

КОГАТО АБОРТЪТ СЕ ПОВТОРИ...

НЕДЕЙТЕ ДА ПЛАЧЕТЕ (ОТНАСЯ СЕ И ЗА ЛЕКАРИТЕ)



СПОНТАННИТЕ АБОРТИ СА ЧЕСТО СРЕЩАНИ ПРИ ХОРАТА

и при всички видове бозайници. Това е явление, при което се „изхвърлят“ нежизнеспособните и негодни за живота концептуси. Тази самоочистваща се система е доказала своята значимост в еволюцията. При хората 30% от бременностите завършват с аборт след имплантация. Това е почти всяка трета бременност! Когато абортът се повтори, възниква въпросът защо? Повтарящите се спонтанни аборти са истинско изпитание за пациентите и терапевта срещу тях. След първия въпрос идва цяла река – Какви изследвания са ми нужни? Каква е вероятността за нов аборт? Какви лекарства да приемам? Аз ли направих нещо грешно? Отговорите и алгоритмите за поведение няма да се съберат в една статия, затова ще напишем няколко. В настоящата ще се спрем на рисковите фактори – ще споменем възрастта, генетиката и анатомията и ще спрем дотук, а за да задържим вашето внимание, ще споделим, че най-интересните причини ще са в следващите статии. Накрая ще отделим време за необходимите изследвания и терапиите, които провеждаме. Тези статии няма да бъдат ръководства или алгоритми, те само ще опитат да внесат малко ред в объркания свят на спонтанните аборти.

Включени съкращения:

ПСА – повтарящи се спонтанни аборти, ПГТ – предимплантационен генетичен тест



д-р Никола
Дончев, д-р Георги
Стаменов, дм

МБАЛ „Надежда“,
гр. София

Естествено е да се запитаме: **ПСА болест ли е или функционално нарушение?** В научните среди този въпрос е спорен, но според нашия екип е първото. Това е увреда на репродуктивната система и изисква насочено лечение. Тя е полиетиологична, но води до един и същ резултат – загуба на бременността.

Ключови думи:

повтарящи
се спонтанни
аборти, видове
аборти,
генетични
фактори, маточни
фактори

Тази болест засяга 1-4% от всички жени, които искат да забременеят, без значение от географския район, но социалният статус и вероизпо-

веданието не се дискутират в големите проучвания. Ние ще кажем, че това е върхът на айсберга – в много страни няма регистри (включително и в България), а в други много жени не споделят за своите аборти.

Кратка литературна справка показва, че делът на жените с повтарящи се спонтанни аборти, които имат раждане от доносна бременност в рамките на 5 години след като са се обърнали към специализирани клиници (за ПСА), е 66.7%^[1].

Това е и нашият съвет №1:

При две и повече спонтанни аборта потърсете специализирана помощ. Вашият гинеколог не може да Ви лекува сам, защото това изисква изследвания и разсъждения на екип от различни специалисти – репродуктивни специалисти, генетици, биолози и имунолози.

Важен извод от гореспоменатото проучване е, че лечението на болестта не продължава седмица или две, а протича дълго и трябва

и пациентите, и терапевтът да са готови за това. Интересно е, че почти всички проучвания не дискутират обширно наследствеността, а тя има значение – подробната фамилна анамнеза (информация за неуспешни бременности у майка/баба) ще помогне и улесни намирането на етиологията.

Видове аборти

Терминът аборт е много обширно понятие – обхваща срок от биохимична бременност до 20-24 г.с. Важните въпроси при ПСА са: в коя седмица е приключила бременността и в какъв интервал са се повторили абортите (има ли успешна бременност между отделните аборти). Според срока си абортите се делят на три групи: биохимични, ембрионални и фетални^[2].

