

САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ АБОРТ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В статье обсуждены механизмы развития ранней беременности, причины самопроизвольного аборта, подходы к его лечению и профилактике. Представлен анализ современных препаратов, используемых для поддержки беременности раннего срока.

Начальные этапы беременности значимы для последующего развития плода, а следовательно, и состояния здоровья ребенка. Защите эмбриона на ранних стадиях развития обеспечивают многие факторы, среди которых особое место принадлежит половым стероидным гормонам. Их продукцию в начале беременности осуществляет желтое тело, а затем – плацента. В результате биосинтез 17-β-эстрадиола достигает 15-20 мг в сутки, что превышает уровень вне беременности в 25-30 раз. Биосинтез прогестерона составляет 250-600 мг в сутки по сравнению с уровнем вне беременности, равным 0,1-40 мг за 24 часа с учетом фаз менструального цикла (табл. 1).

Преимущественное влияние прогестерона в лютеиновую фазу цикла способствует секреторной трансформации эндометрия с открытием «окна для имплантации» – непродолжительного (3-4 сут) периода в середине лютеиновой фазы. В этот период происходят определенные изменения в клетках всех слоев эндометрия. Так, мембраны клеток поверхностного эпителия, с помощью которых осуществляется первичный контакт бластоцисты с маткой, продуцируют в этот период специальные углеводсодержащие компоненты, облегчающие такой контакт: протеогликан гепаринсульфат, гликокаликс. Одновременно синтезируется один из факторов роста, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку тканей; на поверхности мембран эпителиальных клеток экспрессируется ряд адгезивных молекул.

В период «окна для имплантации» наблюдается максимальная секреторная активность железистого эпителия эндометрия. В результате происходит интен-

сивная продукция еще одного углеводсодержащего гликопротеина – протеина плазмы 14, которому отводят большую роль в защите эмбриона от разрушения материнской иммунной системой.

Содружественные с указанными выше изменения в период «окна для имплантации» происходят в клетках стромы эндометрия: популяция фибробластов трансформируется в псевдододецидуальный комплекс, меняются соотношения в субпопуляциях лимфоцитов, что в конечном итоге также направлено на облегчение процесса имплантации и защиту бластоцисты.

Начало беременности, т.е. появление фетального трофобласта, легко распознается по быстро растущему уровню хорионического гонадотропина. Как известно, к гонадотропинам относят гормоны передней доли гипофиза – ФСГ и ЛГ, т.е. те гормоны, которые влияют на процесс фолликулогенеза и развития желтого тела. Иными словами, обозначение «гонадотропин» свидетельствует о влиянии гормона на функцию гонад (яичников, яичек). С этих позиций обозначение «хорионический гонадотропин» вполне понятно, т.к. он обладает биологической активностью, подобной активности ЛГ: способствует развитию и сохранению функции желтого тела при наступлении беременности, стимулирует биосинтез прогестерона желтым телом. Активность фетального трофобласта особенно выражена в сроках 4/5 – 9/10 недель, т.е. в период, когда еще не сформировалась плацентарная ткань и прогестероновая поддержка беременности исходит только от желтого тела, которое необходимо защищать от преждевременной инволюции. Хорионический гонадот-

Биосинтез стероидных гормонов (мг за 24 часа)

Стероид	Небеременные	Беременные
17-β-эстрадиол	0,1-0,6	15-20
Эстриол	0,02-0,1	50-150
Прогестерон	0,1-40	250-600
Альдостерон	0,05-0,1	1-2
Кортизол	10-20	10-30

ропин является гликопротеином, который синтезирует почти исключительно фетальный трофобласт. Период его полураспада в 12 раз превышает таковой у ЛГ: соответственно 24 и 2 часа. Поэтому начало беременности можно отследить с помощью качественных и количественных определений хорионического гонадотропина в жидкостях организма (сыворотка крови, моча). Наиболее старыми диагностическими методами такого плана были тесты на животных, когда по изменениям, происходившим в гонадах некоторых их видов после введения мочи женщины, определяли наличие беременности: реакции на крольчихах (Ашгейм-Цондека), на самцах ряда пород лягушек (реакция Галли-Манини).

