



© Ю.Э. Доброхотова,
Т.А. Чернышенко, А.А. Аушева

Городская клиническая больница № 1
им. Н.И. Пирогова:
гинекологическое отделение,
Москва

РЕАБИЛИТАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

■ В статье представлен обзор литературы по неразвивающейся беременности (НБ), касающийся этиологических факторов, патогенетических механизмов прерывания беременности, методов обследования и лечения женщин с НБ в прегравидарный период. Особое внимание уделено гормональным и иммунологическим механизмам прерывания беременности, в частности недостаточности эффектов прогестерона, приводящие к нарушению выработки в эндометрии лимфоцитами матери прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, являющегося мощным локальным иммуносупрессором, обеспечивающим эмбриопротективный эффект. Обоснована актуальность дальнейшего изучения проблемы реабилитации репродуктивной системы у женщин с НБ и определены задачи лечащего врача в прегравидарный период.

■ **Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность; недостаточность лютеиновой фазы; цитокины

Вопросы охраны материнства и детства являются одними из приоритетных направлений современной медицины [23, 25]. Неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране и большой процент потерь желаемых беременностей, обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы [7, 11]. В структуре невынашивания, особенно ранних ее потерь, одно из главных мест занимает неразвивающаяся беременность (НБ), частота которой остается стабильно высокой [17]. Многочисленные работы рассматривают генез НБ с мультифакторных позиций: клиничко-эндокринологических, иммунологических, цитогенетических, морфофункциональных, инфекционных и т. д. [11, 16, 18, 21]. Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования данной проблемы, по-прежнему частота невыясненных причин НБ остается высокой (25–57 %). Перенесенная НБ отрицательно сказывается на репродуктивной функции женщин, так как у 27,4 % из них отмечается привычное невынашивание беременности [5]. Любая патология репродуктивной системы, сопровождаемая нарушением фолликулогенеза, может привести к увеличению числа аномальных гамет и, соответственно, к хромосомным аномалиям зародыша [1, 2]. По срокам гестации летальные пороки развития зародыша (плода) распределяются следующим образом: в I триместре — 50,6 %, во II триместре — 12,4 %, в III триместре — 2,1 %. Удельный вес хромосомных аномалий эмбриона среди причин неразвивающейся беременности составил 18 % [10]. Одной из основных причин прерывания беременности являются гормональные нарушения. Согласно данным В.П. Кулаженко (1991), эндокринные нарушения наблюдались у 68,5 % женщин с неразвивающейся беременностью. Эстрогенный дефицит яичников и гиперандрогения приводят к нарушению фолликулогенеза, формированию аномальных гамет и соответственно к неразвивающейся беременности [5, 20]. По данным ряда авторов среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре, основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников [15, 21]. 21–32 % невынашивания беременности обусловлены гиперандрогенией. Из них гиперандрогения надпочечникового происхождения у 30 %, яичникового генеза у 12,1 % и смешанного генеза у 57,9 % женщин с НБ. По данным А.Т. Раисовой, В.Г. Орловой (1990), среди женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдали ранние самопроизвольные выкидыши, в 10 раз — НБ. Повышение уровня андрогенов приводит, с одной стороны, к гибели зародыша непосредственно, а с другой стороны — к плацентарной недостаточности [14, 15]. При гипофункции яичников нарушается процесс имплантации, вследствие недостаточной секреторной и гистохимической перестройки эндометрия.

Доказано неблагоприятное влияние на течение беременности персистирующей патогенной и условно-патогенной флоры типа хламидий, уреаплазмы, микоплазмы, вируса простого герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмы и др. [6, 8]. Инфекционные заболевания беременных оказывают неблагоприятное влияние на плод или в результате непосредственного воздействия на него возбудителя, вызывая первичную фетопатию, или вследствие поражения плаценты, индуцируя плацентарную недостаточность и вторичную фетопатию [3, 8, 13]. Вирусные заболевания могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам, к порокам развития плода, внутриутробной инфекции, проявляющейся в постнатальном периоде. Практически нет пациенток с привычным невынашиванием, у которых не было бы персистенции нескольких вирусов [21]. В 62,5 % случаях у беременных с привычным невынашиванием, в анамнезе у которых были отмечены НБ, обнаружены специфические антитела к ЦМВ [20]. В несвоевременном прерывании беременности немаловажную роль играют аномалии развития гениталий, главным образом матки [16]. В последние годы появилось много работ, посвященных изучению роли аутоиммунных процессов, в частности, антифосфолипидного синдрома в патогенезе невынашивания беременности. Патогенное действие антифосфолипидного синдрома связано с патологической активацией внутрисосудистого свертывания крови, развитием повторных тромбозов, состояний, тромбоцитопенией и увеличением цитотоксичности клеток и тканей [2, 19].

