

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии

**Научно-исследовательская работа по
производственной практике
«Помощник врача стационара»**

Современные аспекты невынашивания беременности

*проверила!
асс. Клеин*

*Заболотнева КО.
перешла 188 страниц,
Заб-*

Выполнила студентка 4 курса 5 группы
Педиатрического факультета
Конченко Евгения Юрьевна

Проверил: к.м.н., ассистент
Заболотнева Ксения Олеговна

Волгоград 2018

Оглавление

| | |
|--|----|
| Актуальность | 3 |
| Задачи | 3 |
| Эпидемиология | 3 |
| Этиология | 4 |
| Основные этапы прегравидарной подготовки. | 7 |
| Выводы | 15 |
| Список литературы | 16 |

Актуальность

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности, частота которого составляет 20 %, т. е. практически теряется каждая 5-я беременность, и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы. Частота самопроизвольного прерывания беременности в России достаточно высока – от 15 до 23 % всех зарегистрированных беременностей, при этом около 80 % репродуктивных потерь приходится на I триместр [1].

Задачи

Изучить актуальность невынашивания беременности

Изучить причины невынашивания беременности

Изучить алгоритм прегравидарной подготовки при невынашивании беременности в анамнезе

Эпидемиология

Невынашивание беременности (НБ) – проблема, значение которой не только не уменьшается со временем, но, пожалуй, даже возрастает. Население Европы вообще и России в частности достаточно быстро стареет [2].

При этом если в высокоразвитых странах возрастная разница между средней продолжительностью жизни мужчин и женщин составляет 4–5 лет, то в России в последние годы – 12–14 лет. Таким образом, Россия медленно превращается в страну пожилых одиноких женщин.

Ежегодно в мире от осложнений беременности и родов умирают около 536 тыс. женщин. Среднемировой показатель материнской смертности составляет 400 случаев на 100 тыс. живорожденных, варьируясь от 9 в развитых странах до 450 в развивающихся.

В настоящее время, по официальным данным, в России женщины составляют 53 % населения [3]. Из них только 45,7 % (36 млн) находятся в репродуктивном возрасте. Причем поскольку под репродуктивным статистики понимают возрастной диапазон от 15 до 49 лет [3], реальное число женщин, находящихся в активном репродуктивном возрасте, значительно меньше.

Вместе с тем у 1–5 % женщин, потерявших первую беременность, обнаруживают эндогенные факторы,

препятствующие нормальному развитию эмбриона (плода), что в последующем приводит к повторным прерываниям беременности, т. е. к симптомокомплексу привычного выкидыша. Привычный выкидыш составляет от 5 до 20 % в структуре невынашивания беременности. Риск потери повторной беременности после первого выкидыша составляет 13–17 %, тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36–38 %, а вероятность 3-го самопроизвольного выкидыша достигает 40–45 %.

Учитывая это, большинство специалистов [1], занимающихся проблемой невынашивания, в настоящее время считают, что при двух последовательных выкидышах следует отнести

супружескую пару к категории привычного выкидыша с последующим обязательным обследованием и проведением комплекса мер по подготовке к беременности.

Установлено влияние возраста матери на риск ранних самопроизвольных выкидышей. У женщин в возрасте 20–29 лет риск спонтанного выкидыша составляет 10 %, тогда как в 45 лет и старше – 50 %. Вероятно, возраст матери служит фактором, способствующим увеличению частоты хромосомных нарушений у плода.

Критическими сроками в I триместре беременности считают 6–8 недель (гибель эмбриона) и 10–12 недель (экспульсия плодного яйца).

Привычное невынашивание беременности – наличие в анамнезе у женщины подряд 3-х и более самопроизвольных прерываний беременности. Классификация невынашивания беременности по срокам, в течение которых происходит прерывание беременности, различается по определению ВОЗ и принятому в России.

По определению ВОЗ, невынашивание беременности (выкидыш) – прерывание ее от момента зачатия до 22 недель, с 22 недель – преждевременные роды.

Самопроизвольные выкидыши – потери беременности до 22 недель. Преждевременные роды – с 22 до 37 полных недель беременности с массой плода от 500 г:

- 22–27 недель – очень ранние преждевременные роды;
- 28–33 недели – ранние преждевременные роды;
- 34–37 недель – преждевременные роды.

По принятому в России определению, невынашивание беременности – прерывание ее от момента зачатия до 37 полных недель (259 дней от последней менструации). Самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 22 до 27 недель не относят к преждевременным родам. Родившегося в этот период ребенка в случае смерти не регистрируют и данные о нем не вносят в показатели перинатальной смертности, если он не прожил 7 дней после родов. При таких самопроизвольных прерываниях беременности в акушерских стационарах предпринимают меры к выхаживанию глубоко-недоношенного ребенка:

- ранние выкидыши (до 12 недель беременности);
- поздние выкидыши (12–22 недели);
- период прерывания беременности в сроки с 22 до 27 недель;
- период преждевременных родов – с 28 недель.

ЭТИОЛОГИЯ

Несмотря на длительное изучение проблемы невынашивания, этиологические факторы, патогенетические механизмы самопроизвольного выкидыша до сих пор полностью не раскрыты. Основная трудность в определении непосредственной причины прерывания беременности связана с тем, что невынашивание является многофакторным процессом, в котором одни факторы могут иметь первостепенное значение, а другие будут являться фоном. На практике в конкретном клиническом случае разъединить их бывает достаточно сложно [4].

