Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури)

І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті представлені дані щодо епідеміології та факторів ризику розвитку загрози переривання вагітності. Висвітлено сучасні принципи діагностики та нові підходи до лікування загрози переривання вагітності.
Ключові слова: *загроза переривання вагітності, ранні репродуктивні втрати.*

Загроза переривання вагітності залишається однією з найбільш важливих проблем в акушерстві та гінекології. Незважаючи на численні дослідження етіології, патогенезу, діагностики та терапії загрози переривання вагітності, в Україні частота цієї патології залишається високою і коливається від 10 до 20–25% від загальної кількості вагітностей [18, 30, 31]. Загроза переривання ускладнює перебіг вагітності майже в 40% жінок [18]. Як відомо, ця патологія являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, у розвитку і реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму матері та плода, але все ж питання, пов'язані з нею, залишаються невирішеними та недостатньо вивченими, тому потребують подальших наукових досліджень [3, 4, 18].

На думку вітчизняних та зарубіжних авторів, успіх у розв'язанні проблеми невиношування вагітності полягає у більш чіткому розумінні складних механізмів етіопатогенезу невиношування вагітності, знаходженні достовірних діагностичних індикаторів розвитку невиношування вагітності та екстраполяції даних наукових досліджень у практику лікування та профілактики даної патології [1, 3, 8, 18, 30, 44, 46].

Основне навантаження з формування репродуктивних втрат припадає на перші 12 тиж гестації, тому актуальним є пошук надійних доклінічних методів діагностики загрозливих станів вагітності на ранніх термінах і прогнозування її подальшого перебігу [26].

Як вважається, для нормального розвитку плодового яйця важливе значення має стан материнського організму, який для ембріона, що розвивається, є зовнішнім середовищем. Особливе місце належить першим 3 міс вагітності, під час яких відбувається закладання органів і систем плода, формування плаценти. Якщо в цей період є будь-які захворювання вагітної, несприятливий вплив зовнішніх факторів, то це може призвести до загибелі плодового яйця [1–3, 10, 13, 18].

Загроза переривання вагітності – це перша клінічна форма мимовільного викидня. Залежно від терміну вагітності мимовільний викидень класифікують на ранній (до 12 тиж) і пізній (від 12 до 22 тиж) [2, 27].

Причини невиношування вагітності можна розподілити на такі основні групи:

I. Генетичні фактори і хромосомні аномалії.
II. Ендокринні фактори.
III. Генітальні фактори.
IV. Імунологічні фактори.
V. Інфекційні фактори.
VI. Екстрагенітальні фактори.
VII. Соціально-демографічні фактори.
VIII. Фактори неясної етіології [1–4, 10, 27, 29, 50].

Незважаючи на тривалу історію вивчення, генетичні фактори невиношування вагітності залишаються в центрі уваги зарубіжних і вітчизняних дослідників [1–4, 45, 49]. Найбільш часто до втрати вагітності призводять хромосомні аберації – зміна числа і структури хромосом. Протягом багатьох років вважалося, що близько 50% випадків мимовільного переривання вагітності в ранні терміни зумовлено хромосомними аномаліями. Проте у світлі останніх досягнень у культуральному дослідженні тканин стає ясним, що частота цієї причини ранніх мимовільних викиднів явно недооцінювалася. У людини більше 95% мутацій елімінуються внутрішньоутробно, і лише невелика частина ембріонів і плодів з аберацією хромосом доживає до перинатального періоду [1, 2, 49].

Порушення нормального каріотипу людини виникає на ранніх стадіях дроблення зиготи і супроводжується множинними вадами розвитку, більшість з яких несумісні з життям і закінчуються мимовільним перериванням вагітності. Багаточисленними дослідженнями встановлена висока частота хромосомних порушень у плода при мимовільних спорадичних абортах. Вважається, що хромосомні аномалії являються основною причиною цієї патології. При цитогенетичному дослідженні в 50–65% абортусів виявлені хромосомні аномалії [1, 2, 22].

Із виявлених хромосомних аномалій абортусів у 49,8% установлена трисомія, частіше за все трисомія 16-ї хромосоми, у 23,7% – Х-моносомія, у 17,4% – поліплоїдія [1]. Вважають, що трисомія інших хромосом спостерігається також часто, але ця патологія є летальною на дуже ранніх стадіях розвитку, частіше на доклінічних, і не потрапляє в дослідження. Фенотип абортусів досить варіабельний – від анембріонії до внутрішньоутробної загибелі плода. Згідно з даними сучасної літератури, сумарні репродуктивні втрати становлять 50% до числа запліднень. При високому вихідному рівні утворення хромосомно-аномальних зародків відбувається природній відбір, спрямований на ліквідацію носіїв хромосомних мутацій [1, 22, 49].

Хромосомна патологія людини залежить не тільки від інтенсивності мутаційного процесу, але й від ефективності відбору. З віком ефективність відбору знижується. У більшості випадків хромосомна патологія виникає внаслідок мутацій *de novo* в статевих клітинах батьків з нормальним хромосомним набором у результаті порушення мейозу або як наслідок порушення мітозу. Летальний ефект мутації, який спостерігається у 30% зигот після імплантації, призводить до припинення розвитку ембріона, результатом чого є викидень [1, 24].

Порушення мейозу може бути зумовлено багатьма причинами, які впливають на каріотип плода: інфекцією, опроміненням, хімічними, лікарськими засобами, порушенням гормонального балансу, старінням гамет, дефектністю генів,

що контролюють мейоз і мітоз. Найбільш часті хромосомні порушення – зміна числа хромосом: трисомія, моносомія, триплодія, тетраплодія [1, 4, 22].