В дальнейшем широкое распространение получили качественные пробы с торможением агглютинации эритроцитов при добавлении мочи в пробирках или на слайдах и более чувствительные иммунометрические исследования образцов мочи, на которых основаны «тесты на беременность», используемые и в домашних условиях.

Более значимыми в силу своей специфичности стали методы количественного определения хорионического гонадотропина. Референтные пределы колебаний хорионического гонадотропина соответственно сроку беременности представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, резкий и

быстрый подъем его уровня начинается с 4-5 недель и продолжается до 7-8 недель. После 12 недель концентрация хорионического гонадотропина постепенно снижается, и желтое тело теряет свою ведущую роль в биосинтезе прогестерона. Происходит «лютео-плацентарная смена»: основным источником биосинтеза прогестерона становится плацента.

Следует отметить, что формирование плацентарной ткани также не обходится без участия хорионического гонадотропина, который способствует развитию синцитиального слоя трофобласта. Как известно, синцитиальный слой трофобласта (синцитиотрофобласт, плазмодиотрофобласт), представленный содержащей ядра протоплазматической массой, лишенной клеточных мембран, обладает способностью внедряться в подлежащие ткани (базальную децидуальную оболочку), тем самым способствуя закреплению плацентарных ворсин и образованию межворсинчатых пространств, заполненных кровью, вытекающей из разрушенных им маточных сосудов.

Совершенно очевидно, что недостаточность желтого тела, сопровождающаяся задержкой или нарушением секреторного развития эндометрия и «окна для имплантации» и, следовательно, проблемами для преембриона-эмбриона, опосредованно влияет на биосинтез хорионического гонадотропина, что замыкает порочный круг дефицита прогестерона с итогом

в виде аборта раннего срока беременности.

Недостаточность желтого тела относят к 1-й подгруппе II группы причин ановуляторных состояний по классификации ВОЗ, 1988 г. (гипоталамо-гипофизарная дисфункция). Для оценки этого состояния на сегодня полностью оставлены такие тесты как измерение базальной температуры тела в силу ее недостаточной чувствительности и специфичности. Еще в 1980-е годы было показано, что измерение базальной температуры позволяет распознать укорочение лютеиновой фазы только у 30% женщин с лютеиновой недостаточностью, документированной при гистологическом исследовании эндометрия (Downs K., Gibson M., 1983). Кроме того, укорочение лютеиновой фазы наблюдается в менструальных циклах здоровых женщин с сохраненной репродуктивной функцией.

Поэтому для оценки состояния желтого тела используют определение уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы и его уровень выше 18,0 нмоль/л считают достаточным для доказательства имевшей место овуляции (Rowe P. et al., 1997). В то же время пульсирующее освобождение ЛГ способствует значительной суточной флюктуации уровней прогестерона. Учитывая это обстоятельство, более точным считается его трехкратное определение между 18 и 26 днями: средний уровень > 15 нг/мл

Содержание хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременной женщины (иммунометрическое исследование)*

Сроки беременности	Референтные пределы, МЕ/л
Мужчины и небеременные женщины	<5
Беременность:	
<1 недели	5-50
2 недели	50-500
3 недели	100-10000
4 недели	1000-30000
5 недель	3500-115000
6-8 недель	12000-270000
9-11 недель	15000-250000
12 недель	15000-220000
II триместр	6000-100000
III триместр	2000-60000

* Многократное превышение физиологических концентраций наблюдается при трофобластической болезни (пузырный занос, хорионэпителиома).

(> 48 нмоль/л) свидетельствует об адекватной функции желтого тела (Abraham G. et al, 1974).