Очевидно, что причины невынашивания необходимо рассматривать в свете причин ухудшения репродуктивного здоровья в целом. Образ жизни современного человека, особенности его среды обитания, массивное воздействие вредных токсических факторов, низкий уровень состояния здоровья предполагают развитие хронической неспецифической интоксикации, оказывающей отрицательное влияние на реализацию всех функций организма, в т. ч. и репродуктивную [5-6].

Среди причин невынашивания беременности выделяют **генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические и тромбофилические** факторы. При исключении всех вышеперечисленных причин генез привычного выкидыша считают неясным (идиопатические).

По обобщенным данным мировой литературы, среди причин репродуктивных потерь около 7 % приходится на **хромосомные** аномалии, встречающиеся в 50% выкидышей в I триместре [7]. Хромосомные нарушения могут приводить к нарушению беременности уже с момента гестации, хотя чаще всего выкидыши происходят в сроках до 11 недель беременности. Трисомия является самым распространенным хромосомным нарушением, чуть реже встречается моносомия X хромосомы (45X). Триплоидия встречается в 17 % выкидышей, обусловленных хромосомными нарушениями. В отличие от трисомии возникновение триплоидии не ассоциировано с возрастом матери. Хромосомные нарушения у родителей, приводящие к привычному невынашиванию, встречаются в 3–6 % случаев. Ни семейный, ни репродуктивный анамнез не могут с должной степенью достоверности исключить наличие хромосомных нарушений у семейной пары. Самыми распространенными хромосомными нарушениями, выявляющимися у семейной пары, являются сбалансированные транслокации, из которых 60 % приходится на реципроктные и 40 % на Робертсоновские транслокации. У женщин в два раза чаще, чем у мужчин встречаются сбалансированные транслокации.

К **анатомическим** причинам привычного невынашивания беременности относят врожденные пороки развития матки и приобретенные анатомические дефекты. Около 12–15 % женщин с невынашиванием беременности имеют анатомические особенности матки, которые в большинстве случаев сочетаются с нарушениями ее функционального состояния. Прерывание беременности при анатомических аномалиях матки бывает связано с неудачной имплантацией плодного яйца (на внутриматочной перегородке, вблизи субмукозного узла миомы), недостаточной васкуляризацией и рецепцией эндометрия, тесными пространственными взаимоотношениями, а также сопутствующей истмиоцервикальной недостаточностью. Врожденные пороки развития матки наиболее часто приводят к прерыванию беременности во втором триместре, и связано это с недостатком внутриматочного пространства и несостоятельностью шейки матки. Прерывание беременности вследствие анатомических аномалий может происходить как в первом, так и во втором триместрах беременности. Выкидыши, обусловленные избытком или недостатком тех или иных гормонов, чаще всего случаются до 10-й недели беременности, в то время как аутоиммунные процессы нарушают течение беременности, как правило, после 10-й недели. Другие факторы могут приводить к прерыванию беременности в любом триместре.

Эндокринные причины невынашивания беременности, среди которых ведущими являются недостаточность лютеиновой фазы фертильного цикла, гиперпролактинемия и дисфункция щитовидной железы, составляют 8–20 % случаев прерывания беременности [1].

Предполагается, что недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла обусловлена следующими причинами: нарушения секреции ФСГ во время фолликулярной фазы, нарушения секреции ГнРГ и ЛГ, что в частности может наблюдаться при синдроме поликистозных яичников и других гиперандрогенных состояниях и гиперпролактинемией. Все это может приводить к преждевременной овуляции незрелого фолликула, нарушению процесса мейоза, асинхронности яичника и эндометрия, нарушению секреции эстрогенов и прогестерона, нарушению синтеза простагландинов и интраовариальной регуляции продукции факторов роста и цитокинов.

Одно из ведущих мест среди причин невынашивания занимают латентно и хронически протекающие инфекционно-воспалительные заболевания, а также нарушения рецепторной активности эндометрия у пациенток с большим паритетом и внутриматочными вмешательствами (в связи с развитием хронического эндометрита). Восприимчивость женщины к тем или иным патогенным микроорганизмам определяют вероятность развития невынашивания беременности. К другим возможным факторам спонтанного прерывания беременности, которые связаны с инфекционными агентами, относятся: возникновение заболевания на ранних сроках беременности, способность микроорганизмов вызывать поражение плаценты, носительство инфекции и др. Бактерии, вирусы, грибы, паразитарные и зоонозные инфекции могут быть причиной привычного невынашивания беременности. Существуют данные, что приблизительно половина материнских смертей вследствие самопроизвольных абортов обусловлена инфекционными факторами. Предполагается, что инфекция может косвенным путем, за счет активизации цитокинов и свободных радикалов, оказывать прямую цитотоксичность, что может способствовать прерыванию беременности как в первом, так и во втором триместрах. Также инфекция может нарушать течение беременности за счет повышения температуры тела выше 39 С, что может иметь как тератогенный, так и эмбриоцидный эффект. Токсические продукты, вырабатываемые микроорганизмами, могут нарушать целостность плодных оболочек и приводить к их преждевременному разрыву.

Большое значение в изучении патогенеза ранних гестационных потерь уделяется выявлению **иммунологических** нарушений, обусловленных алло- и аутоиммунными механизмами. Из всех иммунологических теорий, предложенных для объяснения причины привычного невынашивания беременности, только одна представляется наиболее достоверной. Это теория антифосфолипидного синдрома. Антифосфолипидные антитела относятся к иммуноглобулинам класса G и M и направлены против фосфолипидов, имеющих отрицательный заряд. Клинически наличие антифосфолипидных антител характеризуется тромбозами, тромбоцитопенией и прерыванием беременности чаще всего после 10 недель. Наличие антифосфолипидных антител в сочетании со следующими акушерскими осложнениями: самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, мертворождение, внутриутробная задержка развития плода и преэклампсия – называется антифосфолипидным синдромом. Частота встречаемости антифосфолипидного синдрома у женщин с привычным невынашиванием беременности колеблется в зависимости от вида определяемых антитела, используемого метода и критериев оценки положительного результата. В среднем частота встречаемости этого синдрома составляет 3–5 % [4].

