



Столыпинский
вестник

Научная статья

Original article

УДК 62

**ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ –
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

**HABITUAL MISCARRIAGE OF PREGNANCY – A MODERN VIEW OF THE
PROBLEM**

Шабанова Анна Андреевна, ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России,
г.Киров

Шитова Мария Сергеевна, ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России,
г.Киров

Shabanova Anna Andreevna, Kirov State Medical University of the Ministry of
Health of Russia, Kirov

Shitova Maria Sergeevna, Kirov State Medical University of the Ministry of Health
of Russia, Kirov

Аннотация. Привычное невынашивание беременности определяется как последовательная потеря двух или более беременностей до наступления возраста жизнеспособности плода. Цель данной статьи – рассмотреть установленные и противоречивые этиологии, а также рекомендуемые терапевтические стратегии, с акцентом на необъяснимые повторяющиеся потери беременности и эмпирические методы лечения, используемые в настоящее время, также

затрагивается роль преимплантационного генетического тестирования в лечении невынашивания беременности.

Annotation. Habitual miscarriage is defined as the consecutive loss of two or more pregnancies before the age of viability of the fetus. The purpose of this article is to consider established and contradictory etiologies, as well as recommended therapeutic strategies, with an emphasis on unexplained recurrent pregnancy losses and empirical treatment methods currently used, and also touches on the role of preimplantation genetic testing in the treatment of miscarriage.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, привычное невынашивание беременности, эмбриональная анеуплоидия, естественный отбор, роль мужчины в невынашивании беременности, преимплантационный генетический скрининг.

Keywords: reproductive health, habitual miscarriage, embryonic aneuploidy, natural selection, the role of men in miscarriage, preimplantation genetic screening.

Невынашивание беременности, в том числе привычное невынашивание – одна из самых острых проблем современной акушерской практики. Ранняя потеря беременности, также называемая выкидышем или самопроизвольным абортom, определяется как потеря клинической беременности до 20 полных недель гестационного возраста (18 недель после оплодотворения) или, если гестационный возраст неизвестен, потерей эмбриона/плода <400 грамм (внематочная, молярная и биохимическая беременность не учитываются). Невынашивание беременности – это относительно частое явление, встречающееся в 15-25% всех беременностей, и его распространенность увеличивается с возрастом матери. Так, риск невынашивания от 9% до 12% присутствует у женщин в возрасте ≤ 35 лет и увеличивается до 50% у женщин в возрасте после 40 лет [1].

В МКБ-10 привычный выкидыш проходит под кодом N96, а медицинская помощь женщине с невынашиванием беременности – O26.2. В МКБ-11 для привычного невынашивания установлен код JA65.4. В каждом втором случае привычного невынашивания беременности причину неудачи установить не

удается. В оставшейся части потери беременности могут быть связаны со следующими факторами: генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические [2].

Определение привычного невынашивания беременности различается в разных странах. К примеру, в Европейском обществе репродукции человека и эмбриологии привычное невынашивание определяется, как три последовательных случая невынашивания беременности, включая невизуализированные. По данным Американского общества репродуктивной медицины, данное состояние определяется как две или более клинические потери беременности (подтвержденные ультразвуковым или гистопатологическим исследованием), при этом случаи невынашивания могут быть не обязательно последовательные. Российские специалисты едины во мнении, что достаточно двух выкидышей, чтобы рекомендовать супружеской паре обследование при планировании следующей беременности.

Общие установленные причины привычного невынашивания включают аномалии матки, антифосфолипидный синдром, гормональные и метаболические нарушения, а также цитогенетические проблемы. Вероятны и другие этиологии (хотя они считаются спорными), такие как хронический эндометрит, наследственные тромбофилии, недостаточность лютеиновой фазы и высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

На протяжении многих лет основанные на доказательствах методы лечения, такие как хирургическая коррекция аномалий матки или прием аспирина и гепарина при антифосфолипидном синдроме, улучшали исходы данной проблемы. Однако почти половина случаев до сих пор остается необъяснимой и лечится эмпирически с использованием прогестерона, антикоагулянтов и/или иммуномодулирующих препаратов [3].