Особлива роль в етіології та патогенезі переривання вагітності в I триместрі належить ендокринним факторам. Частота ендокринної патології, за даними різних авторів, коливається від 15 до 30% [1–3, 10, 32]. Слід зазначити, що при виражених ендокринних порушеннях, як правило, спостерігається безпліддя. Для невиношування вагітності характерні стерті форми гормональних порушень, що виявляються при навантажувальних пробах і у зв'язку з підвищеними гормональними навантаженнями [1].

Найбільш значущим ендокринним фактором є недостатність лютеїнової фази. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) – клінічний діагноз неадекватної секреторної трансформації ендометрія, яка звичайно пов'язана із зниженням функції жовтого тіла яєчників. НЛФ може бути зумовлена різними причинами: гіперсекрецією лютеїнізуючого (ЛГ) і гіпосекрецією фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ) в I фазу циклу; гіпоестрогенією на етапі селекції домінантного фолікула, що призводить до зниження овуляторного піку ЛГ і зниження рівня естрадіолу, уповільнення темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасної індукції мейозу, внутрішньофоллікулярного перезрівання і дегенерації ооцитів. Зниження продукції естрадіолу призводить до недостатньої продукції прогестерону і відсутності належної секреторної трансформації ендометрія [1, 2, 29–31].

Для постановки даного діагнозу в клініці використовують кілька тестів: методи функціональної діагностики, визначення преовуляторного діаметра фолікула, біопсія ендометрія на 25–26-й день циклу, визначення рівня прогестерону в середині другої фази циклу. Однак, розуміючи механізм дії гормонів на тканини-мішені, не завжди можна пов'язати НЛФ з низьким рівнем гормонів. НЛФ може бути зумовлена ураженням рецепторного апарату ендометрія різного ступеня вираженості. При цьому навіть при нормальному рівні гормонів у крові за тестами функціональної діагностики виявляється НЛФ [1, 29].

Термін „недостатність лютеїнової фази" використовують при морфологічній оцінці ендометрія в постовуляторний період, частіше на 25–26-й день циклу. Невідповідність морфологічних змін дню циклу дозволяє поставити морфологічний діагноз. Вірогідно встановити наявність НЛФ можна тільки при дослідженні ендометрія на 6–8-й день після овуляції (час імплантації). У цей період в ендометрії виникають значні зміни порівняно з іншими днями циклу. Це пов'язано з виникненням „вікна імплантації", для якого характерна поява виражених піноподій – утворень на поверхні ендометрія (мікровип'ячувань), котрі являються місцем для імплантації. Відстрочка появи „вікна імплантації" може свідчити про НЛФ [1, 40].

Ряд досліджень з визначення рівня прогестерону в жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі показали, що діагностика НЛФ за рівнем прогестерону менш інформативна, ніж морфологічна оцінка ендометрія. Продукція прогестерону має пульсовий характер, і рівень прогестерону коливається протягом доби від 2,3 до 40 нг/мл. Для достовірного встановлення діагнозу необхідно досліджувати рівень прогестерону в динаміці, а це не завжди можливо в клінічній практиці [1].

Отже, причин розвитку НЛФ може бути декілька і вони не завжди пов'язані з рівнем гормонів, що продукують яєчники. Але навіть якщо механізм формування НЛФ не пов'язаний з рівнем прогестерону, механізм переривання вагітності пов'язаний з тими змінами, що відбуваються в ендометрії в результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовленої недостатністю продукції або неадекватністю реакції органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, строми, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції плодового яйця, і в результаті відбувається викидень [1, 2, 23, 29–31].

Однією з причин формування НЛФ і переривання вагітності може бути НЛФ, обумовлена гіпосекрецією ФСГ за рахунок ендокринної патології: стертих форм гіпотиреозу, гіперпролактинемії та інших ендокринних захворювань. Гіпосекреція ФСГ в першу фазу циклу призводить до гіпоестрогенії на етапі секреції домінантного фолікула. Гіпоестрогенія призводить до уповільнення темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасній індукції мейозу, внутрішньофолікулярному перезріванню і дегенерації ооцита, до зниження овуляторного піку ЛГ. Зниження секреції естрадіолу і утворення неповноцінного фолікула призводить до недостатньої продукції прогестерону і відсутності необхідної трансформації ендометрія. Низький рівень прогестерону за механізмом зворотного зв'язку призводить до високого рівня ЛГ і низького рівня ФСГ. У цих умовах спостерігається безпліддя, а в разі менш виражених змін запліднення можливе, але оптимальних умов для розвитку вагітності немає, і вона переривається [1–4].

У деяких випадках НЛФ обумовлена ураженням ендометрія або особливостями його рецепторного апарату. Також вважають, що порушення в рецепторній ланці ендометрія можуть бути зумовлені порушенням експресії генів рецепторів прогестерону [1, 29, 40].

З перших тижнів вагітності в жінок з цим варіантом НЛФ відзначається відставання розмірів матки від терміну гестації. За даними гормонального дослідження виявляється низький і повільний підйом рівня ХГЛ і трофобластичного специфічного β_1-глікопротеїну. За даними УЗД більш тривалий час, ніж в нормі, візуалізується кільцеподібний хоріон, гіпоплазія хоріона, раннє зникнення жовткового мішка [1].

У клінічній практиці досить складно оцінити ступінь вираженості і причини формування НЛФ, але в цьому допомагають сучасні методи діагностики: УЗД трансвагінальним датчиком для оцінки товщини і лінійності ендометрія, метод допплєрометрії для оцінки кровообігу в матці (в ендометрії) на рівні базальних і спіральних артерій [1, 7, 12, 13, 16].