Согласно **аллоиммунным** механизмам, CD4+ Т-лимфоциты в зависимости от типа секретируемых цитокинов подразделяются на TH1 и TH2 Т-хелперы. TH1-клетки преимущественно секретируют интерферон-гамма, IL-2 и TNF-бета. TH2-клетки секретируют IL-10, IL-4, IL-5 и IL-6. Хотя TNF-альфа может секретироваться обоими

типами клеток, чаще всего его продукция характеризует ТН1 тип иммунного ответа. Плод может выступать в качестве мишени для локальной клеточной иммунной реакции, кульминацией которой является прерывание беременности. Конкретнее, у женщин, страдающих привычным невынашиванием, антигены трофобласта активизируют макрофаги и лимфоциты, что приводит к индукции клеточного иммунного ответа регулируемого цитокинами ТН1 клеток – INF-гамма и TNF, что приводит к прекращению развития эмбриона и роста и функционирования трофобласта. Так, повышенный уровень TNF и IL-2 в периферической крови обнаруживается только у женщин с невынашиванием беременности, но не у женщин с нормальной репродуктивной функцией. В среднем у 60–80 % небеременных женщин, перенесших несколько спонтанных выкидышей, выявляются нарушения ТН1 типа иммунного ответа на антигены трофобласта, в то время как менее чем у 3 % нормально вынашивающих беременность женщин наблюдаются такие же изменения.

Прегавидарная подготовка при невынашивании беременности в анамнезе

Основная цель прегавидарной подготовки, которая необходима абсолютно всем женщинам репродуктивного возраста, – это планирование беременности в период наилучшей готовности к зачатию и вынашиванию беременности. Преконцепционная оценка факторов риска и их своевременная коррекция является основным условием предотвращения акушерских и перинатальных осложнений [8].

Основные этапы прегавидарной подготовки.

Первый этап: необходимо определить состояние здоровья будущих родителей с помощью сбора анамнеза, физикального обследования и лабораторного скрининга. На втором этапе проводятся профилактические мероприятия, включающие планирование беременности, коррекцию образа жизни, питания, веса, физической активности, отказ от вредных привычек, исключение стрессов и дотацию витаминов с микроэлементами (фолиевая кислота, йод, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты). При этом эффективность рутинного применения мультивитаминных комплексов в снижении риска как ранних, так и поздних потерь беременности не доказана (относительный риск (ОР) 1,04, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,14) [9].

Белково-энергетические пищевые добавки также не рекомендованы до и во время беременности, потому что приводят к излишнему набору массы тела и повышению риска невынашивания. Доказано, что только сбалансированное питание и умеренные физические нагрузки обеспечивают благоприятное течение беременности и нормальное развитие плода [10].

У женщин с гинекологическими и соматическими заболеваниями проводятся дополнительные лечебно-профилактические мероприятия по предотвращению или минимизации их негативного влияния на планируемую беременность.

I. ПРЕГАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН, С РАННЕЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Самопроизвольным выкидышем заканчивается каждая четвертая желанная беременность. Частота привычного выкидыша составляет 0,6–2,3%. При этом фиксируют только клинически диагностированные беременности с помощью гистологического или ультразвукового исследования. Доклинические беременности, в т. ч. установленные с помощью теста на хорионический гонадотропин, учитывать не рекомендуется [1–3]. Объем

диагностических и лечебно-профилактических мероприятий обусловлен характером предшествующих потерь беременности.

А. Прегравидарная подготовка женщин со спорадическим выкидышем в анамнезе.

У молодых здоровых женщин с одной ранней потерей беременности прегравидарная подготовка проводится в соответствии с общими рекомендациями. Данные рекомендации обусловлены этиологией раннего прерывания беременности и репродуктивным прогнозом. Большинство ранних спорадических потерь ассоциированы с хромосомными аномалиями плода и не являются признаком стойкого неблагополучия в организме матери. Прогноз последующей беременности после одного спорадического выкидыша у большинства (70–80%) молодых здоровых женщин благоприятный. Хотя у женщин старше 40 лет этот показатель снижается до 30% [11].

Причина половины самопроизвольных выкидышей остается неизвестной, но каждая последующая потеря ухудшает прогноз на 5–10% [12].

Б. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.

Как известно, привычный выкидыш полиэтиологичен. В структуре причин выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и тромбофилические факторы. Негативную роль играет курение, алкоголь, прием наркотических средств, низкий социально-экономический статус, недостаток массы тела, ожирение и стресс [12]. Прегравидарная подготовка проводится в целях исключения или минимизации их неблагоприятного воздействия на будущую беременность. К сожалению, вероятность рождения живого ребенка у женщин с привычным выкидышем даже после тщательного обследования и подготовки к беременности составляет не более 60% [11].

Генетическое обследование

Неснижающаяся частота пороков развития и хромосомных аномалий у плода в нашей стране свидетельствует как об отсутствии периконцепционных профилактических программ (в т. ч. дотации фолатов), так и недостаточном генетическом консультировании будущих родителей.