В рамках данной статьи рассмотрим подробнее приобретенные и врожденные аномалии, способствующие привычному невынашиванию беременности. Приобретенные аномалии включают в себя внутриматочные спайки, миомы и полипы эндометрия. Внутриматочные спайки, или синехии,

возникают в местах, где базальный слой эндометрия разрушен, чаще всего после выскабливания, операции на матке, инфекции. Частота и тяжесть спаек увеличиваются с возрастанием количества кюретажей. Исследования показали, что адгезиолизис (разделение спаек) значительно снижает частоту выкидышей и является предпочтительным методом лечения женщин с привычным невынашиванием. Однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно хирургического метода, инструментов и физических барьеров, используемых для предотвращения рецидива, и гормонального лечения, необходимого для регенерации эндометрия [4].

Миомы классифицируются в зависимости от их положения в матке (подслизистые, интрамуральные или подсерозные) и вызывают невынашивание с помощью механических и молекулярных механизмов. Подслизистые миомы обнаруживаются у 4,5% женщин с привычным невынашиванием и должны быть удалены хирургическим путем в случае постановки диагноза.

Врожденные аномалии обнаруживаются у 8,4-12,6% женщин с привычным невынашиванием беременности, что в семь-восемь раз выше, чем в общей популяции. Разделенная (двууголая) матка является наиболее распространенным пороком и связана с вероятностью самопроизвольного выкидыша. Шансы наступления полноценной беременности могут повыситься после метропластики, поэтому рекомендуется хирургическое удаление перегородки у женщин привычным невынашиванием.

Хронический эндометрит определяется как хроническое воспаление слизистой оболочки эндометрия. Считается, что рецептивность эндометрия нарушается измененной экспрессией генов, участвующих в имплантации, что приводит к невынашиванию, а также к бесплодию и повторным неудачам имплантации после экстракорпорального оплодотворения.

Антифосфолипидный синдром характеризуется наличием антифосфолипидных антител и давно ассоциируется с привычным невынашиванием беременности. Действительно, осложнения беременности являются одним из двух клинических критериев, необходимых для

подтверждения диагноза антифосфолипидный синдром, вторым критерием является тромбоз сосудов.

Терапевтические подходы к лечению привычного невынашивания, предлагаемые на протяжении многих лет включают в себя прием аспирина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, кортикостероидов, внутривенное введение иммуноглобулина и их комбинации. В настоящее время стандартом лечения привычного невынашивания беременности является назначение низких доз аспирина и гепарина. Исследования *in vitro* и на животных показали, что терапевтические эффекты гепарина являются следствием местного действия и не зависят от его антикоагулянтных свойств. Лечение гепарином следует начинать при положительном тесте на беременность в дозе 5000–7500 МЕ два раза в день, продолжать до родов и возобновлять после родов в течение 4–6 недель. Во время беременности следует регулярно измерять исходное количество тромбоцитов и частичное тромбопластиновое время, а также увеличивать ежедневное потребление кальция (1200 мг) и витамина D (800–1000 МЕ). Прием аспирина (81 мг в день) следует начинать до зачатия, прекращать прием за 4 недели до предполагаемой даты родов и возобновлять послеродовой прием. Комбинированное лечение аспирином и гепарином увеличивает коэффициент живорождения по сравнению с применением только аспирина [5].

Заболевания щитовидной железы, особенно гипотиреоз, также связывают с привычным невынашиванием. Однако имеются противоречивые данные о связи между субклиническим гипотиреозом и невынашиванием беременности. В настоящее время наиболее часто используемый порог уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови для определения субклинического гипотиреоза составляет $>2,5$ мМЕ/л.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) связан с повышенным риском выкидыша. Считается, что здесь участвуют многие механизмы, включая резистентность к инсулину и гиперинсулинемию, гиперандрогенемию или повышенную активность ингибитора активатора плазминогена-1. Изменения

образа жизни, включая снижение веса и физические упражнения, улучшают резистентность к инсулину и, таким образом, могут снизить риск выкидыша. Метформин, препарат, повышающий чувствительность к инсулину, обычно используется у женщин с СПКЯ – было показано, что он улучшает контроль веса и толерантность к глюкозе, снижает выработку андрогенов и повышает фертильность [6].

