

©М.Є. Яроцький, І.В. Яроцька, Н.М. Воронкова

ГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР ЯК ПРОВІДНИЙ У ВИНИКНЕННІ ВАГІТНОСТІ, ЩО НЕ РОЗВИВАЄТЬСЯ

*Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
Київ, Україна*

ГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР ЯК ПРОВІДНИЙ У ВИНИКНЕННІ ВАГІТНОСТІ, ЩО НЕ РОЗВИВАЄТЬСЯ. У статті наведені результати досліджень жінок з вагітність, що не розвивається у першому триместрі. У розвитку даної патології має значення не тільки інфекційний фактор, але і генетичні порушення. Тому в схемі обстеження таких жінок необхідно внести цитогенетичне дослідження та каріотипування подружжя. Медико-генетичне консультування є найбільш поширеним методом профілактики спадкових та вроджених захворювань, що ставить за мету оцінити ступінь ризику вродженої (спадкової) патології.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР КАК КЛЮЧЕВОЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ. В статье приведены результаты исследований женщин с замершей беременностью в первом триместре. В развитии данной патологии имеет значение не только инфекционный фактор, но и генетические нарушения. Поэтому в схему обследования таких женщин необходимо внести цитогенетическое исследование и карiotипирование супругов. Медико-генетическое консультирование является самым распространенным методом профилактики наследственных и врожденных заболеваний, что ставит цель оценить риск развития врожденной (наследственной) патологии.

THE GENETIC FACTOR AS KEY IN OCCURRENCE OF NOT DEVELOPING PREGNANCY. In this article we introduce results of examination of women with stop-dead pregnancy on early stages. In development of the given pathology matters not only the infectious factor, but also genetic infringements. Therefore it is necessary to bring cytogenetic research in the scheme of inspection of such women and cariotyping spouses. Mediko-genetic consultation is the most widespread method of preventive maintenance of hereditary and congenital diseases that puts the purpose to estimate risk of development of a congenital (hereditary) pathology.

Ключові слова: вагітність, що не розвивається, генетичний фактор, каріотипування, медико-генетичне консультування.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, генетический фактор, карiotипирование, медико-генетическое консультирование.

Key words: stop-dead pregnancy, the genetic factor, cytogenetic research, mediko-genetic consultation.

ВСТУП. Проблема невиношування вагітності є актуальною і становить від 15 % до 30 % від загальної кількості вагітності у різних регіонах України.

Вагітність, що не розвивається це внутрішньоутробна загибель плоду, що не супроводжується самостійним вигнанням його з порожнини матки з затримкою плідного яйця на невизначений термін (критерії ВООЗ, 1980).

Важливим є факт, що тривала затримка плідного яйця у матці – загроза як для здоров'я, так і для життя жінки, оскільки пацієнтки із вагітність, що не розвивається – група високого інфекційного ризику гнійно-запальних ускладнень у післяабортному періоді [1].

Патогенез внутрішньоутробної загибелі плода різноманітний і залежить від багатьох факторів, які діють одночасно чи поступово. Найбільше значення у виникненні вагітності, що не розвивається мають наступні причини: генетичні, інфекційні, ендокринні, аутоімунні фактори. Частота нез'ясованих причин вагітності, що не розвивається коливається від 26 до 66 % [2]. Найменш вивченими факторами, що впливають на вагітність, що не розвивається є: генетичні, тромбофілічні та імунні фактори. У подружжя з аномальним каріотипом абортного матеріалу виявлена висока частота відхилень у фенотипі HLA, а частота хромосомної патології при цій патології складає близько 34 % [2, 18].

Однією з основних причин вагітності, що не розвивається, особливо на ранніх термінах вагітності вва-

жається генетичний фактор: хромосомні аберації, генні мутації, генетично обумовлені тромбофілії: дефіцит антикоагулянтів (антитромбіна III, протеїна C і S), мутація генів (V фактора Лейдена, гена протромбіна G20210A, поліморфізм генів), гіпергомоцистемія, синдром липких тромбоцитів). При наявності хромосомних аберацій ембріогенез порушується на ранніх термінах розвитку, що супроводжується зупинкою розвитку до 2–3 тижнів, тобто маємо анембріонію. По строкам гестації летальні вади розвитку можна поділити на: в I триместрі – 50,6 %, у II – 12,4 %, в III – 2,1 %. Питома вага хромосомних аномалій ембріона серед вагітностей, що не розвиваються складає приблизно 18 % [2, 3].

За даними деяких авторів виявлено, що серед хромосомних аномалій 56,7 % плодів мають аутосомну трисомію, 15,4 % – моносомію, 23,1 % – поліплоїдію, 4,8 % – структурні аномалії [4, 5].