По данным международных исследований, частота аномального кариотипа у супружеской пары с привычным невынашиванием беременности составляет 3–5% в сравнении с 0,7% в общей популяции [13], и у 13% таких пар выявляются хромосомные аномалии у плода [14]. Хотя более часто (50%) они встречаются при спорадическом выкидыше и преимущественно у родителей с нормальным кариотипом. Нарушение деления и повреждение хромосом происходит на этапах оогенеза, сперматогенеза и/или эмбриогенеза и приводит к анеуплоидии у плода.

Наиболее распространены среди них трисомии (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса) и моносомии (синдром Шерешевского – Тернера) [15].

Международные эксперты рекомендуют проводить кариотипирование остатков плодного яйца всем женщинам начиная со второго самопроизвольного выкидыша и при положительном тесте обследовать кариотип родителей [2]. По нашему мнению, данные методы должны заменить существующий в нашей стране рутинный гистологический скрининг, который подтверждает только факт потери беременности и не содержит прогностической значимости.

Для предупреждения ранних потерь беременности, обусловленных хромосомными аномалиями и пороками развития у плода, необходима прегравидарная подготовка будущих родителей, которая включает изменение образа жизни, коррекцию питания, исключение профессиональных вредностей, вредных привычек и преконцепционный курс фолиевой кислоты.

Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов

Анатомические нарушения женских репродуктивных органов вызывают 10–15% случаев невынашивания беременности [16]. Доказано, что хирургические вмешательства по поводу перегородки в матке, внутриматочных синехий, полипов и миом, деформирующих полость матки, значительно улучшают прогноз последующей беременности [17].

Исключение иммунных факторов невынашивания

Всем женщинам с привычным невынашиванием проводится лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома.

При обнаружении сывороточных антител к фосфолипидам: волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину (дважды с перерывом 12 нед.) – назначается комбинация низкомолекулярного гепарина с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что наполовину уменьшает риск повторной потери беременности [18]. Дополнительный прием преднизолона не улучшает прогноз беременности, повышая при этом риск гестационной гипертензии и сахарного диабета (СД) [19].

Эффективность иммуномодулирующей терапии (внутривенный иммуноглобулин, гранулоцит-стимулирующий фактор, иммунизация лейкоцитами мужа и др.) до и вовремя беременности, несмотря на обнадеживающие результаты ряда исследований, пока является не доказанной. В то же время внутривенная иммуноглобулинотерапия в прегравидарном периоде может улучшить прогноз у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.

Целесообразность более широкого иммунологического обследования, включающего HLA-типирование, антиспермальные антитела, цитокиновый профиль, не доказана [2].

Наследственные тромбофилии

Наследственные тромбофилии (мутация Лейдена, гена протромбина, дефицит антитромбина III, полиморфизм генов протеина C и S), по данным многочисленных международных исследований, не увеличивают риск венозной тромбоэмболии при беременности и не повышают риск акушерских осложнений, за исключением женщин с тромбофилическими осложнениями и/или у ее ближайших родственников. При отсутствии тромбозов в анамнезе, в т. ч. у ближайших родственников, генетический скрининг не проводится.

Полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) не ассоциирован с риском тромбозов как у беременных, так и небеременных и в настоящее время исключен из группы наследственных тромбофилий [28, 29]. Риск тромбофилических и акушерских осложнений повышается только при выявлении гипергомоцистеинемии, возникающей в результате нарушения метаболизма фолатов у женщин с полиморфизмом генов фолатного цикла.

Результаты масштабного анализа (Hordaland Homocysteine Study) 14 415 беременностей у 5 883 женщин показали достоверное увеличение частоты преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела при

сывороточной концентрации гомоцистеина > 9 мкмоль/л, причем в прямой корреляции со степенью его повышения. Терапия гипергомоцистеинемии основана на восполнении недостатка фолатов в организме. Наиболее эффективно это происходит при совместном назначении фолиевой кислоты с витаминами В6 и В12, регулирующих работу ферментов фолатного цикла. Целесообразность прегравидарного скрининга гипергомоцистеинемии обсуждается, т. к. фолиевая кислота (основной способ снижения уровня гомоцистеина) рекомендована всем женщинам, планиующим беременность.

Инфекционные факторы

Роль инфекционных факторов при спорадическом выкидыше и преждевременных родах абсолютно доказана. В то же время прямой связи инфекционно-воспалительных заболеваний с привычным невынашиванием не выявлено, поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток не рекомендуется [9]. Проводится стандартный лабораторный скрининг инфекций, передаваемых половым путем, с помощью молекулярно-биологического исследования отделяемого женских половых органов и определение сывороточных антител к бледной трепонеме, вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С, краснухе и токсоплазме.

Особенно важным перед планированием беременности является коррекция вагинального микробиоценоза. По данным проф. Б.Л. Гуртового, у женщин с бактериальным вагинозом в 3–4 раза чаще встречаются преждевременные роды, в 5–7 раз – послеродовой эндометрит, а также повышен риск спорадического выкидыша и внутриутробного инфицирования.

Эндокринные факторы

Своевременное выявление и коррекция заболеваний эндокринных органов – один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения.

Гиперпролактинемия.

Высокие концентрации (>550 мЕд/л (25 нг/мл) пролактина ингибируют секрецию прогестерона, приводя к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), нарушению фолликулогенеза и бесплодию. В случаях оплодотворения гиперпролактинемия нарушает развитие эмбриона, его имплантацию и дальнейшее развитие беременности. Назначение агонистов дофамина (каберголин, бромкриптин) в преконцепционный период существенно снижает риск невынашивания беременности, при этом не влияет на формирование органов и систем у плода [20].

Заболевания щитовидной железы.