Биохимична бременност – за тях специалистите спорят дали изобщо да се класифицират като аборт. Биохимични са бременностите, при които има закъснение на менструацията, покачващи се серумни нива на ЧХГ в рамките само на няколко дни. От това определение следват две неща – имплантация за кратко е настъпила, но след кратък период е преустановена. Това може да се дължи на причини в ендометриума (не в матката, а в ендометриума) и може да се дължи на причини в самия ембрион. Тук ембрионът все още не е бил в досег с маточните кръвоносни съдове, не можем да твърдим, че това е поради повишени тромбози в тях и не се лекува с хепарини! Причините от страна на ембриона обикновено се крият в неговите енергийни центри – митохондриите, или в самата му структура. Когато за това е виновен ендометриумът,

причините са в налично възпаление или лоша структура на жлезите му. Те (жлезите) хранят ембриона в първите седмици от имплантацията с т.нар. маточно мляко, и когато те са нефункционални, той “умира от глад”. Изследването на функционалността на ендометриума и проследяване на деленето на ембриона в ин витро условия са пътят за решаване на проблема с повтарящите се биохимични бременности. Разбира се, и за тези проблеми решение има.

Много ръководства и организации спорят за това дали повтарящите се биохимични бременности са част от ПСА, ние смятаме, че ДА – те са и няма да влизаме в полемика с аргументи.

Ембрионални са абортите преди 10+0 г.с., когато и сакът, и структурите на ембриона са вече видими на ултразвуково изследване. Тук имаме отново причини от страна на ембриона или на ендометриума. При ембриона това е любимото време за аборти поради генетични причини (за тях по-долу). Нашата препоръка при повтарящи се инциденти в този срок е всеки загинал ембрион да се изследва генетично и (важно!) нека материалът се анализира в центровете, изследващи всички хромозоми на ембриона, а не само четири от тях (грешна практика на някои лаборатории). Тези данни помагат да намерим проблема и да прогнозираме неговата повторемост. Това ще покаже и нуждата да правите ин витро с тестване на ембрионите.

Това е и нашият съвет №2:

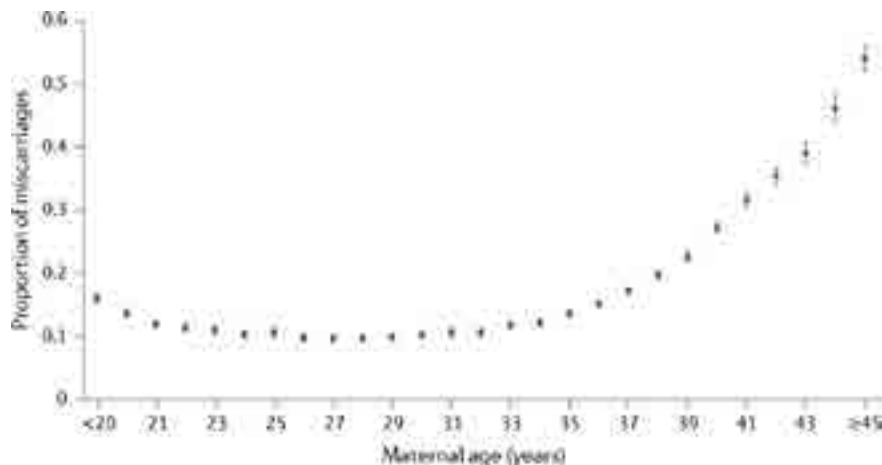
Не правете ПГТ на ембрионите при повтарящи се ембрионални аборти, без да са доказани генетични изменения при предишни бременности.

Провеждането на ПГТ без основание води до подлагане на пациентите на ненужна процедура, която едва ли ще има ефект. Противно на широко разпространения мит, предимплантационната диагностика не е панацея за репродуктивни неуспехи, а е насочена към строго определена група пациенти.

Причините от страна на ендометриума са отново в областта на лошото хранене от жлезите, т.е. трябва да се тества неговата функционалност. Тук причина често са възпалителните промени на ендометриума. Търсенето и лекуването на такива възпаления предотвратява много загубени бременности. Дълго трябва да пишем каква може да бъде причината за възпалението – възпалена тръба, прекарани хирургични манипулации на матката, прекаран остър ендометрит (и недоизлекуван впоследствие) и много други. Имуниите фактори в този период са в своя апогей, но трябва да кажем, че ембрионът вече е голям и много проучен от майчиния имунитет.

В този срок на бременността се намесва и един маточен фактор, може би единственият – аденomioзата. Тя създава некомпетентен и зле структуриран ендометриум, който е възпален от имунните проблеми, предизвикани от аденomioзата.