Нередко причиной НБ может явиться экстрагенитальная патология матери (болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет и др.). Состояние общества, образ жизни, профессиональные условия, семейное положение, экологические факторы, а также вредные привычки оказывают определенное влияние на репродуктивную функцию женского организма [4]. Приводятся данные о влиянии плацентарных белков [24], цитокинов [23, 26], снижения уровня содержания витамина В12, локального фактора IGF-I, аутоиммунных процессов и нарушениях гемостаза [7, 27] в патогенезе невынашивания беременности. Ряд исследований приводят данные о роли эндометриальных факторов в развитии невынашивания беременности [29]. Изменения иммунного статуса у женщин с погибшей беременностью не являются однотипными, а в определенной степени связаны с ведущей причиной гибели плода. Согласно данным А.В. Мещеряковой (2000), в генезе НБ в 67 % наблюдений определенная роль принадлежит нарушениям локального иммуни-

тета. Для пациенток с НБ характерно снижение содержания Т-супрессоров, В-лимфоцитов и естественных киллеров [11]. По данным отдельных авторов на фоне хронического эндометрита происходит изменение локального иммунитета. Н.К. Тетруашвили (2000) отмечает, что во всех случаях НБ уровень противовоспалительных цитокинов ФНО, ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 превышал уровень регуляторных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [24]. В генезе привычного выкидыша важная роль принадлежит материнскому иммунному ответу, развивающемуся путем активации материнских макрофагов и НК, и изменения уровня продуцируемых цитокинов. При патоморфологическом исследовании выявляются признаки хронического воспалительного процесса. Все это обуславливает то, что генез НБ можно рассматривать с мультифакторных позиций.

По данным отдельных исследований после самопроизвольного прерывания беременности, восстановление менструальной функции и гипофизарно-яичниковых взаимоотношений происходит не ранее, чем через три менструальных цикла. У 10,2 % больных остаются стойкие нарушения в системе гипофиз-яичники [18]. Основные задачи, стоящие перед врачом при проведении реабилитационной терапии: выделить патологические изменения, подлежащие восстановительному лечению вне беременности, разработать этапность и последовательность восстановительной терапии, установить сроки проведения контрольных исследований, наметить преемственность терапии вне и в процессе следующей беременности [11]. Учитывая мультифакторность данной патологии, необходимо всестороннее обследование супружеской пары для выяснения причин гибели эмбриона (плода), для выяснения состояния репродуктивной системы и для проведения реабилитационных мероприятий с целью подготовки к последующей беременности. Обследование следует начинать с целенаправленного сбора анамнеза: наследственность, социальные условия жизни семьи, профессиональные вредности, вредные привычки, менструальная и детородная функция, сведения о муже [9, 11].

Признавая полиэтиологичность НБ, следует отметить, что одной из основных причин этой патологии (85 %) являются гормональные нарушения, все многообразие которых реализуется на уровне эндометрия недостаточностью лютеиновой фазы (**НЛФ**) [20, 21, 28]. Прогестерон — индуцированный блокирующий фактор, воздействуя на НК-клетки естественные киллеры направляют иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных НК клеток — больших гранулярных лимфоцитов несущих маркеры CD56+ CD16-. Кро-

ме того, есть данные, что прогестерон, стимулирует местно продукцию протеинов, особенно Tj-6, который связывает НК-клетки, вызывая у них апоптоз [21].