Скрининговым методом определения функции щитовидной железы является сывороточный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) натощак, который при планировании беременности у женщин с привычным невынашиванием должен находиться в пределах 0,1–2,5 мЕд/л. Повышение уровня ТТГ, свидетельствующее о гипофункции щитовидной железы, повышает риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и нейрокогнитивных расстройств у новорожденного. При обнаружении антитиреоидных антител, которые самостоятельно могут блокировать овуляцию, приводить к бесплодию и ухудшать прогноз уже наступившей беременности, заместительную терапию левотироксином необходимо начинать уже при уровне ТТГ > 2 мЕд/л. Данная тактика снижает аутоиммунную реактивность беременной, риск невынашивания и

сывороточной концентрации гомоцистеина > 9 мкмоль/л, причем в прямой корреляции со степенью его повышения. Терапия гипергомоцистеинемии основана на восполнении недостатка фолатов в организме. Наиболее эффективно это происходит при совместном назначении фолиевой кислоты с витаминами В6 и В12, регулирующих работу ферментов фолатного цикла. Целесообразность прегравидарного скрининга гипергомоцистеинемии обсуждается, т. к. фолиевая кислота (основной способ снижения уровня гомоцистеина) рекомендована всем женщинам, планиующим беременность.

Инфекционные факторы

Роль инфекционных факторов при спорадическом выкидыше и преждевременных родах абсолютно доказана. В то же время прямой связи инфекционно-воспалительных заболеваний с привычным невынашиванием не выявлено, поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток не рекомендуется [9]. Проводится стандартный лабораторный скрининг инфекций, передаваемых половым путем, с помощью молекулярно-биологического исследования отделяемого женских половых органов и определение сывороточных антител к бледной трепонеме, вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С, краснухе и токсоплазме.

Особенно важным перед планированием беременности является коррекция вагинального микробиоценоза. По данным проф. Б.Л. Гуртового, у женщин с бактериальным вагинозом в 3–4 раза чаще встречаются преждевременные роды, в 5–7 раз – послеродовой эндометрит, а также повышен риск спорадического выкидыша и внутриутробного инфицирования.

Эндокринные факторы

Своевременное выявление и коррекция заболеваний эндокринных органов – один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения.

Гиперпролактинемия.

Высокие концентрации (>550 мЕд/л (25 нг/мл) пролактина ингибируют секрецию прогестерона, приводя к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), нарушению фолликулогенеза и бесплодию. В случаях оплодотворения гиперпролактинемия нарушает развитие эмбриона, его имплантацию и дальнейшее развитие беременности. Назначение агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин) в прекоцепционный период существенно снижает риск невынашивания беременности, при этом не влияет на формирование органов и систем у плода [20].

Заболевания щитовидной железы.

Скрининговым методом определения функции щитовидной железы является сывороточный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) натощак, который при планировании беременности у женщин с привычным невынашиванием должен находиться в пределах 0,1–2,5 мЕд/л. Повышение уровня ТТГ, свидетельствующее о гипофункции щитовидной железы, повышает риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и нейрокогнитивных расстройств у новорожденного. При обнаружении антитиреоидных антител, которые самостоятельно могут блокировать овуляцию, приводить к бесплодию и ухудшать прогноз уже наступившей беременности, заместительную терапию левотироксином необходимо начинать уже при уровне ТТГ > 2 мЕд/л. Данная тактика снижает аутоиммунную реактивность беременной, риск невынашивания и

внутриутробного повреждения щитовидной железы у плода. Гиперфункция щитовидной железы также увеличивает риск акушерских и перинатальных осложнений.

При концентрации ТТГ $< 0,1$ мЕд/л в сочетании с высоким уровнем свободного тироксина (Т4) в крови своевременно назначенное лечение улучшает течение и исход будущей беременности.

Сахарный диабет.

Компенсированный СД практически не влияет на прогноз беременности, тогда как декомпенсированный значительно повышает риск самопроизвольного аборта, преждевременных родов и макросомии у плода. Кроме того, в сочетании с другими факторами риска, характерными для больных СД (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз) еще более ухудшается прогноз вынашивания беременности и рождения здорового ребенка. Для снижения риска акушерских и перинатальных осложнений детальное обследование женщины и подбор адекватных методов стабилизации уровня гликемии необходимо проводить в прегравидарном периоде совместно с врачами смежных специальностей.

Синдром поликистозных яичников.

У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) около 40% беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем и не менее часто встречается ановуляторное бесплодие. Нарушение репродукции при СПКЯ обусловлено взаимодействием множества факторов: гиперандрогенией, ожирением, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня лютеинизирующего гормона и недостаточностью рецепторов в эндометрии.

Основа прегравидарной подготовки при СПКЯ – восстановление двухфазного МЦ. С этой целью назначают заместительную гормональную терапию, в т. ч. гормональные контрацептивы (для получения ребаунд-эффекта), гестагены во вторую фазу цикла, индукцию овуляции или используют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). При инсулинорезистентности показана коррекция питания, физических нагрузок, прием метформина. У женщин с СПКЯ в два раза чаще, чем в популяции, регистрируются нарушения фолликулярного цикла и гипергомоцистеинемия, что обосновывает назначение фолиевой кислоты. В последние годы появились обнадеживающие результаты сочетанного применения фолиевой кислоты с миоинозитолом (витамином В8) в прогнозе наступления беременности.

Эндометриоз, одна из распространенных причин бесплодия, значительно реже ассоциируется с невынашиванием беременности. При эндометриозе могут повреждаться все звенья репродукции: оогенез, сперматогенез, эмбриогенез и рецепторная активность эндометрия.