Серед ендокринних факторів загрози переривання вагітності після НЛФ важливе місце посідає гіперандрогенія різного ґенезу. Гіперандрогенія – патологічний стан, зумовлений зміною секреції андрогенів, порушенням їх метаболізму і зв'язування на периферії. Згідно із сучасними поглядами залежно від джерела підвищеної секреції андрогенів розрізняють три основні форми гіперандрогенії: наднирникового (30%), яєчникового (12%) і змішаного (58%) ґенезу [1–3, 27]. Порушення біосинтезу і метаболізму андрогенів чинить тривалий стійкий вплив на різноманітні ланки репродуктивної системи жіночого організму. Андрогени, що є безпосередніми попередниками жіночих статевих гормонів, необхідні в розвитку репродуктивної функції і в підтриманні гормонального гомеостазу. Але високий рівень андрогенів порушує шлях ароматизації в естрогени, інгібує ФСГ й утворення рецепторів ЛГ, зупиняє розвиток фолікула, в результаті чого спостерігається його атрезія. Метаболізм андрогенів відбувається через 5α-редуктазу, утворюється андроген, який не здатний перейти в естроген [1, 2, 29, 35] .

В останні роки провідну роль в етіопатогенезі загрози переривання вагітності відіграють інфекційні фактори: бактеріальні, вірусні, паразитарні, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами [1–3, 10, 15]. Значна поширеність урогенітальних інфекцій серед вагітних нині зумовлена фізіологічним імунодефіцитом під час вагітності,

який поглиблюється під впливом несприятливого екологічного стану; погіршенням соціально-економічного положення в країні, легалізацією вільних сексуальних відносин, збільшенням психоемоційного навантаження на організм вагітної. Провідними етіологічними чинниками невиношування вагітності є збудники урогенітальних інфекцій: *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis*, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, гриби роду *Candida*, які можуть справляти різноманітний вплив на систему мати–плацента–плід. Згідно з даними сучасної літератури, кольпіт діагностуються в 50–67% вагітних. При цьому переважають захворювання мікоплазменної (25%), хламідійної (15–20%) або кандидозної (11–15%) етіології [2, 15].

Важливе значення в характері порушень, спричинених вірусною інфекцією, має термін вагітності, в якому виникло внутрішньоутробне інфікування. Чим менший термін, тим вища вірогідність зупинки розвитку вагітності і формування вад розвитку. На сьогодні встановлено, що віруси можуть проникати до плода кількома шляхами, але найбільше значення має трансплацентарний шлях передачі інфекції. Плацента представляє собою фізіологічний бар'єр, який перешкоджає проникненню вірусу до плода. Але на ранніх етапах вагітності клітини трофобласта, які швидко діляться, мають високий рівень обмінних процесів і являються прекрасним середовищем для реплікації вірусних частинок, які можуть справляти прямий пошкоджувальний вплив на плаценту [1, 2].

Загроза переривання вагітності в багатьох випадках обумовлена імунологічними причинами, які, у свою чергу, можуть бути пов'язані з рівнем ендогенного прогестерону в організмі жінки [1, 2, 17, 18, 30, 31]. Згідно із сучасною теорією, антигени плода можуть бути розпізнані материнською імунною системою вже на 2–3-й день після запліднення, а повний розвиток даної імунологічної реакції спостерігається на 15–16-й день вагітності. У сучасній літературі описано 3 основних способи відторгнення плода: вплив симетричних цитотоксичних антитіл; реакція, опосередкована Th1, і деструкція ембріона натуральними кілерами (NK). Симетричні антитіла за допомогою Fab-фрагмента зв'язуються з антигенами плода, активуючи складний каскад цитотоксичних і фагоцитарних реакцій, що призводить до відторгнення ембріона [1, 17, 34].

Загроза переривання вагітності настає і при зміщенні балансу Th1/Th2 в бік Th1, медіаторами якого виступають такі прозапальні цитокіни, як фактор некрозу пухлин α (ФНП-α) та інтерферон γ (ІНФ-γ). Th1 справляє прямий цитотоксичний вплив на клітини ембріона, і крім того, шляхом активації системи коагуляції призводять до формування внутрішньосудинних тромбів і порушення кровопостачання плода, а потім – і до його закономірній загибелі. Цитокінова активація NK-клітин обумовлює їх трансформацію в лімфокінактивовані клітини (ЛАК), що володіють здатністю руйнувати клітини трофобласта. NK-клітини не експресують рецептори Т-хелперів і характеризуються базальною реактивністю, тобто можуть знищувати чужорідні для організму клітини дуже швидко, без попередньої сенситизації до них. Цитотоксичний ефект NK-клітин може спостерігатись вже через 4 год після контакту з антигеном. У цитоплазмі NK-клітин містяться гранули з протеїназами, котрі шляхом перфорації мембран чужорідних клітин потрапляють в їх середину і індукують апаптоз [34, 36, 43].

Основним механізмом збереження вагітності на ранніх термінах є імуносупресія [1–3, 34]. На сьогодні існує достатньо доказів про роль ендогенного прогестерону в попередженні реакції відторгнення плода. Теорія Вегманна (Wegmann) говорить, що „фізіологічна вагітність залежить від переважання Th2-цитокінів". Ці цитокіни (ІЛ-4, 5, 10, 15) є прозапальними, не цитотоксичними. Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангіогенез, підвищують продукцію ХГ, а також здійснюють імуносупресію. Th1-цитокіни (ФНП-α, ІЛ-2, ІЛ-12) – запальні, цитотоксичні цитокіни, які здатні руйнувати клітини трофобласта, активувати каскад коагуляції і стимулювати діяльність NK. Ендогенний прогестерон може пригнічувати продукцію Th1-цитокінів і зміщувати баланс Th1/Th2 у бік переважання Th2.