Дефицит лютеиновой фазы также определен в качестве причины привычного невынашивания. В экспериментальных исследованиях было показано, что лютеотомия до 7-й недели гестации (5-й недели от момента оплодотворения) ведет к резкому снижению уровня прогестерона и самопроизвольному выкидышу, в то время как назначение прогестерона позволяет сохранить беременность. В случае лютеотомии после 9-й недели гестации отмечается постепенное снижение уровня прогестерона и беременность продолжает развиваться нормально. Исследования уровней гормонов в успешных циклах донации яйцеклетки пролили свет на эндокринные механизмы лютеально-плацентарного перехода. Продукция половых гормонов в ткани хориона начинается примерно на 5-й неделе гестации (3-й неделе от момента оплодотворения), однако уровни эстрогенов и прогестерона до 7-й недели гестации повышаются незначительно. Эти данные свидетельствуют о том, что функция желтого тела должна поддерживаться по крайней мере до 7-й недели гестации, после чего повышение продукции половых стероидов в плаценте компенсирует снижение его функции. Предпочтение следует отдавать вагинальным формам, так увеличивается пассаж гормона через матку и снижается нагрузка на печень; для назначения не требуется определения сывороточного уровня прогестерона у женщины, так как это исследование малоинформативно; рекомендуемая профилактическая доза на прегравидарном этапе и до 10-12 недель – 200-400 мг/сутки, лечебная доза – 400-600 мг/сутки [7]. Однако простое использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы может быть недостаточным, тогда как стимуляция фолликулярной фазы человеческими менопаузальными гонадотропинами (ЧМГ) может привести к

нормально функционирующему желтому телу, секретирующему физиологические вещества, необходимые для правильной имплантации менопаузального гонадотропина эмбриона (проводились исследования использования ЧМГ в лечении пациенток с необъяснимым привычным невынашиванием) [8].

Подавляющее большинство ранних потерь беременности являются следствием хромосомных аномалий, которые могут иметь родительское происхождение или возникать *de novo* у эмбриона от родителей с нормальными хромосомами. Наиболее распространенными родительскими аномалиями являются сбалансированные транслокации. Они могут быть реципрокными (60%), включая обмен генетическим материалом с одной хромосомы на другую, или робертсоновскими (40%), когда длинные плечи двух акроцентрических хромосом неправильно разделяют центросому. Парацентрические и перичентрические инверсии встречаются гораздо реже, но также связаны с повышенным риском привычного невынашивания. Все сбалансированные транслокации могут быть обнаружены путем проведения периферического кариотипирования у родителей.

Родители-носители сбалансированных транслокаций обычно бессимптомны. Кариотип их продукта зачатия может быть полностью нормальным, а также иметь сбалансированную или несбалансированную транслокацию. Беременность с несбалансированными транслокациями обычно заканчивается выкидышем, что часто рассматривается как механизм естественного отбора, но также может привести к мертворождению или живорождению с серьезными врожденными дефектами.

Эмбриональная анеуплоидия является наиболее частой причиной ранней потери беременности. Действительно, до 90% эмбрионов с хромосомными аномалиями спонтанно abortируются. Наиболее часто встречающимися аномалиями являются числовые хромосомные ошибки, такие как трисомия, полиплоидия и моносомия X. Риск анеуплоидии значительно увеличивается с возрастом матери.