Рекомендации по прегравидарной подготовке зависят от распространенности патологического процесса и выраженности клинических проявлений. Они включают медикаментозное и – по показаниям – хирургическое лечение. При этом следует избегать методов полного гормонального подавления яичников (за исключением процедур ВРТ). Во многих случаях отказ от выжидательной тактики и использование гонадотропинов для стимуляции овуляции значительно улучшают прогноз беременности [22].

Недостаточность лютеиновой фазы

Нарушение образования или функции желтого тела, сопровождаемое снижением выработки прогестерона и формированием неполноценного эндометрия, называется недостаточностью лютеиновой фазы.

Циклическая секреция эстрогенов и прогестерона является основой морфологических и физиологических изменений эндометрия, создающих условия для имплантации эмбриона и развития беременности. Вслед за пиковой секрецией эстрогенов в первую фазу МЦ, способствующей пролиферации клеток эндометрия и стимуляции фолликулогенеза, во вторую фазу цикла происходит активация синтеза прогестерона желтым телом яичника, который приводит к секреторной трансформации и децидуализации эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Регулирует развитие желтого тела преовуляторная секреция эстрогенов, недостаток которых нарушает фолликулогенез, созревание ооцитов, пролиферацию эндометрия и снижает качество желтого тела.

Причины НЛФ у женщин репродуктивного возраста многообразны. НЛФ ассоциируется с недостаточным питанием, ожирением, чрезмерной физической нагрузкой, стрессом, возрастом, СПКЯ, эндометриозом, дисфункцией коры надпочечников, заболеваниями щитовидной железы, гиперпролактинемией, СД, использованием ВРТ, а также возникает в послеродовом периоде. Отмечается неблагоприятное воздействие на органы репродуктивной системы ряда лекарственных средств, радиации, алкоголя, курения, употребления наркотиков. Кроме того, НЛФ может иметь идиопатический характер.

НЛФ – центральное звено патогенеза привычного невынашивания беременности.

В то же время общепризнанных методов диагностики НЛФ не существует. Проводить рутинную биопсию эндометрия с оценкой морфологических изменений не рекомендуется вследствие технических трудностей (диагноз устанавливается только после биопсии эндометрия в двух МЦ) и большой вариабельности получаемых результатов. Исследование сывороточного уровня прогестерона малоинформативно как в диагностике НЛФ, так и для оценки прогноза беременности. Вследствие импульсной секреции его концентрация в крови может варьировать в десятки раз. Кроме того, существует недостаточная корреляция между уровнем прогестерона в системном кровотоке и эндометрии. Низкий сывороточный уровень прогестерона при беременности может быть не только маркером угрозы ее прерывания, но и следствием патологии плода, в т. ч. анэмбрионии [8].

Универсальной рекомендацией при НЛФ является идентификация и коррекция всех возможных неблагоприятных факторов и восполнение недостаточности прогестерона во вторую фазу МЦ. Прогестерон играет первостепенную роль в развитии беременности. Он обеспечивает рост, развитие и васкуляризацию матки, обладает токолитическим действием, поддерживая матку в расслабленном состоянии на протяжении всего периода беременности за счет снижения чувствительности миометрия к окситоцину, блокирования адренергических рецепторов и подавления синтеза простагландинов. Кроме того, прогестерон стимулирует лимфоциты к синтезу прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF).

PIBF обеспечивает иммунную толерантность к беременности за счет подавления активности цитотоксических NK-клеток и поддержания цитокинового баланса. Снижение уровня прогестерона снижает выработку PIBF и стимулирует иммунный ответ со стороны матери. В результате увеличивается количество провоспалительных цитокинов,

активизируются клеточные фосфолипазы и каскад реакций синтеза простагландинов, являющихся триггерами созревания шейки матки и прерывания беременности.

Недостаток прогестерона приводит к неонатальным осложнениям, в первую очередь обусловленным недоношенностью. Он отражается на внутриутробном развитии ребенка: нарушается синтез фетальных стероидов – эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов, снижается нейропротективный эффект, что может сказаться на половой дифференцировке мозга у плода, повышается риск аутизма и аллергических заболеваний у новорожденного.

Несмотря на то что патогенетические эффекты прогестерона хорошо изучены и определена его роль как «главного гормона беременности», потребовалось около 20 лет для доказательства клинической эффективности его синтетических аналогов в улучшении репродуктивного здоровья. Все синтетические прогестагены производятся из натурального сырья – сои или ямса, но отличаются по химической структуре. Сегодня рекомендованы к использованию во время беременности только 2 из них – микронизированный прогестерон и дидрогестерон.

Микронизированный прогестерон по химической структуре и свойствам идентичен эндогенному прогестерону. В организме он превращается в функционально выраженные активные метаболиты, обуславливающие, кроме гестагенного, анксиолитического, токолитического, антиальдостеронового и антиандрогенного действие.

Кроме того, метаболит прогестерона 5 α -прегненолон обеспечивает нейропротективное действие и половую дифференцировку мозга в период внутриутробного развития ребенка.

При пероральном приеме всасываемость микронизированного прогестерона значительно снижается, а увеличение дозировки может вызывать побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота и сонливость [8].

Наиболее эффективно периконцепционное вагинальное применение микронизированного прогестерона. В результате быстрой абсорбции прогестерона слизистой оболочкой влагалища и шейки матки уже через 1 ч после введения создается максимальная концентрация в тканях репродуктивных органов, значительно превышающая таковую в сыворотке крови, что вызывает преимущественно локальные эффекты в эндо- и миометрии какна прегравидарном этапе, так и во время беременности. Следует отметить, что кровотечение из половых путей, так же как и воспалительная реакция слизистой влагалища и шейки матки, не нарушает всасывание микронизированного прогестерона и не является противопоказаниями для его применения.