Другими хорошо известными методами являются УЗ оценка развития фолликула, толщины и состояния эндометрия, доплерометрическая характеристика кровотока в эндометрии и желтом теле, а также биопсия эндометрия в лютеиновую фазу цикла. Последний метод считают наиболее значимым, с информативностью 80-85% при условии правильной гистологической оценки данных и правильного выбора времени для биопсии.

По поводу времени биопсии нет единого мнения. Традиционно исследование в конце цикла – за три дня до ожидаемой менструации. Однако есть данные о целесообразности проведения исследования в середине лютеиновой фазы (фазы перимплантации) и даже во время пика ЛГ или коллапса фолликула.

Все многообразие причин аборта фактически можно свести к двум основным группам: 1) аборт, связанный с фетальными факто-

рами; 2) аборт, связанный с материнскими факторами.

К фетальным факторам относятся генетические причины аборта – нарушения развития зиготы и эмбриона. Внедрение таких методов как ультразвуковое исследование, доплерометрия, биопсия хориона с последующей оценкой кариотипа, выявлением моногенных заболеваний и др. позволило в настоящее время достаточно надежно диагностировать повреждения плода.

К материнским факторам следует отнести все остальные причины самопроизвольного аборта: экстрагенитальные заболевания, особенно – болезни почек, сердечно-сосудистой системы, диабет, дисфункцию щитовидной железы, синдром андрогенизации надпочечникового и яичникового генеза и другие эндокринопатии, острые и хронические интоксикации, перманентный прием ряда лекарственных средств и др. Особое место занимают инфекции, передающиеся половым путем, которые являются причиной 12-17% абортов. Имеют значение другие ин-

фекционные заболевания. Достаточно серьезно влияние на самопроизвольный аборт аномалий развития и заболеваний матки (миома, внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность, недостаточность матки в связи с возрастом старше 40 лет). Известно значение иммуноконфликтной беременности и антифосфолипидного синдрома, что, как правило, проявляется в прекращении беременности более поздних сроков.

Эти и другие факторы могут быть причиной одного или нескольких самопроизвольных абортов (привычный аборт). Последний встречается у 4-5% женщин репродуктивного возраста. Очень высокой остается потеря беременностей после их индукции: фактически 30-40% беременностей, полученных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, заканчивается абортом раннего срока. Процент самопроизвольного аборта выше у женщин в возрасте 35 лет и старше.

Как известно, угроза аборта

сопровождается болевым синдромом и кровоотделением (последнее наблюдается у каждой 5-6-ой женщины с этим осложнением). Появление кровоотделения существенно осложняет прогноз, т.к. в половине таких случаев беременность обычно прерывается. Кроме того, кровоотделение в ранние сроки беременности является серьезным индикатором возможных хромосомных и моногенных повреждений у эмбриона.

При отказе от хорионбиопсии в связи с риском аборта нарушение развития эмбриона может быть заподозрено при ультразвуковом исследовании по таким параметрам как толщина воротникового пространства у плода, тип плацентации, изменения артериального и венозного кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Подходы к лечению аборта раннего срока остаются достаточно дискуссионными: какой должна быть продолжительность лечения угрожающего аборта, следует ли проводить профилактическое лечение в группе риска, каково место препаратов прогестерона, эстрадиола, хорионического гонадотропина в этом лечении, как влияют лекарственные препараты на плод с учетом его возраста и пола, влияет ли угроза аборта раннего срока на дальнейшее течение и исход беременности? Указанные и другие вопросы сохраняют свою актуальность, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в этом направлении в разных клиниках мира. Так, показано, что задержка развития плода (причиной которой могут быть и проблемы ранней беременности) в последующем отражается на состоянии здоровья человека. Наличие полного регистра деторождений с 1874 года в одной из больниц г. Уппсала (Швеция) позволило Lithell Н. (1999) показать, что низкий вес при рождении способствует высокому риску развития диабета, гипертонии и смертности от сердечно-сосудистых забо-

леваний (включая ишемическую болезнь сердца) у лиц старше 50 лет, и этот фактор имеет гораздо большее значение, чем социальные-экономические причины.