Отдельно стоит отметить роль мужского фактора в невынашивании беременности, которая многие годы была вне поля зрения специалистов репродуктивной медицины. Мужской вклад в сохранение беременности не уступает, а по некоторым параметрам превосходит роль женского фактора. Функция спермы не ограничена лишь передачей генетической информации — она играет важную роль не только в оплодотворении, но и в процессах имплантации и эмбриогенезе. Эпигенетические изменения в сперме могут играть иницирующую роль в этиопатогенезе бесплодия и невынашивания. Нарушение целостности хроматина и ДНК сперматозоидов занимает не последнее место в структуре причин репродуктивных потерь, что объясняет важность антиоксидантной и других видов терапии даже при нормоспермии (в России, к примеру, доступны хорошо зарекомендовавшие себя препараты Сперотон и Синергин) [9].

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) включает в себя выполнение контролируемого цикла гиперстимуляции яичников с последующим извлечением зрелых ооцитов и ЭКО со спермой партнера. Полученные эмбрионы подвергают биопсии либо на стадии восьмиклеточного дробления, когда удаляется один бластомер, либо на стадии бластоцисты, когда удаляется множество клеток трофэктодермы. Затем эмбриональную ДНК проверяют на наличие генетических аномалий, и эмбрионы с нормальной ДНК позже переносят в полость матки. Когда генетический дефект уже известен, например, при родительских сбалансированных транслокациях, этот процесс называется преимплантационной генетической диагностикой (ПГД). Однако, когда у родителей не выявляется генетическая аномалия, проводится комплексный хромосомный скрининг, чтобы определить, какие эмбрионы являются эуплоидными для последующего переноса. ПГД для ПНБ используется в течение многих лет, несмотря на отсутствие единого мнения относительно их эффективности и превосходства над выжидательной тактикой. Пары с ПНБ, направленные на ПГД, вероятно, имеют более длительную и сложную историю выкидышей и более высокий риск транслокаций.

Оценка начинается с полного анамнеза обоих партнеров и информации о предыдущих беременностях и выкидышах. Необходимо собрать тщательный гинекологический анамнез, а также семейную историю бесплодия или невынашивания беременности. Оба партнера также должны быть опрошены о модифицируемых факторах образа жизни (как курение, употребление алкоголя и пищевые привычки). Точное определение «полного обследования» варьируется в зависимости от различных международных стандартов и рекомендаций. Так, тестирование на аутоантитела к щитовидной железе рекомендуется только в случае аномальных результатов, предполагающих заболевание щитовидной железы. Тестирование на наследственную тромбофилию (FVL, PT G20210A, MTHFR, PCR, PSR, AT) не рекомендуется, если нет личного или семейного анамнеза тромбоза. Необходимо выполнить трансвагинальное трехмерное УЗИ для оценки полости матки и количества антральных фолликулов. Полость матки следует дополнительно исследовать с помощью соногистерографии, гистеросальпингографии или гистероскопии. Магнитно-резонансная томография таза может быть полезна в сложных случаях анатомических дефектов.

Как сказано выше, у 50% пациенток с привычным невынашиванием отсутствует установленный диагноз. Возможно здесь в качестве лечения следует рассматривать психологическую помощь, ориентированную на пару, а не только на женщину. Многократная потеря беременности может иметь серьезные психологические последствия для пары, поэтому медицинским сообществом предпринимаются активные усилия для улучшения лечения и сокращения времени, необходимого для достижения успешной беременности.

Список использованных источников:

1. Бикеева Н.Р. Невынашивание беременности. URL: <https://zdorovie7i.ru/blog/nevynashivanie-beremennosti-avtor-stati-vrach-ginekolog-bikeeva-nailya-rafkatovna.html> (дата обращения: 10.07.2022)