Гипоэстрогения на этапе селекции доминантного фолликула приводит к снижению уровня эстрадиола, замедлению темпов развития преовуляторного фолликула, преждевременной индукции мейоза, внутрифолликулярному перезреванию и дегенерации ооцита. Снижение продукции эстрадиола ведет к неполноценной продукции прогестерона, обусловленной им должной секреторной трансформацией эндометрия и механизму обратной связи, к высокому ЛГ. В этих условиях тактика подготовки к беременности состоит в назначении циклической гормональной терапии на 2–3 цикла, под контролем графиков ректальной температуры [21]. Многие авторы рекомендуют использовать с этой целью «Фемостон» — комбинированный препарат, содержащий 2 мг микронизированного 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона [5, 14, 17]. При отсутствии эффекта проводят стимуляцию овуляции, в частности клостильбегитом, нестероидным антиэстрогеном, который блокирует рецепторы эстрадиола на уровне гипоталамуса, что способствует усиленному выбросу люлиберина и увеличению секреции гонадотропинов гипофизом. Достижение полноценной овуляции приводит к формированию функционально активного желтого тела [21, 22]. При недостаточности рецепторного аппарата, выявленной у женщин с привычным невынашиванием беременности, гормональная терапия, как правило, оказывается неэффективной, авторы рекомендуют проведение электрофореза с солями меди в сочетании с комплексами метаболической терапии. Неполноценная лютеиновая фаза у многих женщин с привычной потерей беременности обусловлена наличием хронического эндометрита, поэтому многие авторы рекомендуют сочетанную терапию: антибактериальную и гормональную [9, 11, 12]. Больным с повышенным уровнем андрогенов Л.П. Зацепина (1985) рекомендует терапию адекватными дозами глюкокортикоидов, циклическую гормональную терапию комбинированными эстроген-гестаген-содержащими препаратами в течение 2–3 циклов [5]. При стертых проявлениях СПЯ яичникового и смешанного генеза В.М. Сидельникова (2002) рекомендует для подготовки к беременности следующую тактику: снижение массы тела, гестагены (дюфастон по 10 мг 2 раза с 16 по 26 дни цикла) 2–3 цикла подряд, при отсутствии беременности — стимуляция овуляции 2–3 цикла [21].

Несмотря на ряд исследований по разработке и внедрению методов реабилитации больных с невынашиванием и неразвивающейся беременностью,

частота неблагоприятных исходов беременности не имеет тенденции к снижению. В России прерывается каждая 5 желанная беременность, что еще более усугубляет неблагоприятную демографическую ситуацию в целом. Неблагоприятные исходы беременности вызывают сильнейшую психоэмоциональную реакцию у женщин, что способствует дальнейшему нарушению репродуктивной функции. Особенно опасны повторные неразвивающиеся беременности, приводящие к расстройствам менструальной функции, нарушениям гормональной регуляции, воспалительным заболеваниям половых органов, нарушениям структуры эндометрия, к дисбалансу иммунной системы.

В настоящее время разработано и внедрено в практику большое количество гормональных препаратов. Вместе с тем, следует отметить, что в доступной нам литературе недостаточно сведений о влиянии гормональных препаратов на иммунную систему у женщин с НБ в анамнезе, отсутствуют комплексные подходы к реабилитации данного контингента больных, что и обуславливает актуальность данного исследования.

Мы считаем, что даже после одной неразвивающейся беременности наиважнейшими задачами акушеров-гинекологов являются: проведение тщательного клинико-лабораторного обследования пациенток с использованием современных методов диагностики, включая исследование иммунного статуса (общего и локального) для выяснения этиологии и патогенеза НБ, разработка и проведение эффективной комплексной терапии в прегравидарный период, наблюдение и профилактическое лечение в процессе наступившей беременности.