Возвращаясь к вопросу о медикаментозном лечении угрозы аборта, следует отметить безусловный приоритет препаратов прогестерона и его агонистов как главных компонентов лечебного процесса. Также очевидна необходимость в назначении этих препаратов не только при угрозе, но и при риске аборта, т.е. всем пациенткам с лютеиновой недостаточностью до и во время беременности. Типичным примером потребностей в таком лечении являются женщины с индуцированной беременностью: после проведения протокола ЭКО пациентки по сути нуждаются в заместительной гормональной терапии, т.е. замещении дефицита прогестерона (а также и эстрадиола), необходимых для формирования и развития полноценного «плодовместилища» и не получаемых организмом в нужных количествах в связи с проблемами желтого тела, образование которого было нарушено, так как ему не предшествовал физиологический процесс овуляции.

О развитии беременности на фоне лютеиновой недостаточности следует думать у пациенток с привычным абортom, бесплодием, связанным с различными эндокринопатиями, и др. Начало и продолжительность лечения не лимитированы риском медикаментозного влияния на плод: прогестерон и близкие к нему агонисты не имеют такого влияния. Поэтому начало лечения зависит от конкретной ситуации, например, в протоколе ЭКО препараты назначают сразу после забора ооцитов, т.е. с 14-15 дня цикла. Раннее лечение может быть показано во всех случаях лютеиновой недостаточности. В то же время есть данные, что экзогенное введение прогестерона в лютеиновую фазу цикла, т.е. в период открытия имплантационного окна, может тор-

мозить его биосинтез желтым телом. В более поздние сроки введение прогестерона не оказывает влияния на его эндогенный биосинтез.

Поэтому на начальных этапах беременности предлагают введение препаратов хорионического гонадотропина (500-1000 МЕ ежедневно или 2500-5000 МЕ 1-2 раза в неделю) с целью стимуляции формирования и адекватной функции желтого тела. Следует отметить, что это лечение не всегда так успешно, как заместительное лечение препаратами прогестерона и его агонистами. Возможно также сочетание препаратов хорионического гонадотропина («Прегнил», «Хорагон») и прогестерона.

Что касается продолжительности лечения прогестероном, то она вполне может быть ограничена сроками 8-10-12 недель беременности: образование плаценты, гормональная функция которой полностью покрывает потребности в прогестероне, делает нецелесообразным его назначение после 13-16 недель.

Важным вопросом остается выбор препаратов прогестерона. Известно, что основным источником для химического синтеза прогестерона и других стероидных препаратов являются стероидные сапонины и стероидные гликоалкалоиды, содержащиеся в коре мыльного дерева, солодке и других растениях. Из них получают неостерол ацетат – непосредственное сырье для синтеза стероидов. Препараты микронизированного прогестерона представляют собой капсулы по 100 мг для интравагинального и перорального применения («Утрожестан», «Люгестерон» и др.).

В настоящее время медицинская практика также располагает большим числом агонистов прогестерона или прогестагенов. В 1948-1952 гг. были открыты прогестагеновые свойства 17-этинил-19-нортестостерона – компонента, полученного из тестостерона. На его основе созданы норэ-

тистерон, норэтинодрел, линестрелол и другие гонаны. Позднее этот класс прогестагенов был дополнен левоноргестрелом, затем – норгестиматом, гестоденом, дезогестрелом. Все они являются активными прогестагенами с разными биологическими свойствами, подавляющее большинство сохраняет остаточный андрогенный эффект и поэтому непригодно для применения во время беременности.