Фетални са абортите между 10^{-ма} и 20-24^{-ма} г.с. В този срок имаме плод със сърдечна дейност и формирана плацента. Плодът е в пряка връзка с майчината кръвоносна система и проблеми в тромбози и кръвосъсирване са възможни, но преди този срок – НЕ. Тук вече не говорим за проблеми в ендометриума, а за структурни промени в матката. Ендометриумът вече е изиграл своята роля и бременността е поета



Фигура 1: Асоциация между аборт и възраст. Популяционно проучване демонстрира, че рискът от аборт е различен на всяка възраст и може да се представи в J-образна графика. При жени между 25-29 г. рискът е най-нисък, при жени между 30-35 – среден, а след 40 години рискът нараства стремглаво^[2]

от матката, и ако нейната форма и структура е некомпетентна, тези бременности ще се губят една след друга. Възпалението също има значение – и за него трябва да се мисли, но в по-малка степен. Тук обаче се намесват нови причинители като миомата, септума на матката и аденomioзата, която вече споменахме. Генетичните причини при плода намаляват, особено след 13 г.с. Тук основният дял се пада на майчиния организъм и на майчината репродуктивна система.

Повтарящи се аборти: причини и рискови фактори

Както виждате, това разпределение на абортите по групи носи в себе си стратегията за търсене на причините. Когато имаме ПСА в една и съща седмица, тогава лесно бихме насочили нашите изследвания за локализиране на причината. Когато обаче имаме ПСА например в 20-та, в 8-ма и в 6-та г.с., тогава за какво бихме мислили? За улеснение на

терапевтите и потърпевшите ще изброим поред рисковите фактори, така както са изброени в големите ръководства^[3]:

- Възраст на майката.
- Предишни спонтанни аборти.
- Антифосфолипиден синдром.
- Вродени аномалии на матката – Т-образна матка, септум, Y-форма на матката.
- Придобити маточни аномалии – аденomioза, миома, полипи.
- Хроничен ендометрит и влошена децидуализация (нефункционален ендометриум).
- Тежък хипотиреоидизъм.
- Абнормен кариотип на родителите.
- Обезитет (BMI >30 kg/m²).
- Вредни фактори (стрес, пушене, етилизъм, вредни лъчения и експозиция на токсини).

Много от тях споменахме вече, но важен въпрос е – виждате ли някъде да се споменава тромбофилия? Тогава, питаме се ежедневно, защо първото изследване за спонтанен аборт, било то спорадичен или ПСА,

е именно панелът за вродени тромбофилии? Защо съвет за предотвратяване на повтарящ се аборт е предписването на нискомолекулен хепарин?^[4]

Ето го и съвет №3:

Изследването на тромбофилии няма нищо общо с етиологията на ПСА! Правете го тогава, когато изключите всички останали много по-вероятни етиологии.

Възрастта на майката е важен рисков фактор, като най-нисък е рискът за спонтанен аборт при жените на възраст 25-29 години – 9.8%, покачва се при възраст 30-35 години и стръмно катери до 35% при жени между 40-44 години (Фиг. 1). Изводът е, че на анеуплоидия може да се дължи всеки трети аборт при напреднала възраст на майката, но не всеки следващ. Следователно възрастта е риск за аборт, но малко вероятен за повтарящи се такива.

Броят на предходните спонтанни аборти е важен рисков фактор – вероятността следващата бременност да завърши с аборт нараства с всеки следващ и достига до 66,3% при жени с шест и повече спонтанни аборти (Табл. 1)^[5]. Той е просто статистика – само едно предупреждение, което ни кара да треперим, докато търсим причината.

Генетични причини при ПСА никога не са основната причина – да, ако има аномалия в кариотипа на родителите, абнормните ембриони ще са повече и рискът от аборт е по-голям, но загубата на шест и повече бременности не може да се дължи само на генетични аномалии. Честотата на феталната анеуплоидия е обратнопропорционална на броя на спонтанните аборти, т.е.

