Самопроизвольные аборты

(этиология, тактика)

Доцент кафедры акушерства СГМУ
Заслуженный врач Российской Федерации
Трещева Н.Д.

Архангельск – 09.04.2010

Самопроизвольные аборты (СА) относятся к проблеме невынашивания беременности

Самопроизвольный аборт (выкидыш) - спонтанное, без каких либо вмешательств извне прерывание беременности, начиная с зачатия до 28 неполных недель

Актуальность проблемы

- Большая частота – до 20% от числа зарегистрированных желанных беременностей
- Угроза прерывания беременности – самое частое осложнение беременности и наиболее частое показание к госпитализации (экономические затраты)
- Привычное невынашивание ведет к бездетности в семье (медицинская и социальная проблема)
- Эффективное преодоление невынашивания – резерв повышения рождаемости

Самопроизвольные аборты – «вечная проблема», постоянно изучается и обсуждается, вместе с тем не все вопросы на сегодняшний день решены

- дискутируются вопросы тактики: о необходимости госпитализации при угрозе выкидыша в ранние сроки, о целесообразности проведения «сохраняющей» терапии и ее компонентах, о показаниях для назначения препаратов прогестерона
- до настоящего времени большинство женщин после СА , даже повторных неудач, остаются без внимания (не проводится обследование и реабилитация репродуктивной функции

Классификация самопроизвольных абортов

1. По сроку гестации:

   ранние (в первом триместре) – 80%

   поздние (во втором триместре) - 20%

2. По клинической стадии: угрожающий, начавшийся, аборт в ходу, неполный аборт, полный аборт (стадия определяет прогноз и акушерскую тактику)
3. По наличию осложнений: не осложненные и осложненные аборты (инфекция, кровотечение)
4. Спорадические (случайные) и привычные аборты

- **Частота СА - составляет 10-20% (в среднем 15%) от числа клинически диагностированных беременностей**
- При учете беременностей по определению ХГЧ – частота СА возрастает до 30%, при этом 70% из них прерывается на стадии «биохимической беременности», когда она не может быть распознана клинически
- Часть беременностей прерывается еще раньше – до имплантации (на стадии зиготы, морулы, «свободной» бластоцисты), когда ХГЧ не попадает в кровь
- **С учетом прерывания в очень ранние сроки - на стадии «добиохимической» и «биохимической» беременности – прерывается каждая вторая беременность**

- Частота самопроизвольных абортов убывает по мере увеличения срока беременности
- 80% абортов приходится на первый триместр, 20% - на второй
- В большинстве случаев раннему выкидышу предшествует гибель эмбриона (неразвивающаяся беременность), затем происходит экспульсия погибшего продукта зачатия

Этиология самопроизвольных абортов

- Невынашивание беременности – универсальная реакция на любое неблагополучие в организме матери, в окружающей среде
- Невынашивание беременности – мультифакториальная патология, существует множество причин, которые нередко сочетаются
- Причины спорадических и привычных выкидышей различны

Спорадические аборты

- **Спорадический аборт – «случайный аборт»**, действие повреждающих факторов носит преходящий (временный) характер
- Большинство самопроизвольных абортов - это спорадические аборты (90-95%)
- **Каждая вторая женщины имела в жизни спорадический аборт** (если потеря беременности произошла на доклинической стадии – женщина и не догадывается о том, что была «небольшая» беременность и эта беременность потеряна)

Факторы риска (возможные причины) спорадических абортов

- Острые инфекции
- Курение (более 10 сигарет в день), употребление алкоголя, наркотиков, психотропных препаратов,
- Употребление кофеина (более 100 мг/сутки, 4 чашки)
- Облучение (рентгеновские исследования)
- Прием некоторых лекарств (прием НПВС в период, предшествующий зачатию в 1,5 раза повышает риск СА)