В середине 50-х годов был осуществлен синтез прогестагенов другого класса – класса прегнанов, близких по своим свойствам прогестерону: медроксипрогестерон ацетат, мегестрол, хлормадинон ацетат, 17-оксипрогестерон капроат, ципротерон ацетат, дидрогестерон. Этот класс прогестагенов, за исключением ципротерона ацетата, широко используют для лечения угрозы аборта в разных странах мира: препараты 17-оксипрогестерона капроата («Пролютон», «Пролютон-депо»), препараты медроксипрогестерон ацетата («Провера», «Депо провера»), препарат дидрогестерона («Дюфастон»). Ципротерон ацетат, обладающий выраженным антиандрогенным эффектом, не применяют во время беременности из-за риска нарушений развития для плода мужского пола.

Собственные исследования показали высокую эффективность и безопасность при лечении угрозы аборта в I триместре дидрогестерона (препарат «Дюфастон»). Дидрогестерон очень близок к натуральному прогестерону. Единственными отличиями в молекуле являются перемещение атома водорода (из α - в β -позицию) в C-9 и метиловой группы в C-10, а также добавление двойной связи между C-6 и C-7. Эти минимальные изменения молекулы обеспечили дидрогестерону хорошее всасывание при пероральном приеме, т.е. свойство, которое отсутствует у натурального прогестерона.

Препарат «Дюфастон» не об-

ладает сопутствующим эстрогенным, антиэстрогенным, андрогенным, антиандрогенным, минералокортикоидным действием, что делает его применение безопасным во время беременности. Заслуживают внимания особенности его метаболизма: ближайший метаболит дидрогестерона – дигидроксидидрогестерон также сохраняет прогестагенные свойства, что удлиняет продолжительность действия препарата.

В дюфастоне отсутствует 17- α -этинилловая группа, которая ответственна за остаточный андрогенный эффект у ряда других прогестагенов. Поэтому действие дюфастона на метаболические процессы в организме беременной очень мягкое. Он не влияет на углеводный, липидный обмен, не обладает анаболическим действием, не вызывает развития отеков, электролитных нарушений, не обладает гипертензивным эффектом. Несмотря на пероральное применение, он не влияет на функцию печени.

Назначение дюфастона в дозе 20-30 мг/сут в течение 7-10 дней с дальнейшим сохранением поддерживающей дозы 10-20 мг/сут в течение 2-4 недель (по показаниям) обеспечивает сохранение беременности при угрозе аборта раннего срока в 85-90% случаев, несмотря на отягощенный анамнез (у 18% женщин в анамнезе был привычный аборт), длительные кровянистые выделения до начала лечения (у 40% пациенток) и низкие уровни прогестерона в сыворотке крови – в среднем $3,3 \pm 1$ нг/мл (Репина М.А. и соавт., 2000).

По показаниям в лечение угрозы аборта могут быть включены препараты эстрадиола. Известно значение эстрогенов для роста и развития матки, роста и развития плодного яйца, а в поздней беременности – для образования и развития окситоциновых рецепторов и других компонентов (например, межмышечных соустий), что необходимо для индукции родов и их нормального

течения.

Плацентарный биосинтез эстрогенов, как и биосинтез прогестерона, закрывает потребности в этих гормонах. При этом недостаточность желтого тела с недостаточным синтезом не только прогестерона, но и эстрадиола может способствовать снижению содержания этого гормона в ранние сроки беременности. Подобная ситуация характерна для случаев наступления беременности в программах ЭКО. В то же время добавление препаратов эстрадиола способствует уменьшению потерь ранней беременности (Репина М.А. и соавт., 1999). Однако в случае угрозы аборта при спонтанно наступившей беременности назначение препаратов эстрадиола требует известной осторожности, предполагает обязательную оценку его уровня в сыворотке крови до начала лечения.