В умовах достатньої кількості ендогенного прогестерону материнські лімфоцити синтезують білок з низькою молекулярною масою – PIBF (progesterone induced blocking factor), концентрація якого зростає із збільшенням терміну гестації, а її зниження може призводити до переривання вагітності. Біологічні функції PIBF являються захисними для плода. PIBF зміщує баланс цитокінів у бік переважання Th2, збільшує продукцію В-лімфоцитами асиметричних блокуючих антитіл, які допомагають приховати антигени плода від материнської імунної системи, інгібує коагуляцію, а також знижує активність NK і блокує їх конверсію в ЛАК. Механізм інгібування PIBF-цитотоксичності NK реалізується через блокування їх дегрануляції і вивільнення білків-перфоринів, а також пригнічення продукції ІНФ-γ і ФНП-α. Крім того, PIBF інгібує вивільнення арахідонової кислоти, знижуючи тим самим продукцію простагландинів. Завдяки всім цим ефектам, PIBF запобігає деструкції клітин ембріона, і, можливо, є своєрідним „ключем" до його виживання. Експериментальні дослідження *in vitro* показали, що лімфоцити мають рецептори до ендогенного прогестерону, а на фоні дефіциту PIBF виникає інгібування утворення асиметричних блокуючих антитіл [1, 34, 36, 43].

В останні роки увагу багатьох дослідників привертає так звана цитокінова сітка плаценти, яка є складним механізмом контролю над процесами, що відбуваються в межах фетоплацентарного комплексу. Цитокіни, відкриті як молекули сигналізації між клітинами імунної системи, на сьогодні розцінюються як універсальні посередники міжклітинного „спілкування". Під час вагітності регуляція через цитокіни відіграє важливу роль. Про це свідчить той факт, що у фетоплацентарному комплексі виявлені всі відомі на сьогодні цитокіни [1–4, 26, 47].

З появою вчення про фактори росту (ФР), які зумовлюють майбутню морфологію плаценти, окреслився новий напрямок у вивченні патології в системі мати–плацента–плід. Є передумови вважати його перспективним , оскільки ФР – клітинні поліпептози, здатні стимулювати чи гальмувати ріст тканин, у тому числі кровоносних судин і залозистих тканин [20, 26].

За сучасними уявленнями, структурна готовність плацентарного кровотоку визначається ступенем інвазії клітин позаворсинчастого цитотрофобласта у стінки спіральних артерій плацентарного ложа, тобто в зону анатомічного контакту міжворсинчастого простору плаценти та підлеглого ендометрія матки [26]. До 8–10-го тижня гестації настає перша хвиля інвазії позаворсинчастого цитотрофобласта в плацентарне ложе, яка протягом 8–12 тиж поширюється на ендометріальні сегменти спіральних артерій і зумовлює формування постійного матково-плацентарного кровотоку, адекватного потребам ембріона.

Патологія гестаційної перебудови спіральних артерій плацентарного ложа пояснюється неповною чи недостатньою інвазією цитотрофобласта, активність якого, очевидно, регулюється місцевими ФР. Якщо це відбувається під час першої хвилі, то виникає відтермінування початку матково-плацентарного кровообігу, утворюються ділянки некрозів в ендометрії, аж до повного відмежування якірних ворсин і плацентарного ложа із загибеллю ембріона [20, 26, 47].

Ключовою подією перших 12 тиж гестації є формування гемодинамічної підсистеми, яка об'єднує окремі компоненти функціональної системи мати–плацента–плід в єдине ціле. Патогенез невиношування вагітності на ранніх термінах у кінцевому результаті зводиться до порушення нормального перебігу процесів плацентації, в регуляції тонких механізмів якої беруть участь ФР – регуляторні цитокіни, здатні стимулювати чи гальмувати ріст тканини хоріона і кровоносних судин [26].

До 15% втрат вагітності зумовлені патологією матки як однією з провідних причин переривання вагітності. Частота вад розвитку матки в популяції становить усього 0,5–0,6%. Вади розвитку матки більшість дослідників вважають спорадичними або мультифакторними, проте були виявлені полігенні або генетичні порушення в експресії цих аномалій. Вади розвитку жіночих статевих органів часто комбінуються з вадами розвитку сечовидільної системи (наприклад, при однорогій матці більш ніж у 40% спостерігається агенезія нирки з боку відсутнього або рудиментарного рогу), оскільки ці системи характеризуються спільним онтогенезом [1, 30].

У разі невиношування вагітності найбільш часто спостерігаються такі види аномалій розвитку матки: внутрішньоматкові перетинки, дворога, сідлоподібна, однорога, подвійна матка. Більш тяжкі форми вад розвитку матки (рудиментарна, дворога з рудиментарним рогом) спостерігаються дуже рідко. Але для цих форм аномалій більш характерна безплідність, ніж невиношування [1, 30, 31].

Механізм переривання вагітності за наявності вад розвитку матки пов'язаний з порушенням процесу імплантації плодового яйця, недостатнім розвитком ендометрія внаслідок недостатньої васкуляризації органа, тісними просторовими взаємовідносинами, функціональними взаємовідносинами міометрія. Найбільш часта вада розвитку матки в разі невиношування вагітності – внутрішньоматкова перетинка, що становить до 55% аномалій матки. Ранні викидні за наявності даної вади розвитку пов'язані з порушенням децидуалізації ендометрія, а також з імплантацією на перетинці [1].