- Гипертермия
- Дефицит фолиевой кислоты (риск ВПР, невынашивания)
- Травма, включая инвазивные методики пренатальной диагностики (биопсия хориона, амниоцентез)
- Стресс
- Кратковременная дисфункция яичников (случайный «неудачный» яичниковый цикл с недостаточностью желтого тела)

Механизм повреждающего действия этиологических факторов зависит от того, в каком периоде они подействовали:

- Действие факторов в преконцепционном периоде (период предшествующий зачатию – происходит формирования гамет), приводит к «ошибкам мейоза» и хромосомным аномалиям в гаметах
- Действие факторов на стадии эмбриогенеза реализуется эмбриотоксическим (гибель эмбриона) или тератогенным эффектом (ВПР), как правило, с последующей экспульсией плодного яйца

При исследовании кариотипа тканей абортусов первого триместра, более, чем у 50% из них обнаруживаются **хромосомные аномалии**

- В основном (95%) это – **числовые нарушения хромосом** – как результат «ошибок мейоза» - анеуплоидия: моносомии (утрата одной хромосомы), трисомии (наличие добавочной хромосомы)
- Наиболее часты трисомии (60%) – чаще всего по 16, 13, 18, 21 (болезнь Дауна) и 22 хромосомам; на втором месте моносомия (20%)– синдром Шерешевского-Тернера (45ХО)
- Реже имеет место **полиплоидия (5%)**

- Вероятность хромосомных нарушений у продукта зачатия при аборте тем больше, чем в более раннем сроке прервалась беременность
- **Выкидыш при наличии хромосомных нарушений и ВПР – защитный природный механизм, направленный на предупреждение рождения больных детей – «естественный отбор»**
- Из 100% случаев беременностей с хромосомными нарушениями в 95% - они прерываются, и лишь в 5% случаев заканчиваются родами (может быть благодаря нашим чрезмерным усилиям по сохранению беременности !?)

Из сказанного можно сделать два вывода:

- Во первых, не пытаться при угрозе выкидыша в ранние сроки «во чтобы то ни стало» сохранять любую беременность, особенно незапланированную, а также в случаях, когда в преконцепционном или эмбриональном периоде имели место потенциально опасные факторы
- С другой стороны, не следует полностью переносить данные о большой частоте ХА у абортуса при уже **свершившемся аборте на аборт угрожающий (при котором расклад**

Тактика при угрожающем и начавшемся предположительно спорадическом самопроизвольном аборте (принятая в России)

- Госпитализация (предложить, но не настаивать!)
- Охранительный режим, психологическая поддержка
- Седативная терапия (по показаниям)
- **Спазмолитики** (но-шпа, папаверин, магне-В6)
- **Гемостатики по показаниям** (трансаминовая кислота, дицинон)

- **Препараты прогестерона , учитывая большую частоту хромосомных нарушений при спорадических абортах, назначать *по показаниям !***

Природный механизм прерывания беременности при хромосомных нарушениях у продукта зачатия

Нарушены обе главные функции трофобласта:

- Способность к инвазии (невозможность имплантации, поверхностная имплантация, неполноценная плацентация и гестационная перестройка спиральных артерий)
- Способность синтезировать ХГЧ (как следствие - недостаточная стимуляция желтого тела беременности - дефицит эндогенного прогестерона – неполноценная децидуальная трансформация эндометрия и несостоятельность механизмов иммуносупрессии)

Необоснованное назначение препаратов прогестерона может нарушить природный механизм естественного отбора

Показания к назначению препаратов прогестерона с профилактической целью и при угрозе аборта

- Привычное невынашивание беременности
- Нарушения менструального цикла, бесплодие в анамнезе
- Беременность, индуцированной или возникшая в результате ЭКО
- Половой инфантилизм (риск НЛФ и дефицит эндогенного прогестерона)
- Хронический эндометрит
- Угроза прерывания при запланированной беременности и доказанном дефиците прогестерона (КЦ, базальная температура)
- Высокий риск хронической плацентарной недостаточности

Обследование после спорадического аборта

Цель – выяснение по возможности причины выкидыша подготовка к следующей беременности.