Можно высказать замечания и по качеству назначаемых препаратов эстрадиола. Как известно, для этих целей в основном используют этинилэстрадиол (препарат «Микрофоллин»). Этот синтетический гормон является препаратом выбора в средствах комбинированной оральной контрацепции за счет наличия в нем ацетиленовой группы, обладающей свойством подавлять выброс ЛГ. Данное обстоятельство придает дополнительную надежность комбинированным контрацептивным препаратам по сравнению с прогестагенными. Но возникает вопрос: может ли это свойство этинилэстрадиола быть полезным или необходимым во время беременности? Не следует забывать и о выраженном влиянии этинилэстрадиола на функцию печени. В результате наблюдается усиленный биосинтез протеинов, включая прокоагулянты, что может усиливать риск тромботических осложнений у беременных женщин.

Клиническая практика располагает препаратами натурального эстрадиола в микронизирован-

ной форме («Эстрофем»), в форме эстрадиола валерата («Прогинова»), наконец, в форме трансдермального поступления (пластырь «Климара», гель «Дивигель»). Применение трансдермальных форм исключает первичное прохождение эстрадиола через печень с неизбежным в этом случае влиянием на метаболические процессы.

С целью поддержки беременности раннего срока у пациенток с различными эндокринопатиями могут потребоваться и другие гормональные препараты. Так, хорошо известна целесообразность назначения поддерживающих доз глюкокортикостероидов (дексаметазон 0,25-0,5-1,0 мг/сут) у пациенток с гиперплазией коры надпочечников («адреногенитальным синдромом», согласно старой номенклатуре). Дозу препаратов глюкокортикостероидов подбирают и контролируют с учетом уровня 17-кетостероидов в моче или уровня кортизола в сыворотке крови, помня о его физиологическом повышении по мере развития беременности.

У пациенток с болезнью поликистозных яичников и гиперпролактинемией в I триместре беременности может оказаться необходимым продолжение лечения препаратами-агонистами дофаминовых рецепторов (парлодел и др.).

Нет необходимости напоминать о значении для развития беременности витаминных комплексов, особенно витамин-антигипоксантов (аскорбиновая кислота, β -каротин, токоферола ацетат) и фолиевой кислоты, дефицит которой может быть причиной пороков развития нервной трубки плода. Не случайно прием фолиевой кислоты (до 400 мкг в сутки) рекомендован всем женщинам репродуктивного возраста. При отягощенном акушерском анамнезе (пороки развития плода) с ранних сроков беременности показан прием 4 мг/сут фолиевой кислоты.

В настоящее время дискути-

руется целесообразность назначения строгого постельного режима при угрозе аборта. В то же время очевидна необходимость уменьшения физических и эмоциональных нагрузок.

В заключение следует отметить, что современный уровень медицинских знаний позволяет достаточно точно диагностировать причины угрозы или возможного риска аборта, а имеющиеся лекарственные препараты обеспечивают дифференцированное и эффективное лечение этого осложнения беременности. Проблема заключается лишь в правильной и своевременной оценке конкретной ситуации и правильном выборе метода лечения и/или профилактики аборта.

Литература

1. Репина М.А., Корнилов Н.В., Крапивина Е.Г., Шлыкова С.А., Корнилова Я.А. Место препаратов натуральных эстрогенов в протоколе ЭКО // Проблемы репродукции. – 1999. – Том V. – №5. – С. 62-66.
2. Репина М.А., Лебедева Н.Е., Жданюк Л.П., Иванова О.П. Агонист прогестерона дидрогестерон (дюфастон) как препарат для лечения угрожающего аборта // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Том XLIX, вып. 1. – С. 36-38.
3. Abraham G., Margoulis G., Marshall J. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone // Obstetr. and Gynecol. – 1974. – Vol. 44. – P. 522-525.
4. Downs K., Gibson M. Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect // Fertility and Sterility. – 1983. – Vol. 31. – P. 373-377.
5. Lithell H. Does intrauterine life determine your future health? // Europ. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol., 1999.: 86: 51-52.
6. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: Мед. Пресс, 1997.