History in Patient With Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss				
Age (y)	No. of Prior Miscarriages			
	2	3	4	5
20	92% (86-98)	90% (83-97)	88% (79-96)	85% (74-96)
25	89% (82-95)	86% (79-93)	82% (75-91)	79% (68-90)
30	84% (77-90)	80% (74-86)	76% (69-83)	71% (61-81)
35	77% (69-85)	73% (66-80)	68% (60-75)	62% (51-74)
40	69% (57-82)	64% (52-76)	58% (45-71)	52% (37-67)
45	60% (41-79)	54% (35-72)	48% (29-67)	42% (22-62)

таблица 1: Вероятността за успешна бременност спрямо майчина възраст и броя предходни спонтанни аборти^[6]

колкото повече са абортите, толкова вероятността етиологията да е генетична намалява. Изводът е, че генетиката никога не е водеща при ПСА. Генетиката може да върне лидерската си позиция, защото сега се правят много задълбочени проучвания на носителство на гени, които създават абнормна децидуализация и абнормна рецептивност към прогестерона, но до този момент нямаме информация. Все пак ще разискаме някои генетични фактори, за които се смята, че покачват честотата на ПСА:

Абнормен кариотип на родителите се установява едва в 5% от двойките с ПСА – процент, по-висок от този в общата популация (0.7%). Клиничен генетик лесно може да изчисли вероятността за нормален ембрион при такава двойка – тя никога не е нула. При установена аномалия на някой от родителите и висок процент на абнормните ембриони, ние препоръчваме ин витро с ПГТ на ембрионите.

Дефектният сперматозоид – много се спекулира с предположението, че сперматозоиди с повишен ДНК фрагментационен индекс могат да са причина за ПСА. Няма проучване, което да го доказва. Ние смятаме,

че такъв сперматозоид може да е причина за липса на оплождане или много ранен стоп в деленето на ембриона, но едва ли би бил причина за аборт в късните етапи на развитие, когато ембрионът е на стадий на развитие хиляди и милиони клетки.

Разбира се с голям интерес очакваме резултатите от генетичните проучвания, споменати по-горе, но дотогава:

Съвет №4:

При ПСА използвайте ПГТ, за да предотвратите случайно явление с небалансиран ембрион, докато отстранявате основната причина, но тя никога не е генетична!

Маточните аномалии – вродени и придобити

Вродените (Мюлеровите) аномалии на матката се срещат в пъти по-често при пациенти с повтарящи се ранни или късни спонтанни аборти в сравнение с общата популация. Формирането на матката е динамичен процес, който се състои от три фази – диференциация, свързва-

не (фузия) и резорбция (канализиране). Различните видове Мюлерови аномалии, за които съществуват множество класификации, са резултат от дефект в някоя от трите фази. Най-честите аномалии са сегловидна матка, наличие на пълна преграда (септум) или субсептум и дизморфична форма – Т-образна или Y-образна матка. Точният механизъм на предизвикване на аборта при наличие на една от тези аномалии е неясен, но се предполага, че септумът е предимно изграден от фиброза и нарушава плацентацията, а дебелият слой миометриум при дисморфични матки води до повишен контрактилитет (логично, те са причина за късни аборти и прематурни раждания)^[6]. Редица препоръки оспорват хистероскопската метропластика (резекция на септум, резекция на маточната кухина) като метод за лечение на ПСА, но нашият екип силно препоръчва нейното извършване при установяване на маточна аномалия. Още повече, нови проучвания доказват, че след като маточната кухина добие нормална форма и големина, настъпва промяна в експресията на гени в ендометриума, които водят до по-добра имплантация^[7].

Хроничен ендометрит – много можем да говорим за него. Как би повлиял на една новополучила се бременност? Абнормен имунен отговор и много клетки на възпалението, които атакуват ембриона, още с уничиаването на имплантацията. Хроничният ендометрит е съществена причина за ПСА – някои автори му отдават до 56%, но истината е, че сред патолозите няма ясни критерии за поставянето на тази диагноза и понякога тя е подценявана, а друг път преекспонирана. Все пак едно микробиологично изследване би внесло яснота, поне частична. Хистероскопската находка е характерна и може да се постави лесно от опитен хистероскопист. Разбира се, при ултразвуково изследване на тънък ендометриум също може да се подозира хроничен ендометрит. На пациентите, които ще четат тази статия ще кажем: спокойно, това възпаление се лекува, но не от всеки.

Полипите на ендометриума не са научно доказан причинител на ПСА. Доказано е обаче, че хистероскопската полипектомия подобрява фертилитета. Затова, когато се установи ендометриален полип на пациент с ПСА, неговото премахване е задължително. Задължително е също терапевтът да се замисли каква е причината този полип да се появи – може би възпаление или остатък от предходна бременност? Вероятният механизъм, по който полипът потиска фертилитета, е ефект тип чуждо тяло (спирала) и индуциране на хронично възпаление, което води до потискане на експресията на гени, обвързани с рецептивността (НОХА10 и -11)^[9].