Стандартный объем обследования ограничен:

- тщательная оценка акушерского, гинекологического, семейного анамнеза
- УЗИ органов малого таза (выявление возможной патологии матки, оценка объема и структуры яичников)
- оценка функции яичников по тестам функциональной диагностики (температурный тест)
- обследование на ИППП (при риске ИППП, при ОАА, при признаках хронических инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов, при инфицированном СА)

Расширение объема обследования – по показаниям

У 1-5% женщин с прерыванием первой беременности (предположительно спорадическим абортом) – этот

Профилактики спорадических абортов:

- планирование желанной беременности (позволяет свести к минимуму вероятность действия повреждающих факторов в преконцепционном и эмбриональном периодах)
- надежные методы защиты от случайной беременности - контрацепция

Привычный аборт (привычное невынашивание) – потеря двух и более (за рубежом – 3 и более) последовательных зарегистрированных беременностей, при этом в каждом случае к потере беременности приводит одна и та же причина, т.е. имеет место постоянный «заведенный» механизм в организме женщины или мужчины, приводящий при каждой беременности к ее прерыванию

- **Привычные аборты встречаются гораздо реже, чем спорадические (у 1-2% супружеских пар,**

  5-10% от всех самопроизвольных абортов)

Классификация причин привычных абортов

- Анатомические факторы
- Хромосомные и генетические дефекты
- Тромбофилии (врожденные и приобретенные)
- Иммунные нарушения (ауто- и аллоиммунные)
- Эндокринные факторы
- Хронические инфекции половых органов (хронический эндометрит)
- Идиопатические выкидыши (причина остается неизвестной)

Анатомические причины ПНБ (10-16%)

- Врожденные аномалии матки:

  двурогая матка – 37%,

  полная внутриматочная перегородка – 22%

  седловидная матка – 15%

  полное удвоение матки – 11%

  однорогая – матка – 5%

- Приобретенная патология матки: субмукозная миома матки, внутриматочные синехии
- Истмико-цервикальная недостаточность: врожденная при пороках матки, приобретенная (посттравматическая), функциональная

Хромосомные нарушения

- Частота в структуре причин ПНБ невелика (3-6%)
- В отличии от спорадических абортов, для которых характерны числовые нарушения хромосом в ткани **абортуса**, при привычном невынашивании – обнаруживают структурные нарушения **кариотипа родителей**

  (в большинстве случаев - сбалансированные реципрокные транслокации)
- В отличие от родителей у продукта зачатия формируются **несбалансированные хромосомные перестройки;** такой эмбрион **нежизнеспособен** (беременность чаще всего замирает и прерывается); гораздо реже (1-15%) – рождается ребенок с тяжелой хромосомной патологией

- При привычном невынашивании показана консультация медицинского генетика с проведением кариотипирования родителей для выявления хромосомных аномалий и оценки прогноза рождения ребенка
- При неблагоприятном прогнозе решается вопрос о донации яйцеклетки или сперматозоидов
- При возникшей беременности – показана пренатальная диагностика (биопсия хориона, амниоцентез с проведением кариотипирования)

Тромбофилии как причина ПНБ

- Тромбофилия – состояние готовности к тромбозам и ТЭ, как правило, обусловлено дефицитом антикоагулянтов
- Тромбофилии : врожденные и приобретенные
- Примером приобретенной является АФС (хронический ДВС- синдром)

Врожденные тромбофилии:

- дефицит антитромбина Ш
- дефицит протеина С иS
- мутация фактора У (лейденовская мутация)
- мутация гена протромбина
- гипергомоцистеинемия

Значение тромбофилий в акушерстве гораздо шире, чем только причастность к привычному невынашиванию