Дидрогестерон является ретропрогестероном, который структурно и фармакологически близок эндогенному гормону. Его получают путем ультрафиолетовой обработки прогестерона, что в 2 раза повышает его биодоступность. После перорального приема дидрогестерон метаболизируется в печени и превращается в единственный активный метаболит 20-дигидродидрогестерон. Он высокоселективен к прогестероновым рецепторам, поэтому не обладает андрогенными, эстрогенными и глюкокортикоидными свойствами. В то же время, несмотря на высокую биодоступность, влияние дидрогестерона на секреторную трансформацию эндометрия при подготовке к беременности уступает вагинальному микронизированному прогестерону. Вагинальный прогестерон обеспечивает адекватную секреторную трансформацию эндометрия в 83% случаев, тогда как дидрогестерон – всего в 17%. Недостаточно подготовленный эндометрий снижает вероятность имплантации и сохранения беременности. Поэтому препаратом выбора при

подготовке к беременности считается микронизированный прогестерон. Большинство практикующих врачей в клиниках, осуществляющих экстракорпоральное оплодотворение (408 центров в 82 странах), при использовании ВРТ подавляющему большинству (77%) своих пациенток назначают именно вагинальную форму прогестерона.

Другие синтетические прогестагены (левоноргестрел, дезогестрел, дроспиренон и др.), входящие в состав гормональных контрацептивов и заместительной менопаузальной терапии, при беременности не применяются. Широко используемые ранее внутримышечные инъекции масляного раствора 17-оксипрогестерона капроата (17-ОПК) также не рекомендуются беременным.

Наиболее значима прогестероновая поддержка в период прегравидарной подготовки. Полноценная секреторная трансформация эндометрия и инвазия трофобласта с последующим формированием адекватно функционирующей плаценты является основным предиктором благоприятного течения и исхода беременности.

Проведенные в последние годы исследования показали неэффективность 17-ОПК как в профилактике, так и лечении угрозы прерывания беременности. Более того, с ним ассоциируют увеличение частоты самопроизвольных выкидышей, сверхранных преждевременных родов, перинатальной смертности и гестационного диабета.

Длительность применения прогестерона

Рутинный прием прогестерона во вторую фазу МЦ до наступления беременности и на протяжении первых 8–10 нед. после зачатия рекомендуется всем женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе [9].

Количество МЦ с прогестероновой поддержкой лютеиновой фазы не ограничено и определяется индивидуально. После наступления беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуется продолжать прием прогестерона не менее 8–10 нед. [1, 2]. Систематический обзор 14 исследований с участием 2 158 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе показал достоверное снижение риска повторной потери беременности после периконцепционного применения прогестерона при отсутствии различий в частоте побочных явлений со стороны матери и плода в сравнении с плацебо или отсутствием лечения.

Метаанализ А. Соомарасаму et al., объединивший 225 беременных с привычным невынашиванием в анамнезе, также продемонстрировал высокую эффективность (ОР 0,46; 95% ДИ 0,23–0,93) в снижении частоты повторного выкидыша профилактического применения прогестерона в I триместре.

В то же время опубликованные в 2015 г. результаты обследования 1 568 беременных с тремя и более выкидышами в анамнезе показали неэффективность профилактической прогестероновой поддержки, начатой после клинической диагностики беременности, которая, как правило, происходит между 3 и 6 нед. после зачатия.

Отсутствие прегравидарного этапа в прогестероновой профилактике не снижает частоту повторного выкидыша в сравнении с плацебо. Из полученных данных можно заключить, что наиболее значима прогестероновая поддержка в период прегравидарной подготовки.

Полноценная секреторная трансформация эндометрия, обеспечиваемая применением вагинального прогестерона, и инвазия трофобласта с последующим формированием адекватно функционирующей плаценты является основным предиктором благоприятного

течения и исхода беременности. Без прегравидарной подготовки рутинное профилактическое применение прогестерона на ранних сроках беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе не снижает акушерские потери.

В противоположность этим данным терапевтическое использование прогестерона при угрозе прерывания в ранние сроки беременности значительно улучшает ее прогноз, о чем свидетельствует целый ряд опубликованных в последние годы метаанализов и кокрейновских обзоров.

II. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В АНАМНЕЗЕ

Значимость проблемы преждевременных родов определяется не только потерей желанной беременности, но и неблагоприятными перинатальными исходами. При частоте преждевременных родов около 10% от общего числа родов с ними ассоциировано $\frac{3}{4}$ перинатальных смертей и большинство случаев неонатальных заболеваний, которые впоследствии приводят к серьезным физическим, психологическим и экономическим затратам.

Отмечается выраженная зависимость между преждевременными родами в анамнезе и преждевременными родами при последующей беременности. Оцениваемый риск составляет 22,5%, что в 2,5 раза выше в сравнении с отсутствием преждевременных родов в анамнезе.

Поэтому основная цель прегравидарной подготовки – это профилактика повторных преждевременных родов. Наряду с общими изложенными выше рекомендациями, наиболее важными в этом отношении считаются:

1. Предупреждение беременности после 35 лет, которая ассоциирована с высокой частотой перинатальных и акушерских осложнений, в т. ч. увеличением риска материнской смертности, пороков развития и хромосомных аномалий у плода.
2. Соблюдение интергенетического интервала (периода между зачатием и предыдущими родами) не менее 18 мес. По данным популяционных и рандомизированных исследований, короткий промежуток (<18 мес.) между беременностями значительно повышает риск преждевременных родов, низкого веса при рождении, материнской и неонатальной заболеваемости, врожденных аномалий у плода и перинатальной смертности.