У деяких випадках причину загрози переривання вагітності встановити неможливо. Мабуть, це пов'язано з недостатнім обстеженням, а також недостатніми знаннями причин цієї патології.

Клінічна діагностика загрози переривання вагітності ґрунтується на виявленні таких ознак:

- підтвердження факту наявності маткової вагітності;
- відчуття тяжкості, болю в нижніх відділах живота та в попереку (ниючого або переймоподібного характеру);
- слизові, слизово-сукровичні виділення із статевих шляхів при закритій шийці матки;
- підвищення тонусу міометрія, в тому числі локального тонусу, і підвищення збудливості матки;
- нестійкий, знижений характер базальної температури;
- розм'якшення і вкорочення шийки матки [2, 4, 27] .

Крім аналізу анамнестичних і клінічних даних для достовірного встановлення діагнозу найбільш інформативним методом є УЗД органів малого таза. При цьому доцільно використовувати трансвагінальне УЗД, що дозволяє провести детальний аналіз анатомічної структури ембріона і плодового яйця, необхідних для оцінки характеру перебігу вагітності і складання прогнозу [12, 16].

У разі загрози переривання вагітності під час проведення УЗД органів малого таза спостерігаються: наявність локального потовщення міометрія у формі валика, що вип'ячується в порожнину матки; деформація контурів плодового яйця, його здавлення за рахунок гіпертонуса матки; низьке розташування плодового яйця в порожнині матки; відсутність жовтого тіла вагітності в яєчниках; наявність вогнища відшарування хоріона або плаценти [1, 48].

Як відомо, розвиток ембріона значною мірою залежить від успішного завершення процесу імплантації та встановлення матково-плацентарної гемодинаміки. Порушення в період імплантації, раннього ембріогенезу та плацентації призводять до первинної плацентарної недостатності, що клінічно проявляється картиною загрози переривання вагітності з ранніх термінів. Згідно з даними літератури, плацентарна недостатність розвивається у кожної другої жінки з явищами загрози переривання вагітності. У той же час загроза переривання вагітності в першому триместрі з наявністю часткового відшарування плодового яйця та утворення ретрохоріальної гематоми не є фактором ризику розвитку первинної плацентарної недостатності, а її проявом, що поглиблює порушення гемодинаміки в системі мати–хоріон–ембріон.

Морфологічною основою розвитку плацентарної недостатності у жінок із загрозою переривання вагітності є зміни мікроциркуляції в спіральних артеріях внаслідок первинного порушення анатомічної структури преплацентарного ложа матки.

На сьогодні допплєрометричне дослідження є основним методом оцінювання стану матково-плацентарного комплексу, що зумовлено безпечністю, економічністю та значною діагностичною цінністю. Допплєрометричну оцінку кровотоку в спіральних артеріях здійснюють шляхом реєстрації стійких кривих швидкостей кровотоку протягом 3–5 серцевих циклів з кольоро-кодуємої ділянки вздовж базальної пластинки безпосередньо під ворсинчастим хоріоном у 4–5 точках з наступним вирахуванням середніх значень індексів судинного опору. Підвищення індексів судинного опору в субдомінантній матковій артерії є достовірною ознакою загрози переривання вагітності.

Отже, кольорова допплєрометрія є одним із візуалізуючих методів дослідження, який дозволяє оцінити функціональні зміни преплацентарного кровотоку при вагітності та прогнозувати ймовірність її ускладнень. Зміни показників маткового кровотоку, що визначаються за допомогою кольорової допплєрометрії, є маркерами ускладненого перебігу вагітності та потребують своєчасного диференційованого лікування і динамічного спостереження [33].

Перший триместр вагітності – найбільш складний період вагітності, і багато в чому визначає її перебіг. У цей період відбувається ембріогенез, формування плаценти і становлення складних взаємовідносин організму матері і плода. Лікування в цей період повинно проводитися так, щоб не порушувати ці складні процеси. Згідно з рекомендаціями Королівської колегії акушерів і гінекологів (Великобританія), основу лікування повинна складати психологічна підтримка [2, 6, 11].

Фармакотерапія під час вагітності – дуже складна і багатогранна проблема. У терапевтичному довіднику Вашингтонського університету (1998) відносно даної проблеми вказано, якщо призначення лікарських засобів не має гострої необхідності, слід уникати застосування будь-яких медикаментів у I триместрі вагітності. Демедикалізація лікувального процесу – основний постулат медицини XXI століття. На цьому заснована вся сучасна інноваційна технологія зцілення організму: зменшення кількості фармацевтичних препаратів і використання медикаментів, перевірених методами evidence based medicine [1, 2, 4, 30].

В Україні безпечність препарату є визначальним чинником при лікуванні загрози переривання вагітності. Медикаментозні препарати не повинні мати тератогенний або ембріотоксичний ефект і порушувати складні гормональні або імунні взаємовідносини. Лікування повинно

бути комплексним і включати такі етапи: фізичний і сексуальний спокій, психотерапія, седативні засоби, спазмолітична терапія, вітамінотерапія, патогенетично зумовлена гормональна терапія залежно від причини загрози переривання, терміну вагітності та показників вмісту гормонів у крові жінки. Дози лікарських засобів підбирають індивідуально під контролем клінічних і лабораторних показників [1, 27, 30, 31].

Приймаючи до уваги, що в ранні терміни вагітності (2–4 тиж) мимовільні аборти більш ніж на 50% зумовлені хромосомними аномаліями, не рекомендується призначати гормональні або імунні методи терапії в тих випадках, коли причину загрози переривання вагітності встановити неможливо і жінка при цьому не була обстежена до вагітності. Медикаментозні засоби, в тому числі і гормональні, повинні призначатися за суворими показаннями в мінімальних, але ефективних дозах. З метою обмеження тривалості застосування медикаментозних засобів доцільно використовувати немедикаментозні види терапії [4, 27].