До групи високого ризику хромосомних хвороб у плода належать: 1) жінки у віці 35 років та старше; 2) жінки, що раніше народжували дітей з хромосомними захворюваннями; 3) жінки, що мають порушення в каріотипі свого або чоловіка (сімейне носійство хромосомних аберацій) [6].

Після переривання вагітності проводиться цитогенетичний аналіз хромосомних препаратів з хоріону з використанням традиційних цитогенетичних методів, патоморфологічний аналіз.

Перинатальні інфекції, за літературними даними, складають від 10 до 40 % серед встановлених причин загибелі плода [7,8,9]. Інфекція може бути бактеріальною та вірусною, зокрема цитомегаловірус, вірус простого герпеса, хламідії, мікоплазмоси, уреоплазмоз, стрептококи, стафілококи. В останні роки зростає роль умовно-патогенних бактерій. На сьогодні встановлено, що всі вірусні інфекції представляють загрозу для плода тому, що більш інтенсивно вони розмножуються в клітинах ембріону, який наділений високим рівнем метаболізму, що призводить до загибелі зародка чи порушенню органогенезу [10,11].

Причиною невиношування вагітності, особливо в ранніх термінах, в значній мірі є гормональні порушення у вигляді істинної гіпофункції яєчників з функціональною недостатністю ендометрія, при яких відсутні оптимальні умови для імплантації і подальшого розвитку заплідненої яйцеклітини [12,13]. А також чільне місце посідають розлади нейроендокринних факторів, зокрема гормональна дисфункція яєчників та нейроендокринна патологія, яка впливає на функціональний стан яєчників у перебігу часу (гіпофункція гіпофізу, СПКЯ, гіперандрогенія різного ґенезу, гіпофункція яєчників, порушення гормонального балансу щитоподібної залози та ін.) [14,15].

Останнім часом з'явилося багато робіт присвячених ролі аутоімунних процесів, зокрема антифосфоліпідного синдрому в патогенезі не виношування вагітності. Його роль пов'язана з патологічною активацією внутрішньосудинного згортання крові, розвитком тромбоемболічних станів, тромбоцитопеній, а також збільшенням цитотоксичності клітин та тканин [16]. Важливою є проблема коагулопатичних порушень при вагітності, що не розвивається. На даний момент, відомий той факт, що незалежно від причини, що викликала внутрішньоутробну загибель плоду (генетичні, гормональні, інфекційні, АФС та ін.), порушення гемостазу викликані потраплянням в материнський кровообіг тромбoplastичних субстанцій завмерлого плоду. Коагулопатичні порушення при завмерлій вагітності розвиваються, як правило, через 2–3 тижні [17,18]. Надзвичайно високу групу ризику по розвитку тромбоемболічних ускладнень складають вагітні з епізодами тромбоемболій або тромбозів при минулій вагітності, вагітні з мультигенними формами спадкової тромбофілії, набутої та комбінованої форм [19].

Нерідко причиною вагітності, що не розвивається може стати екстрагенітальна патологія матері (серцево-судинні захворювання, захворювання нирок, печінки, цукровий діабет та ін.). Встановлено, що дія стресогенних факторів під час зачаття і ембріогенезу негативно впливає на функціональний стан плода і часто призводить до перинатальної патології з припиненням його розвитку [20,21].

Мета дослідження: виявити основні фактори ризику для розвитку вагітності, що не розвивається.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами були проаналізовані результати обстежень у 30 пацієнток у віці від 18 до 35 років, які поступили у гінекологічне відділення КМКЛ №18 м Києва з приводу вагітності, що не розвивається у терміні від 4 до 12 тижнів. Діагноз був

підтверджений мінімум двома лікарями. З 30 жінок 5 скаржилися на ниючий біль внизу живота, 17 жінок скаржилися на кров'янисті виділення зі статевих шляхів і 7 жінок не пред'являли жодних скарг, діагноз вагітність, що не розвивається був встановлений при плановому ультразвуковому дослідженні. Обов'язковими були загально-клінічні, лабораторні обстеження: загальні дослідження крові, біохімічні показники крові, група крові та резус приналежність, показники функції згортання крові. Також ці жінки обстежувались на інфекції, що передаються статевим шляхом та на TORCH інфекції. Ці обстеження проводились за згодою пацієнтки в приватних лабораторіях. Всі пацієнтки були розподілені на 3 групи. До першої групи відносились жінки, які після встановленого діагнозу та спороження порожнини матки проходили обстеження за стандартною схемою, що наведена вище. До 2-ї групи ми віднесли жінок, яким додатково проводилось обстеження з цитогенетичним дослідженням абортівного матеріалу (хоріона) безпосередньо після його видалення, а також до 3 групи віднесли жінок, яким крім всього вищезгаданого проводилось каріотипування подружжя після виписки зі стаціонару. Каріотипування подружжя та цитогенетичне дослідження абортівного матеріалу проводилось на базі Інституту Генетики Репродукції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Враховуючи доведений високий ризик хромосомної патології у плода жінок у віці старше 35 років, в групу досліджуваних пацієнток входили жінки до 35 років. Вік жінок, що увійшли до груп спостереження коливався від 23 до 35 років і в середньому склав $29 \pm 2,2$ роки.