Анализ результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований показывает, что для профилактики повторных преждевременных родов неэффективны: усиленный антенатальный уход, госпитализация, постельный режим, применение мультивитаминных комплексов и белково-энергетических добавок.

Выводы

Актуальность проблемы невынашивания беременности определяется ее полиэтиологичностью и вследствие этого отсутствием универсальных алгоритмов по предотвращению повторных неблагоприятных исходов.

Как показывает анализ многочисленных международных исследований, безальтернативный путь снижения акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин – прегравидарная подготовка. Только прекоцепционное выявление и коррекция всех возможных факторов риска (образа жизни, питания, вредных привычек, соматических


и гинекологических заболеваний) с обязательной дотацией фолиевой кислоты обеспечивают наступление беременности в период максимального здоровья и значительно улучшают ее прогноз. У женщин с привычным невынашиванием и/или преждевременными родами в анамнезе дополнительная прогестероновая поддержка прегравидарного этапа и первых 10 нед. беременности достоверно снижает риск повторных потерь беременности.

Очень важно осознавать, что каждая прервавшаяся беременность наносит женщине не только психологическую травму, но и отрицательным образом сказывается на состоянии репродуктивной системы в целом, за счет последствий самого прерывания беременности, а также проведения инвазивных процедур. Таким образом, с каждой неудачной попыткой беременности происходит усугубление тех патологических процессов, которые приводят к невынашиванию, что все больше затрудняет решение этой проблемы.

В условиях неблагоприятной демографической ситуации, когда каждые пять лет на 20 % уменьшается число женщин, способных родить ребенка, особенно актуально сохранение и развитие беременности у супружеских пар, желающих иметь детей. Решение проблемы самопроизвольного выкидыша в супружеской паре в большинстве случаев имеет одностороннюю направленность, при которой мужской фактор учитывается недостаточно, что, безусловно, не способствует снижению уровня этой патологии. Проблема усугубляется еще и тем, что отсутствуют четкие критерии диагностики, коррекции, профилактики патологии мужской половой системы, способствующих закладке неполноценного эмбриона и неблагоприятному окончанию беременности [21].

Список литературы

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М., 2010. 534 с.
2. Агаркова И. А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор) //Медицинский альманах. – 2010. – №. 4.
3. Ведищев С. И. и др. Современные представления о причинах невынашивания беременности //Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. – Т. 18. – №. 4-1.
4. Юсупова А.Н., Ан А.В. Преждевременные роды – фактор риска материнской смертности // Здравоохранение Российской Федерации. 2010. № 5. С. 38-40.
5. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 103-107.
6. Османов Э.М., Пышкина А.С. Влияние алкоголя на репродуктивное здоровье женщин // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2010. Т. 15. Вып. 1. С. 59-62.
7. Galarza-Maldonado C. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome //Autoimmunity reviews. – 2012. – Т. 11. – №. 4. – С. 288-295.
8. Свитич О. А. и др. Исследование изменения уровней экспрессии генов TLRs в эпителиальных клетках цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза //Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – №. 3.
9. Berghella V. Preconception care: in book Obstetric Evidence Based Guidelines. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012: 1-11.
10. Ota E, Hori H, Mori R et al. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 6: CD000032.

11. Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A et al. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med*, 2011; 29: 463-9.
 12. Howard JA. *Carp. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment*. Second edition. New York: CRC Press; 2015: 1-16.
 13. Grati FR, Barlocco A, Grimi B et al. Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A: 1434-42.
 14. Carp HJA, Feldman B, Oelsner G et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2004, 81: 1296-301.
 15. Werner M, Reh A, Grifo J et al. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29: 817-20.
 16. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 2011, 29: 514-21.
 17. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study. *Fertil Steril*, 2013, 99: 1916-22.
 18. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 1256-62.
 19. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*, 1997, 337: 148-53.
 20. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ). Гиперпролактинемия, 2013.
 21. Жаркин Н. А., Цыбульская О. В., Бурова Н. А. Современные аспекты профилактики ранней потери беременности // *Лекарственный вестник*. – 2012. – Т. 6. – №. 8. – С. 3-6.
 22. Johnson NP, Hummelshoj L for the World Endometriosis Society Montpellier. Consortium Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*, 2013, 28(6): 1552-1568.
- 

Рецензия

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная программой производственной практики «Производственная клиническая практика модуль Акушерство (помощник врача стационара, научно-исследовательская работа)» обучающегося 4 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия

5 группы

Конченко Евгения Юрьевича

на тему:

«*Современные аспекты невынашивания беременности*»

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с требованиями написания НИР при прохождении производственной клинической практики по акушерству. Данное исследование имеет четкую структуру и состоит из введения, основной части, заключения, списка литературы.

Работа написана грамотным научным языком. Тема является актуальной в современном акушерстве. Четко сформулирована цель, поставлены конкретные задачи. Введение достаточно содержательное и емкое. В результате четкого изложения цели работы в основной части научно-исследовательской работы присутствует логичность, четкость, последовательность. Наличие ссылок показывает детальную работу с научной литературой.

Список литературы включает разнообразные источники, оформление и раскрытие темы с недочетами.

В целом работа заслуживает хорошей оценки.

Оценка 86 баллов (хорошо)

РЕЦЕНЗЕНТ:  (Заболотнева К.О)