Для лікування загрози переривання вагітності широко застосовують прогестини [1, 2, 29]. Наприклад, у Франції прогестерон – препарат, який найчастіше призначають у разі загрози переривання вагітності [51], а в Італії прогестини призначають майже в одній третині всіх випадків загрози викидня [52]. Проте в останні роки зарубіжними вченими було проведено ряд досліджень, які вказують на те, що прогестини не попереджують викидень у першій половині вагітності [53–55]. Однак ці результати слід інтерпретувати з обережністю, доки вони не будуть підтверджені крупними, адекватно структурованими дослідженнями згідно з доказовою медициною [5].

В Україні застосовується цілий ряд гормональних препаратів, кожен із яких має свої переваги і знайшов широке впровадження в клінічну практику [2, 18, 25, 30, 32].

Дидрогестерон (Дуфастон) – ізомер прогестерону, який володіє високою спорідненістю до прогестеронових рецепторів. Дидрогестерон схожий з ендогенним прогестроном за фармакологічною дією, а до його переваг можна віднести можливість перорального прийому, високу біодоступність та можливість досягнення максимальної концентрації в крові вже через 0,5 год та підтримання стабільної концентрації активної речовини протягом 14–17 год. Завдяки цьому дидрогестерон швидко потрапляє до міометрія, знижує тонус матки, швидко купірує симптоми загрозливого аборту та забезпечує їх надійний контроль. Крім того, дидрогестерон має вибірковий прогестагенний ефект, не володіє естрогенною, андрогенною, анаболічною, глюкокортикоїдною і термогенною активністю та має високий профіль безпеки щодо організму матері і плода [1, 2, 6, 12, 14, 19, 21, 25, 41, 42].

Дуфастон, окрім гестагенного ефекту, володіє імуномодулюючим впливом на систему мати–плід аналогічно ендогенному прогестерону. Застосування дидрогестерону знижує абортивний ефект за рахунок зниження синтезу простагландинів шляхом інгібування, вивільнення арахідонової кислоти. Дидрогестерон збільшує рівень прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF), знижує рівень прозапальних цитокінів і забезпечує більш сприятливий перебіг вагітності [1, 2, 6, 14, 21, 37–39]. Дуфастон призначають перорально однократно 40 мг, потім по 10 мг кожні 8 год. Після зникнення симптомів загрози переривання вагітності лікування ефективною дозою продовжується ще 1 тиж, потім дозу Дуфастону поступово знижують [1, 6, 27, 32, 38, 39].

Утрожестан являє собою мікронізований прогестерон, який не має андрогенного і анаболічного ефектів, сприяє збереженню позитивного впливу естрогенів на ліпідний профіль крові, не впливає несприятливо на вуглеводний обмін і артеріальний тиск, не впливає на гемостаз і не викликає тромбофілічних порушень. Важливою здатністю прогестерону є пригнічення продукції інтерлейкіну-8 і простагландинів, які запускають механізм маткових скорочень. Препарат застосовують як перорально, так і інтравагінально в дозі 200–400 мг 2 рази на добу [1, 6, 27].

Ендометрин – натуральний мікронізований прогестерон, який отриманий шляхом екстракції з мексиканського батата і випускається у формі швидкорозчинних вагінальних таблеток. Мікронізація препарату дозволяє забезпечити велику площу всмоктування і більш високий ступінь проникнення діючої речовини в ендометрій. Крім того, ендометрин містить додаткові компоненти, які сприяють швидкому вивільненню прогестерону і забезпечують більш швидке досягнення його стабільної концентрації в ендометрії завдяки вагінальній формі введення препарату [2, 32].

Ендометрин показаний для підтримання ембріоімплантації та на ранніх термінах вагітності як доповнення функції жовтого тіла, як частини технології штучного запліднення жінок з безпліддям. Препарат призначають в дозі 200–300 мг на добу. Використання аплікатора при введенні ендометрину дозволяє уникнути потрапляння бактеріальної інфекції в піхву.

Ендометрин має широку доказову базу і є ефективним і безпечним у застосуванні препаратом [32].

У теперішній час раціональна тактика ведення вагітних із загрозою переривання вагітності включає в себе призначення препаратів магнію [1, 4, 6, 9, 27, 28, 31].

Магне-В6 являє собою комплексне поєднання, яке містить магній у формі лактату, що легко засвоюється, та вітамін В6. Поєднання магнію та вітаміну В6 пов'язано з тим, що вітамін В6 не тільки сприяє засвоєнню магнію в кишковому тракті, але й полегшує проникнення магнію в клітини і утримує його всередині клітини. Магне-В-6 – ефективний засіб лікування загрози переривання вагітності поряд з етіопатогенетичними [1, 4, 28].

Досвід застосування препарату магне-В6 у клініці невиношування вагітності ФДУ „Науковий центр акушерства, гінекології і перинатології" (Росія) показав такі результати: седативний ефект, зменшення відчуття тривоги, нормалізація сну у 85%; зменшення болю внизу живота, попереку у 65% вагітних. Магне-В6 забезпечує оптимальний рівень клітинного метаболізму і діє як м'який транквілізатор, замінюючи його. У комплексній терапії загрози переривання вагітності застосування Магне-В6 особливо може бути рекомендовано в тих випадках, коли є протипоказання до призначення β_2-адреноміметичних засобів [1, 28].