Най-честото доброкачествено но-вообразуване на женската полова система – миомният възел, не ви-

нази е причина за ПСА, но при установяване на миомен възел при пациенти с два или повече аборта, той трябва да се отстрани. Потенциални механизми^[6], чрез които миомите смущават правилното развитие на бременността са: повишен маточен контрактилитет, хронично възпаление на ендометриума, смущения в цитокиновата експресия при преобразуването на ендометриума, смущения във васкуларизацията, локални ендокринни смущения. ПСА обикновено възникват в следствие на миомни възли, които деформират маточната кухина (FIGO 0-2) или са твърде близо до ендометриума (FIGO 3, 2-5). Наличието на субмукозна миома предизвиква изтъняване и жлезиста атрофия на ендометриума, който покрива миомата и срещуположния на нея. Тази атрофия смущава имплантацията и плацентацията на ембриона^[10]. В нашия екип е прието миомни възли, които се доближават до ендометриума (без да го докосват), да се отстраняват оперативно при размер над 3.5-4 см. Повече от един миомен възел също е индикация за миомектомия.

Един от имитаторите на миомния възел е аденомиозата. Важно разграничение между тях е, че аденомиозата се лекува консервативно. Всъщност, аденомиозата е причината, на която даваме короната в настоящата статия. Според нас тя е една от основните причини за ПСА.

Съвет №5:

При повтарящи се спонтанни аборти търсете аденомиоза.

Локалният хиперестрогенизъм, прогестероновата резистентност, хиперваскуларизацията на маточната кухина с ексцесивно кървене, свобод-

ните радикали и силният имунологичен конфликт, който аденомиозата създава в матката, са причините тя да води не само до ПСА, но и до имплантационни неуспехи^[11]. Нужен е комплексен подход и продължително лечение, за да се постигне бременност с щастлив край.

Ендометриозата, своеобразната братовчедка на аденомиозата, също може да е причина за ПСА, но само когато се намира във фалопиевите тръби – хроничното възпаление, което тя създава, се „излива“ върху ембриона и може да бъде причина за стоп в неговото развитие.

Поради всеобхватността на темата (и ограничението за обем от издателя) спираме тук засега. Надяваме се нашите първи пет съвета да ви навигират при среща с двойка с повтарящи се спонтанни аборти. ■

Книгопис:

- Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidgaard Ø, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* 2012 Jan;119(1):37-43.
- Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers* 6, 98 (2020).
- Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memari M, Brewin J, Abrahams VM, Maheshwari A, Christiansen OB, Stephenson MD, Goddijn M, Oladapo OT, Wijayarathne CN, Bick D, Shehata H, Small R, Bennett PR, Regan L, Rai R, Bourne T, Kaur R, Pickering O, Brotons JJ, Devall AJ, Gallos ID, Querby S. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1675-1682.
- de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999 Nov;14(11):2868-71.
- Carbonnel M, Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2021 Mar;115(3):538-545.
- Di Spiezo Sardo, Attilio & de Angelis, Maria & Zizolfi, Brunella & Foreste, V. & Gallo, A. & Manzi, Alfonso & Bifulco, Giuseppe. (2021). Changes in the Expression of Endometrial Receptivity Genes after Hysteroscopic Metroplasty in Infertile Women with Uterine Malformation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 28. S14-S15.
- Fascilla FD, Resta L, Cannone R, De Palma D, Ceci OR, Loizzi V, Di Spiezo Sardo A, Campo R, Cicinelli E, Bellocchi S. Resectoscopic Metroplasty with Uterine Septum Excision: A Histologic Analysis of the Uterine Septum. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Sep-Oct;27(6):1287-1294.
- Rackow BW, Jørgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30;95(8):2690-2.
- Bashiri A. Recurrent pregnancy loss. p102-104, Springer, 2016.
- Cem Somer Atabekoğlu, Yavuz Emre Şükür, Erkan Kalafat, Batuhan Özmen, Bülent Berker, Ruşen Aylaç, Murat Sönmezler. The association between adenomyosis and recurrent miscarriage. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020. Pages 107-111.