Показания для обследования системы гемостаза

- Отягощенность личного и семейного анамнеза по тромбозам и ТЭ
- Тромбозы и ТЭ при беременности или на фоне приема КОК
- Преждевременная отслойка плаценты
- Гестозы с ранним началом и тяжелым течением
- HELLP – синдром
- Привычное невынашивание
- Перинатальные потери
- Синдром потери плода
- ЗВУР (второй и третьей степени)

Иммунные причины ПНБ

- Выделяют ауто- и аллоиммунные нарушения, ведущие к ПНБ
- При **аллоимунных нарушениях** вырабатываются антитела к тканям плода
- При **аутоиммунных нарушениях -** образуются аутоантитела против антигенов матери, предметом агрессии иммунной системы становятся ткани материнского организма, а плод страдает вторично, из-за повреждения материнских тканей

Аутоиммунные нарушения

- Примером аутоиммунного нарушения, приводящего к ПНБ и целому ряду других акушерских осложнений, является антифосфолиидный синдром - АФС (хр. ДВС)
- Частота АФС в популяции 5%, среди женщин с ПНБ 25-40%
- При АФС без лечения плод погибает в 95% случаев
- Базисная терапия АФС при беременности – антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикоиды (?)
- К разряду аутоиммуных причин ПНБ относится анти-ХГЧ синдром, при этом блокируется биологический эффект ХГЧ

  (стимуляция желтого тела, участие в механизме иммуносупрессии); наличие аутоантител к прогестерону

Аллоиммунные нарушения

- При аллоиммунных нарушениях иммунный ответ матери направлен на новый генетический «материал», полученный от отца - против антигенов эмбриона
- Эмбрион/плод – своеобразный гетеротрансплантат, несущий 50% чужеродной для матери информации
- Во избежание отторжения чужеродного материала в организме матери происходит перестройка иммунной системы – формируется состояние физиологической иммуносупрессии
- При недостаточной иммуносупрессии – происходит отторжение плодного яйца (выкидыш)

Возможные причины несостоятельности гестационной иммуносупрессии:

Наличие у супругов повышенного количества (более 3) общих антигенов системы HLA - главного комплекса гистосовместимости (нередко при близкородственных браках); при этом материнский организм не в полной мере узнает чужеродный материал и недостаточно защищает его от агрессивных компонентов иммунной системы (снижен уровень блокирующих антител)

- До настоящего времени аллоиммунные факторы, ведущие к ранним потерям беременности и методы их коррекции **находятся в стадии изучения**
- **Нет единого мнения об эффективности методов терапии:** вшивании кожного лоскута, переливании лимфовзвеси (активная иммунизация лимфоцитами донора), введении препаратов человеческого иммуноглобулина)
- Возможен положительный эффект назначения препаратов дидрогестерона, с учетом его иммуномодулирующих свойств

Эндокринные причины ПНБ (10-20%) - НЛФ стойкого характера

Причины НЛФ:

- Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая недостаточность (половой инфантилизм)
- «Стертые» формы гиперандрогении (АГС, СПКЯ, гипоталамический синдром)
- Гиперпролактинемия (функциональная)
- Дисфункции щитовидной железы (субклинический гипотиреоз)

Причины НЛФ следует дифференцировать, так как **подходы к коррекции на этапе планирования очередной беременности различны**

Диагностика НЛФ вне беременности

- Выше частота анте- и постпонирующих циклов
- Базальная температура – фаза гипертермии менее 12 дней, ступенчатое повышение температуры
- УЗИ на 20-21 день цикла (М-эхо менее 10 мм)
- Биопсия эндометрия с помощью пайпель-кюретки на 6-7 день после овуляции (период «окна имплантации») – обнаруживает неполноценную секрецию
- Определение содержания уровня прогестерона в крови – мало информативно (индивидуальные нормативные показатели очень вариабельны + недостаточная чувствительность метода)