Ретроспективно першовагітними були 9 жінок. У 21 жінки вагітності були повторними: з них у 3 пацієнток в анамнезі одні фізіологічні пологи, у 4-х жінок в анамнезі одні пологи та штучні переривання вагітності, у 1 пацієнтки одні пологи (кесарський розтин) і один викидень в терміні до 12 тижнів, у 5 жінок в анамнезі пологи та завмерлі вагітності в терміні до 12 тижнів, у 4-х жінок в анамнезі викидні та завмерлі вагітності в терміні до 12 тижнів, у 4-х жінок в анамнезі завмерлі вагітності до 12 тижнів.

На момент потрапляння в стаціонар 11 жінок з 30 отримували призначені з ранніх термінів препарати прогестерону.

Діагноз вагітність, що не розвивається встановлювався на базі заключення ультразвукового дослідження не менш як двох спеціалістів. Комплексне ультразвукове дослідження, включаючи доплерівське картування проводилось на ультразвукових сканерах «Aloka 1500» та «HDI-5000» фірми «ALT» із застосуванням широкополосного лінійного датчика 7,5–12 МГц.

Переривання вагітності, що не розвивається відбувалось шляхом інструментального спороження порожнини матки шляхом розширення цервікального каналу і вакуум аспірації або кюретажа під контролем гістероскопа, що дозволяє діагностувати патологічні стани, зокрема ендометрит під час спороження та розпочати відповідне лікування. Видалення плідного яйця відбувалось в умовах малої операційної під внутрішньовенним знеболенням.

Проаналізовано результати загально-клінічних, лабораторних аналізів, результати дослідження на TORCH-інфекції та ті, що передаються статевим шляхом, а також дані цитогенетичного дослідження абортного матеріалу та дані каріотипування подружжя. Загально-клінічні, лабораторні аналізи проводились в період перебування жінки в стаціонарі, обстеження на TORCH-інфекції та ті, що передаються статевим шляхом відбувалось не пізніше ніж через 14 днів після спороження порожнини матки, цитогенетичне дослідження абортного матеріалу відбувалось безпосередньо після спороження порожнини матки, каріотипування подружжя не пізніше 3-х місяців після перебування в стаціонарі.

В першій групі у 8 жінок не було відхилень в загальному аналізі крові, біохімічному аналізі та показниках функції згортання крові, у 2-х жінок в загальному аналізі крові на момент поступлення в стаціонар лейкоцити $12 \times 10^9/\text{л}$ та $14 \times 10^9/\text{л}$ відповідно, у однієї пацієнтки спостерігалось підвищення концентрації фібриногену до 6,0 г/л. При обстеженні на інфекції, що передаються статевим шляхом у 6 пацієнток виявлено наявність мікоплазмозу та уреоплазмозу за допомогою ПЛР, а також у 3 пацієнток підвищення IgM та IgG цитомегаловіруса і у 4 пацієнток підвищення IgM і IgG токсоплазми.

В другій досліджуваній групі у 6 пацієнток були виявлені методом ПЛР наявність хламідійної інфекції, у 5 пацієнток триплоїдний каріотип х двома хромосомами X та Y хромосомою при дослідженні хоріону, у однієї аутосомна моносемія при цитогенетичному дослідженні абортного матеріалу. В загальному аналізі крові у однієї пацієнтки підвищення кількості лейкоцитів на момент поступлення в стаціонар $13 \times 10^9/\text{л}$.

В третій групі не було відхилень в загальному аналізі крові, біохімічному аналізі та показниках функції згортання крові, лише у однієї пацієнтки підвищення рівня фібриногену до 5,5 г/л, у однієї пацієнтки

виявлено методом ПЛР мікоплазма та уреоплазма, у двох пацієнток підвищення IgM та IgG цитомегаловіруса, у 1 пацієнтки триплоїдний каріотип з двома хромосомами X та Y хромосомою при дослідженні хоріону, у 1 пацієнтки аутосомна моносомія; у всіх пар був нормальний жіночий та чоловічий каріотип.

