изложенные выше, позволяют рассмотреть вопрос эффективности профилактических воздействий при их своевременном применении.

Нами предложено для ведения беременных с НДСТ в целях предотвращения ПБВТ применение вагинального микронизированного прогестерона во II триместре как превентивного воздействия. В настоящем сообщении мы вынесли на рассмотрение один чисто клинический вопрос – в какой мере полезна прогестероновая поддержка в отношении частоты ПБВТ и ПР при НДСТ, исключив обсуждение выбора препарата, преимущественного пути введения, значения лекарственных форм.

Наш клинический опыт позволил отдать предпочтение вагинальному пути введения прогестерона. Существование так называемой функциональной «портальной

системы», которая течет из вагины в матку, цервикальная канальная транспортировка, венозное и лимфатическое поступление прогестерона послужили теоретическим обоснованием этого выбора [5]. В наших наблюдениях не было зафиксировано побочных эффектов, характерных для орального применения прогестерона (сонливость, головная боль, утомляемость), что совпадает с литературными данными о лучшей биодоступности при вагинальном введении, позитивном эффекте прямого транспорта к матке.

На втором этапе исследования в разработку вошли 500 женщин с клинически значимой НДСТ, отобранные из сплошного потока обратившихся для скрининга I триместра. По критерию «применение прогестерона» их разделили на две однородные по клинико-анамнестическим данным, социально-демографическим характеристикам группы. Начало применения прогестероновой поддержки в I группе варьировало между 14-й и 18-й неделями, рекомендованные дозы предусматривали одно из введений на ночь, двумя курсами до 33 полных недель. Данные клинико-статистического анализа о течении и исходах беременности в I и II группе, позволяющие составить представление о влиянии прогестероновой поддержки женщин с НДСТ в отношении ПР, приведены в табл. 2.

Представленные данные позволяют констатировать, что прогестероновая поддержка является эффективным способом снижения риска ПБВТ у женщин с НДСТ, способствуя редукции укорочения шейки матки и формирования ЦН, уменьшению потребности в серкляже. Четкое позитивное влияние прогестерона на частоту очень ранних ПР, отмеченное в наших наблюдениях, позволяет отнести к числу позитивных эффектов его применения тенденцию снижения уровня неонатальной смертности.

Таким образом, данные, представленные в настоящем сообщении, о возможности индивидуализации вероятности ПБВТ и ПР на основании фенотипических особенностей женщины, а также о пользе прогестероновой поддержки в группе риска можно рассматривать как стимул к из-

Данные о течении и исходах беременности у женщин с НДСТ под влиянием прогестероновой поддержки

Факторы	I группа (n=250)	II группа (n=250)	ОР	95% ДИ	p
Укорочение шейки матки во II триместре (%)	4	10	0,39	0,18-0,80	0,014
Цервикальная недостаточность: укороченная шейка матки + V- или U-дилатация (%)	3,2	8	0,39	0,17-0,89	0,032
Цервикальный серкляж (%)	3,2	12	0,25	0,12-0,55	<0,001
Поздний спонтанный аборт (%)	1,6	4	0,42	0,12-1,26	
Очень ранние ПР 22 ^{9/7} -27 ^{6/7} нед (%)	1,6	6,4	0,24	0,08-0,72	0,012
ПР в 28 ^{9/7} -33 ^{6/7} нед (%)	1,6	3,2	0,52	0,16-1,66	
ПР в 34 ^{9/7} -36 ^{6/7} нед (%)	1,6	1,6	0		
Неонатальная смертность (%)	0,8	2,4	0,38	0,09-1,64	0,285

учению роли прогестерона для оптимизации перинатальных исходов и механизма действия по предотвращению недоношенности.

ВЫВОДЫ

Наличие НДСТ у беременной является предпосылкой бессимптомного укорочения шейки матки и ЦН, что дает основания дополнить подход к профилактике ПБВТ с позиций прогнозируемого риска, ассоциированного с врожденной аномалией СТ.

В группу риска ЦН следует включить женщин с НДСТ, с укорочением шейки матки менее 30 мм в сроке до 22 нед, с формированием воронкообразной дилатации цервикального канала до 50% его длины.

Профилактическое использование вагинального микронизированного прогестерона женщинами с НДСТ приводит к снижению у них риска ЦН и ПР. Учитывая, что распространенность дисплазий составляет около 30%, такой подход дает реальную возможность снизить показатель недоношенности на популяционном уровне.

Наши данные согласуются с мнением о том, что преимущества прогестерона могут проявляться по-разному в различных группах риска [12].

В украинской популяции, с учетом ассоциативной связи недонашивания с НДСТ, следует расширить общепринятые показания к назначению прогестерона (ПР в анамнезе, экстремальное укорочение шейки менее 15 мм, многоплодная беременность и др.), рассматривая прогестероновую поддержку беременных с НДСТ как способ профилактики ПБВТ и ПР.

Особливі проблеми втрати вагітності у II триместрі

Л.Г. Назаренко, О.О. Бібік, Д.О. Настенко,

Мета дослідження – визначення частоти цервікальної недостатності, уточнення ступеня ризику втрати вагітності в II триместрі за наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Проведено аналіз серійних ультразвукових досліджень, вивчено залежність довжини шийки матки від наявності дисплазії сполучної тканини. Встановлено, що дисплазії сполучної тканини є передумовою безсимптомного вкорочення шийки матки. Доведено, що профілактичне використання вагінального микронізованого прогестерону призводить до зниження ризику дуже ранніх передчасних пологів і пізніх абортів у жінок з ознаками дисплазії.

Ключові слова: шийка матки, невиношування, сполучна тканина, дисплазія, прогестерон

Special problems of loss of pregnancy second trimester

L. Nazarenko, O. Bibik, D. Nastenko

The purpose is determining the frequency of cervical insufficiency, refine risk losing the second trimester of pregnancy in the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia. The analysis of serial ultrasound studies investigated the dependence of the length of the cervix on the presence of connective tissue dysplasia. Found that connective tissue dysplasia is a prerequisite for asymptomatic reduction of the cervix. It is shown that prophylactic use of vaginal micronized progesterone leads to a reduced risk of very early preterm birth and late abortions in women with signs of dysplasia.

Key words: cervix, miscarriage, connective tissue dysplasia, progesterone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Ранние сроки беременности (2-е изд.) / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова. – М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
3. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей: Учебное пособие. – Петрозаводск: ПетрГУ, 2001. – 60 с.
4. Anum E. Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth: Clues to Genes Contributing to Prematurity / E.A. Anum, L.D. Hill, J.F. Strauss // Placenta. – 2009. – V. 30, Issue 3. – P. 207–215.
5. Bergella V., Figueroa D., Szychowski J. 17-Alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth and a short cervical length // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 10.024.
6. da Fonseca E. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study / E. da Fonseca E., R. Bittar, M. Carvalho et al. // Am. Journal of Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 188. – P. 419–424.
7. Goldenberg R.L. The management of preterm labor // Obstet. Gynecol. – 2002. – V. 100. – P. 1020–1037.
8. Kuon R.J. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle / R.J. Kuon, Shi Shao-Qing, Maul H. et al // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 202. – P. 455–456.
9. Lee S.E., Romero R., Park Ch.-W. et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 198. – P. 633.e1–633.e8.
10. Marlow N., Wolke D., Bracewell M.A., Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth // New Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 9–19.
11. Srinivas S.K., Ernst L.M., Edlow A.G., Elovitz M.A. Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 10. – P. 402–405.
12. Tita A.T.N. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention / A.T. Tita, D.J. Rouse // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 3. – P. 219–224.