Коррекция НЛФ на этапе подготовки к очередной беременности при недостаточности ГГЯС

1 вариант - стимуляция овуляции небольшими дозами кломифена (сильный фолликул – сильное желтое тело) (полноценная фаза пролиферации и секреции) + дидрогестерон с 16 дня по 20 мг

2 **вариант** – фемостон 2/10 на 3 месяца до фертильного цикла, в планируемом фертильном цикле с 16 по 26 день +дюфастон 10 мг

3 вариант - препараты прогестерона после овуляции (на следующий день повышения ректальной температуры)

4 **вариант** – 2-3 месяца КОК в расчете на «рибаунд эффект»

При наступившей беременности: ЗГТ дидрогестероном

При НЛФ на фоне гиперпролактинемии

- на этапе планирования – небольшие дозы бромокриптина
- при возникновении беременности – отмена бромокриптина, поддержка прогестероном в течение первого триместра

При СПКЯ – гестагенная поддержка до 16 недель

При НЛФ на фоне субклинического гипотиреоза – препараты левотироксина, при возникновении беременности – увеличение дозы тиреоидных гормонов, поддержка гестагенами, профилактика ХПН

Надпочечниковая ГА (ВДКН или АГС)

- Избыток андрогенов у матери может привести к вирилизации НПО у плода женского пола
- При установленном диагнозе АГС у женщины лечение **дексаметазоном** начинают до наступления беременности в начальной дозе 0,25 мг и продолжают в индивидуально подобранной дозе (0,5-1 мг/с) в течение всей беременности
- Отменяют после родов с 3 суток на 0,125 мг каждые три дня
- Целесообразна пренатальная диагностика (в 17-18 недель определение 17-ОН-прогестерона в ОВ)

- Если носитель гена АГС **не мать , а отец ребенка** и в семье были случаи рождения ребенка с АГС, то беременная получает дексаметазон в интересах плода в дозе 1,5 мг/с в 2-3 приема после еды
- В 17-18 недель после верификации пола и экспрессии гена АГС у плода

  - если девочка и унаследовала АГС – продолжают

    лечение до конца беременности

  - если девочка без АГС - отменяют

  - если мальчик – отменяют

Инфекционные причины ПНБ

- Причиной ПНБ является **персистирующая в эндометрии инфекция – хронический аутоиммунный эндометрит** (в 60-70% случаев гистологически верифицирован при ПНБ)
- Длительная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к морфо-функциональным нарушениям, препятствующим нормальной имплантации и плацентации, формирует патологический иммунный ответ, ведущий к отторжению плодного яйца
- Пациентки с привычным невынашиванием должны быть обследованы на предмет ХЭ, при подтвержении диагноза – этапная комплексная терапия с планированием очередной беременности

Заключение

Причины невынашивания многообразны, могут сочетаться

- Наиболее частые причины спорадических абортов (числовые хромосомные аномалии, острые инфекции)
- Наиболее частые причины привычного невынашивания: хронические персистирующие в эндометрии инфекции, эндокринопатии, анатомические факторы
- К выяснению причины невынашивания следует стремиться в каждом случае **еще на этапе угрозы прерывания беременности, х**отя возможности обследования ограничены
- Все женщины, даже после первого выкидыша, подлежат обследованию в скрининговом объеме, который по показаниям может быть расширен

- Женщины с привычным невынашиванием должны быть обследованы в полном **объеме, позволяющим исключить ВСЕ потенциальные причины ПНБ** (включая консультацию генетика с проведением кариотипирования, обследование на тромбофилию, «скрытые инфекции», «стертые» формы эндокринопатий, иммунные нарушения)
- Помнить о возможности сочетания причин
- Только знание причины (причин) ПНБ позволяет выбрать правильную тактику, провести патогенетическую терапию
- Беременность у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе должна быть запланированной, т.е. зачатию предшествует подготовка с учетом этиологического фактора
- Каждая очередная неудача повышает риск