Отже у 8 пацієнток з 20 обстежених при цитогенетичному аналізі абортного матеріалу були виявлені хромосомні аномалії, що складає 40 %. Проаналізувавши отримані дані, можна зробити висновок, що генетичний фактор у розвитку вагітності, що не розвинулась в першому триместрі вагітності займає одне з основних місць.

ВИСНОВКИ. Враховуючи отримані дані, можна зробити висновки, що генетичні порушення є одними з основних факторів виникнення вагітності, що не розвивається як і інфекційний фактор, який більш завзято увійшов у схему обстеження жінок. Проведення цитогенетичного дослідження хоріона та каріотипування подружжя також має бути необхідним методом визначення причин вагітності, що не розвинулась, а також є важливим для планування наступної вагітності (природній, ЕКЗ). В зв'язку з цим вивчення стану здоров'я жінки та її чоловіка до вагітності може допомогти прогнозувати перебіг вагітності, а своєчасна корекція виявлених змін попередити несприятливе її закінчення.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ. Враховуючи високу питому вагу генетичних порушень при цитогенетичному дослідженні абортного матеріалу, в подальшому планується дослідити генетичний фактор розвитку тромбофілічних змін, що також є фактором ризику виникнення вагітності, що не розвивається. Зокрема, на прикладі мутації гена метилентетрагідролатредуктази, гена фактора V згортання (мутація Лейдена), дефіцит антитромбіна III, протеїна C та S. А також розробка профілактичних заходів щодо уникнення розвитку наслідків наявних порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бала О.О., Бенюк В.О., Сікачов Б.А., Бу Вей Вей, Атамась А.В. Прогностичні критерії завмерлої вагітності на ранніх термінах, Таврійський медико-біологічний вісник, 2011 р.
2. Радзинский В.Е., Димитрова В.И. Неразвивающаяся беременность, 2009 г.
3. Профилактика и лечение невынашивания беременности. Учебное пособие Санкт-Петербург 2009 г.
4. Богатирева Р.В., Иванов Е.М. Иммуногенетика та репродукція: Метод. рекомендації. – Харьков, 1998.
5. Говалло В.И. Иммунология репродукции. – М.: Медицина, 1987.
6. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней Методические рекомендации. Санкт-Петербург 2009 г.
7. Грабар В.В., Назаренко Л.Г. Роль герпетичної інфекції в виникненні перинатальної патології та репродуктивних втрат // Безпліддя. Допоміжні репродуктивні технології 2000. – Київ: Абрис, 1999.
8. Голота В.Я., Бенюк В.О. Мікробіоценоз статевих шляхів у вагітних з загрозою передчасних пологів // Невиношування вагітності. – Київ: Абрис. – 1997.
9. Гайструк А.Н., Мороз О.В., Гайструк Н.А. Роль инфекционно-воспалительных факторов в преждевременном прерывании беременности // Инфекционный контроль. – 2001. – № 1.
10. Тареева Т.Г., Федорова М.В., Ткачева И.И., Федотова А.Г. Патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. // Вест. рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1994. – № 1.
11. Функциональное состояние плацентарной системы у беременных групп высокого риска по внутриутробному инфицированию // И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко, А.Б. Эдикова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 4.
12. Серов В.Н. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии /В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова и др. – М.: Русфармамед, 1995.

13. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome / K.D. Wenstrom, J. Owen, L.R. Boots et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1994.
14. Тотоян Э.С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекология. – 1994.
15. Чайка В.К., Дёмина Т.Н. Невынашивание беременности. Проблемы и тактика лечения. – Донецк: ООО "Аль-матес", 2001.
16. Баркаган З.С., Сердюк Г.В. Невынашиваемость беременности и мертворождаемость при нарушениях в системе гемостаза // Гематология и трансфузиология. – 1991. – № 4.
17. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Не-развивающаяся беременность. Тромбофилические и кли-нико-иммунологические факторы, 2010 г.
18. Демина Т.Н., Майлян Е.А. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса.
19. Доброхотова Ю.Э., Щеголева А.А. Тромботичес-кие состояния в акушер ской практике, 2010 г.
20. Голомбок С. Психологические реакции у бесплод-ных пациенток // Андрология, репродукция и сексуаль-ные расстройства. – 1993. – № 2.
21. Буткова О.І. Внутрішньоутробна загибель плода (етіопатогенез, прогнозування, профілактика), Авторефе-рат дисертації, 2004 р.

Отримано 03.01.12 р.