2. Супранович Д. Привычный выкидыш. URL: <https://www.provrach.ru/article/16277-privychnyy-vykidysh-21-m09-13> (дата обращения: 10.07.2022)
3. Тапильская Н.И. Диагностика причины потери беременности и возможности. терапии с позиций доказательной медицины. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46430450> (дата обращения: 10.07.2022)
4. Самигулина А.Э., Бообокова А.А., Кушубекова А.К. Невынашивание беременности: частота и тенденции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 1. – С. 87-92. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12646> (дата обращения: 10.07.2022)
5. Оспанова А. А. Антикоагулянтные лекарства для предотвращения повторяющихся выкидышей у женщин с антифосфолипидными антителами. URL: https://www.cochrane.org/ru/CD012852/PREG_antikoagulyantnye-lekarstva-dlya-predotvrashcheniya-povtoryayushchihsya-vykidyshey-u-zhenshchin-s (дата обращения: 10.07.2022)
6. Султонова Н.А. Современные аспекты диагностики привычного невынашивания у беременных в первом триместре // Смоленский медицинский альманах. 2021. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-diagnostiki-privychnogo-nevynashivaniya-u-beremennyh-v-pervom-trimestre> (дата обращения: 10.07.2022)
7. Марченко Л. А., Ильина Л.М. Недостаточность лютеиновой фазы: критерии диагностики и методы коррекции. URL: https://umedp.ru/articles/nedostatochnost_lyuteinovoy_fazy_kriterii_diagnostiki_i_metyody_korreksii.html (дата обращения: 10.07.2022)
8. H. Salam, T. Soliman, N. Salam CHMG as a method of treatment of unexplained miscarriage in early pregnancy. URL: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30165-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30165-6/fulltext) (дата обращения: 10.07.2022)
9. Коршунов М.Н. Роль мужского фактора в невынашивании беременности. URL: <https://uroweb.ru/article/rol-mugskogo-faktora-v-nevinashivanii->

beremennosti-pregravidarnaya-podgotovka-v-praktike-androloga (дата обращения: 10.07.2022)

List of sources used:

1. Bikeeva N.R. Miscarriage of pregnancy. URL: <https://zdorovie7i.ru/blog/nevynashivanie-beremennosti-avtor-stati-vrach-ginekolog-bikeeva-nailya-rafkatovna.html> (accessed: 10.07.2022)
2. Supranovich D. The usual miscarriage. URL: <https://www.provrach.ru/article/16277-privychnyy-vykidysh-21-m09-13> (accessed: 10.07.2022)
3. Tapilskaya N.I. Diagnostics of the causes of pregnancy loss and the possibility. therapy from the standpoint of evidence-based medicine. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46430450> (accessed: 10.07.2022)
4. Samigullina A.E., Boobokova A.A., Kushubekova A.K. Miscarriage of pregnancy: frequency and trends // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2019. – No. 1. – PP. 87-92. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12646> (accessed: 10.07.2022)
5. Ospanova A. A. Anticoagulant medications to prevent recurrent miscarriages in women with antiphospholipid antibodies. URL: https://www.cochrane.org/ru/CD012852/PREG_antikoagulyantnye-lekarstva-dlya-predotvrashcheniya-povtoryayushchihsya-vykidyshey-u-zhenshchin-s (accessed: 10.07.2022)
6. Sulstonova N.A. Modern aspects of the diagnosis of habitual miscarriage in pregnant women in the first trimester // Smolensk Medical Almanac. 2021. No.3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-diagnostiki-privychnogo-nevynashivaniya-u-beremennyh-v-pervom-trimestre> (accessed: 10.07.2022)
7. Marchenko L. A., Ilyina L.M. Luteal phase insufficiency: diagnostic criteria and correction methods. URL: https://umedp.ru/articles/nedostatochnost_lyuteinovoy_fazy_kriterii_diagnostiki_i_metyody_korreksii.html (accessed: 10.07.2022)

8. H. Salam, T. Soliman, N. Salam CHMG as a method of treatment of unexplained miscarriage in early pregnancy. URL: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30165-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30165-6/fulltext) (accessed 10.07.2022)
9. Korshunov M.N. The role of the male factor in miscarriage. URL: <https://uroweb.ru/article/rol-mugskogo-faktora-v-nevinashivanii-beremennosti-pregravidarnaya-podgotovka-v-praktike-androloga> (accessed: 10.07.2022)

© Шабанова А.А., Шитова М.С., 2022 Научный сетевой журнал «СтолЫпинский вестник», номер 3/2022.

Для цитирования: Шабанова А.А., Шитова М.С. ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ// Научный сетевой журнал «СтолЫпинский вестник», номер 3/2022.