Поддержка гестагенами при невынашивании беременности

Биологические свойства эндогенного **прогестерона:**

- Прогестерон – гормон плодовитости «протектор беременности»
- На ранних сроках синтезируется гравидарным желтым телом яичника под влиянием ХГЧ, позднее - в плаценте; передача гормональной функции от желтого тела к плаценте (овариально-плацентарный переход) происходит в 8-10 недель (окончательно к 14-16 неделе)
- Еще до беременности прогестерон вызывает секреторную и децидуальную трансформацию эндометрия, от качества которых зависит успех имплантации и плацентации

- Прогестерон участвует в формировании матки – как плодовместилища (способствуя гипертрофии мышечных волокон, васкуляризации миометия)
- Поддерживает миометрий в состоянии «покоя»,снижая его чувствительность к окситоцину и подавляя синтез простагландинов
- Способствует выполнению шейкой «замковой функции» - поддержанию тонуса истмико-цервикального отдела (опора для растущего плодного яйца)

Эндогенный прогестерон – иммуномодулятор, участвует в формировании состояния гестационной иммуносупресии, направленной на предовращение отторжения плодного яйца

- Во время беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к **прогестерону**
- Прогестерон, связываясь с рецепторами лимфоцитов, стимулирует синтез **прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ)**
- Под влиянием этого фактора в эндометрии снижается уровень цитотоксичных натуральных киллеров; синтез цитокинов в Th происходит с преобладанием 2-го (цитопротективного, антиабортивного) пути, а не 1-го (цитотоксичного, деструктивного, абортивного)

Препараты гестагенов, применяемые при беременности

Препараты для парентерального введения:

- Прогестерон для в/м введения; (+)позволяет поддерживать стабильную концентрацию в крови, (-) масляный раствор
- 17-ОПК (можно применять как альтернативный препарат)

Современные препараты для перорального и вагинального введения

- дидрогестерон (дюфастон),
- микронизированный прогестерон: утрожестан (капсулы), крайнон (гель)

Гестагены - норстероиды при беременности не применяются!

Особенности дидрогестерона (дюфастон)

- Современные препараты (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) изготавливаются из одного растительного сырья (соя, ямс) – диосгенин – прогестерон
- Но при производстве дидрогестерона полученный прогестерон подвергается дополнительному этапу обработки – длительному (в течение 9 месяцев) УФ-облучению
- В результате формула его несколько меняется – появляется одна дополнительная связь между 6 и 7 атомами углерода – образуется ретропрогестерон (стереоизомер прогестерона) или дидрогестерон

Незначительные изменения формулы дидрогестерона объясняют его отличительные свойства от препаратов микронизированного прогестерона:

- высокая биодоступность при пероральном приеме
- высокое сродство к прогестероновым рецепторам (в 1, 5 раза выше)
- высокая биологическая активность в низкой дозе (профилактическая доза 20 мг/сутки, лечебная - 30-40 мг/сутки)
- меньше стероидная нагрузка на печень

- Благодаря высокому сродству к рецепторам прогестерона дидрогестерон обеспечивает мощный иммуномодулирующий эффект – стимулирует синтез ПИБФ
- На сегодняшний день дидрогестерон – единственный гестагенный препарат, иммуномодулирующее действие которого подтверждено в официальных международных исследованиях

По данным профессора В.М.Сидельниковой, до 42% женщин с привычным невынашиванием имеют антитела к прогестерону (результат сенсибилизации при длительном и частом приеме прогестерона в анамнезе)

- Назначение препаратов микронизированного прогестерона данному контингенту не целесообразно: усиление сенсибилизации, отсутствие эффекта
- Назначение дидрогестерона (Дюфастон) с несколько измененной формулой дает хороший клинический эффект

Дидрогестерон на сегодняшний день можно считать идеальным гестагеном при беременности и препаратом выбора при привычном невынашивании

Спасибо за внимание!