Але медикаментозна терапія загрози переривання вагітності не матиме очікуваного позитивного ефекту, якщо жінка не буде відчувати психологічної підтримки як від близьких, так і від медичного персоналу. Адже основу лікування загрози переривання вагітності повинна складати психологічна підтримка жінки [1, 2, 18].

Враховуючи все вище наведене найефективнішим методом попередження ранніх втрат вагітності є передгравідарна та преконцепційна підготовка. Вагітність повинна бути запланованою і бажаною. Кожна жінка повинна мати інформований доступ до всього діапазону методів безпечного планування сім'ї. Саме такий підхід дозволить зберегти і поліпшити репродуктивну функцію жінки. Стан репродуктивного здоров'я жінки виходить за рамки суто медичної проблеми, а ранні репродуктивні втрати негативно відображаються на репродуктивному здоров'ї нації в цілому та погіршують демографічну ситуацію в країні [1, 2, 6, 9, 10, 30, 34].

Отже, незважаючи на численні наукові розробки з приводу методів діагностики, лікування та профілактики загрози переривання вагітності в ранні терміни, а також значної

уваги як дослідників, так і практичних лікарів, не всі питання на сьогодні вирішені з цієї проблеми і потребують подальшого вивчення в майбутньому.

Угроза прерывания беременности в ранние сроки: современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор литературы)

И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.И. Коваленко

В статье представлены данные относительно эпидемиологии и факторов риска развития угрозы прерывания беременности. Освещены современные принципы диагностики и новые подходы к лечению угрозы прерывания беременности.

Ключевые слова: *угроза прерывания беременности, ранние репродуктивные потери.*

Threat of interruption of pregnancy in early terms: modern views on an etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment (the literature review)

I.B. Vovk, V.K. Kondratiuk, O.V. Trohimovych, A.I. Kovalenko

In article are submitted data concerning epidemiology and risk factors of development of threat of interruption of pregnancy. Modern principles of diagnostics and new approaches to treatment of threat of interruption of pregnancy are highlighted.

Key words: *threat of interruption of pregnancy, early reproductive losses.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО ,,Медицинское информационное агенство", 2010. – 536 с.
2. Подзолкова Н.М. Невынашивание беременности (учебно-методическое пособие) / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова. – М., 2010. – С. 3–36.
3. Аржанова О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева //Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. –Т. 53, № 1. – С. 37–41.
4. Кошелева Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. – СПб.: Издательство Н-Л, 2002. – С. 57.
5. Петренко Е. Акушерство, основанное на доказательствах: обзор существующих исследований // З турботою про жінку. – 2012. – № 2 (32). – С. 50–51.
6. Зайдиева З.С. Терапия угрозы прерывания беременности в первом триместре / З.С. Зайдиева, Д.М. Магометханова // Здоровье женщины. – 2007. – № 4 (32). – С. 52–56.
7. Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров // Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – М.: ООО ,,Медицинское информационное агентство", 2009. – С. 76–81.
8. Щербаков А.Ю. Клініко-патогенетичні особливості діагностики, лікування та профілактики невиношування вагітності: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Харків, 2002. – 25 с.
9. Стулакова О.М. Диференційований підхід до діагностики та комплексної терапії невиношування вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – К., 2004. – 17 с.
10. Невынашивание беременности: [учебно-методическое пособие] / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, А.А. Нестерова, А.Г. Львова. – М., 2004. – 40 с.
11. Полторак А.В. Прогнозування, удосконалення лікування та профілактики невиношування вагітності в першому триместрі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Вінниця, 2001. – 20 с.
12. Машинець Н.В. Прогнозування, рання діагностика та лікування невиношування вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – К., 2005. – 19 с.
13. Жабіцька Л.А. Нові аспекти патогенезу невиношування вагітності, лікування та профілактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – К., 2007. – 20 с.
14. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 25–27.
15. Захаренкова Т.Н. Инфекционные факторы при невынашивании беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.00.01 – акушерство и гинекология. – Минск, 2006. – С. 15.
16. Козар В.В. Використання комплексу показників для діагностики загрози переривання вагітності / В.В. Козар, Т.В. Мижирицька, А.В. Дьоркін // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 4 (34). – С. 8–10.
17. Імунологічні аспекти недоношування вагітності: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України / [В.О. Бенюк, В.Я. Голота, О.А. Диндар та ін.]. – К.:Інтермед, 2006. – С. 38–40.
18. Венцківський Б.М. Нові аспекти петогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності / Б.М. Венцківський, Л.А. Жабіцька // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 10–12.
19. Влияние дидрогестерона на иммунный статус женщин с высоким риском преждевременного прерывания беременности / Н.А. Хонина, А.В. Дударева, Н.М. Пасман [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.
20. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Бурлев, З.С. Задиева, В.Л. Тютюнник [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – № 6. – С. 7–12.
21. Jaroslav Kalinka. Влияние дидрогестерона на гормональный профиль и концентрацию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора у беременных с угрожающим абортом / Jaroslav Kalinka, Julia Szekeres-Bartho // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, выпуск 1. – С. 96–101.
22. Гинзбург Б.Г. Цитогенетические аспекты невынашивания в системе медико-генетического консультирования //Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6. – С. 57–59.
23. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности. Обзор / Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский, А.П. Мельников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 11–13.
24. Роль некоторых генетических полиморфизмов в невынашивании беременности / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, О.Н. Садекова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 83–89.
25. Серова О.Ф. Современные возможности коррекции гормональных нарушений у женщин с невынашиванием беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 2. – С. 47–50.
26. Семеніна Г.Б. Роль факторів росту в патогенезі невиношування вагітності // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 194–196.
27. Лихачев В.К. Практическое акушерство с неотложными состояниями // Руководство для врачей. – М.: ООО ,, Медицинское информационное агентство", 2010. – С. 17–30, 42–50.
28. Применение Магне В6 в комплексной терапии угрозы прерывания беременности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 2, Т. 4. – С. 39–40.
29. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4 (7). – С. 19–22.
30. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–64.
31. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Т.А. Старостина, Е.М. Демидова, А.С. Анкирская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 59–61.
32. Карпенко Н. Эндометрин: надежная поддержка функции желтого тела и профилактика преждевременных родов //Здоров'я України. Тематичний номер. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. – 2011. – № 3. – С. 33.
33. Допплерометрична характеристика гестаційної перебудови маткової гемодинаміки в ранні терміни вагітності / І.Б. Вовк, О.В. Трохимович, І.М. Дикан [та ін.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 8 (64). – С. 86–89.
34. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоров'я України. Тематичний номер. Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. – 2007. – № 5/1. – С. 3–5.
35. Abraham M.R. Adrenal disease and Pregnancy // E.Medicine 20 july. – 2004.
36. Clarc D.A., Croitoru K. Th1/Th2,3 imbalancedue to cytokine-producing NK, gammdelta T and NK in murine pregnancy decidua in success or failure of pregnancy // Am. J. Reprod. Immunnol. – 2001 – V. 45. – P. 257–265.

37. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss / Choi B.C., Polgar K., Xiao L. et al. // Hum. Reprod. – 200. – V. 15. – P. 45–59.
38. El-Zibdeh M.Y. Randomised study comparing the efficacy of reducing spontaneous abortion following treatment with a dydrogesterone and human chorionic gonadotrophin (hCG) // Fertil. Steril. – 1998. – V. 70. – P. 77–78.
39. Genazzani A.R. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century // Maturitas. – 1999. – V. 31–32, № 1. – P. 11–17.
40. Klentzeris L.D. The role of endometrium in implantation // Hum. Reprod. – 1997. – V. 12. – P. 170–175.
41. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells // Simoncini T., Caruso A., Giretti M.S. et al. // Fertil. Steril. – 2006. – V. 37. – P. 777–787.
42. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production / Szekers-Bartho J., Faust Z., Varga P. et al.// Am. J. Reprod. Immunol. – 1996. – V. 35, № 4. – P. 348–351.
43. Szekers-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortive effects: The role of PIBF // Ginecol. Endocrinol. – 2001. – V. 15, № 5. – P. 43–47.
44. Rodger L. Bick, James Madden, Karen B. Heller All Toofanian – Medscape Women's Health. – № 3 (3). – 1998.
45. Alberman E., Creasy M., Elliott M., Spicer C. Maternal factors associated with fetal chromosomal anomalies in spontaneous abortions // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1976. – Vol. 83. – P. 621.
46. Ankum W.M., Wieringa-De Waard M., Bindels P.J. Management of spontaneous miscarriage in the first trimester: an example of putting informed shared decision making into practice // BMJ. – 2001. – Vol. 332. – P. 1343.
47. Barrillari G., Albonici I., Fromzese O. The basi resiodues of placenta growth factor type 2 seguestered angiogenic factors into a salube form – implications for tumor angiogenesis // Am. J. Pathol. – 1998. – Vol. 152, № 5. – P. 1161–1166.
48. Filly R.A. Ultrasound evaluation during the first trimester // Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. – 3rd ed. / Ed. P.W. Callen. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. – P. 63.
49. Hsu L.Y.F. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis // Genetic Disorders and the Fetus. – 4th ed. / Ed. A. Milunsky. – Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998. – P. 179.
50. Ragan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage // Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 14. – P. 839.
51. Beyens M.N., Guy C., Ratrema M., and Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study // Therapie. – 2003. – V. 58. – P. 505–511.
52. Donati S., Baglio G., Spinelli A. and Grandolfo M.E. Drug use in pregnancy among Italian women // European Journal of Pharmacology. – 2000. – V. 56. – P. 323–328.
53. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 2. Art. No.: CD003511; DOI: 10.1002/14651858.
54. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion// Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. – 2005. – V. 97 (5). – P. 431–434.
55. Wahabi H.A., Abed Althagafi N.F., Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 3. Art. No.: CD005943; DOI: 10.1002/14651858.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НЕУДАВШЕЕСЯ ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЕ ТОЛКАЕТ ЖЕНЩИН К ПСИХИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВАМ

Если у женщины никак не получается завести ребенка, вполне вероятно, она может стать жертвой алкоголизма. Соответствующий риск у них в два раза выше по сравнению с женщинами, имеющими детей, показало исследование, представленное на ежегодной конференции Европейского общества репродукции человека и эмбриологии.

Британские специалисты подчеркивают: озвученные выводы говорят о том, что бесплодие стоит рассматривать в качестве разностороннего недуга. В связи с этим на ЭКО следует выделять больше средств.

В общей сложности отчет Исследовательского центра при Датском раковом обществе охватывает анализ фактов госпитализации около 100000 женщин, которые до этого обращались к врачу в связи с бесплодием. Сравнению подверглись бездетные женщины и родившие, в конечном счете.

Оказалось, у женщин, так и не забеременевших, вероятность госпитализации с диагнозом "алкоголизм и наркомания" была значительно выше, чем у рожавших. Кстати, риск госпитализации с шизофренией повышался на 47%, как и вероятность развития расстройства пищевого поведения. Притом, статистика была актуальна даже спустя 10 лет после попытки вылечить бесплодие. Правда, бездетные матери на 10% реже попадали в больницу с депрессией.

medkarta.com