Литература

1. *Бакотина И.В.* Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 151 с.
2. *Баркаган З.С.* Невынашиваемость беременности и мертворождаемость при нарушениях в системе гемостаза / Баркаган З.С., Сердюк Г.В. // Гематология и трансфузиология. — 1991. — № 4. — С. 36–41.
3. *Виницкий О.И.* Вопросы диагностики, клиники, патогенеза неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1988. — 34 с.
4. *Вихляева Е.М.* Возрастная патология репродуктивной системы женщины / Вихляева Е.М., Богданова Е.А., Кондриков Н.И. // Акуш. и гин. — 1994. — № 4. — С. 41–50.
5. *Зацепина Л.П.* Профилактика и лечение невынашивания у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук. — М. 1985. — 134 с.
6. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / Мещерякова А.В. Демидова Е.М., Старостина Т.А. [и др.] // Акуш. и гин. — 2001. — № 3. — С. 22–24.
7. *Кирющенко П.А.* Диагностика и дифференцированная коррекция синдрома диссеминированного внутрисосу-

- дистого свертывания крови у беременных с плацентарной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 21 с.
8. Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: дис. ...канд. мед. наук. — Иваново, 2004. — 151 с.
 9. Коробкова Е.С. Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: дис. ... канд. мед. наук. — Рязань, 2002. — 132 с.
 10. Кулаженко В.П. Аномалия развития абортусов / Кулаженко В.П. // Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина. — 1991. — С. 81–98.
 11. Мецержакова А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности I триместра: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 19 с.
 12. Мисник В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 151.
 13. Пестрикова Т.Ю. Преждевременные роды. Патогенез, клиника, терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 48 с.
 14. Раисова А.Т. Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности / Раисова А.Т., Орлова В.Г. // Профилактика, диагностика и лечение женщин с невынашиванием беременности и оказание помощи их детям: сб. научн. трудов / Под ред. В.М. Сидельниковой. — М., 1990. — С. 35–39.
 15. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией / Раисова А.Т. // Акуш. и гин. — 1991. — № 6. — С. 28–31.
 16. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 43 с.
 17. Серов В.Н. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: (методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов) / Серов В. Н., Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. — М., 2003. — 19 с.
 18. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
 19. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты в клинике невынашивания / Сидельникова В.М. // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 19. — С. 817–819.
 20. Сидельникова В.М. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. // Иммунология и иммунопатология системы мать-плод-новорожденный. — М., 2001. — С. 104.
 21. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. — М.:Триада-Х, 2002 — 304 с.
 22. Тетруашвили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 28 с.
 23. Тетруашвили Н.К. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов / Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г. Т. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 3. — С. 37–44.
 24. Baszak E. Clinical features of missed abortion / Baszak E., Sikorski R., Milart P., Wojcik D. // Ginekol. Pol. — 2001. — R. 72, N 12. — P. 1069–1072.
 25. Beer A.E. Reproductive medicine program Finch University of Health Science / Beer A.E., Kwak J. — Chicago: Medical School, 2000. — 96 p.
 26. Carp H.J. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion / Carp H.J., Torchinsky A., Fein A., Toder V. // Gynecol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15, N 6. — P. 472–483.
 27. Hypercoagulablethrombophilicdefectsandhyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss / Raziq A., Kornberg Y., Friedler S. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45, N 2. — P. 65–71.
 28. Szekeres-Bartho J. Progesterone — receptor mediated immunomodulations and anti-abortive effects (1). The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF) / Szekeres-Bartho J. // IX World congress of gynec. Endocrinology, December 4., 2001. — N-Y., 2001. — (Solvay Pharmaceuticals Satelite Symposium.).
 29. Taylor R.N. Effects of progestins and relaxin on glycodeilin gene expressions in human endometrial cells / Taylor R.N., Vigne G.L., Zhang P., Hoang P. // Am. J. Obstet Gynecol. — 2000. — Vol. 182, N 4. — P. 841–847.

REHABILITATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH MISSED ABORTION

Dobrohotova Y.E., Chernyshenko T.A., Ausheva A.A.

■ **Summary:** The article presents literature review about missed abortion concerning on etiology, pathogenesis, methods of examination and treatment before the next pregnancy. Especial attention is spared for hormonal and immunological mechanisms of spontaneous abortion, in particular progesteron insufficiency resulted in disorders of endometrial lymphocytes production of progesteron-induced blocking factor, that is strong local immunosuppressor provided embryoprotection. It has been shown the topicality of further investigation of reproductive function rehabilitation in women with missed abortion. Also the therapeutic objectives before the next pregnancy have been determined.

■ **Key words:** missed abortion; lutein phase insufficiency; cytokines