

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Институт последипломного образования
Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Привычное невынашивание беременности

Выполнил ординатор 2 года обучения
по специальности Акушерство и гинекология

Проверил ассистент каф. _____

_____ / _____

(ФИО, подпись)

Красноярск 2024

Аннотация

Проблема привычного невынашивания беременности является актуальной и дискуссионной в связи с высокой распространённостью в популяции, при этом отсутствуют актуальные, обновленные клинические рекомендации, которые регулировали бы маршрутизацию пациенток.

Целью данного реферата является подробное и комплексное изучение причин, методов обследования и лечения привычного невынашивания.

В реферате объединены современная информация из научных статей, а также теоретическая часть, посвященная патогенезу привычного невынашивания.

В работе использованы различные методы исследования, включая анализ литературных источников, инфографику.

Реферат состоит из введения, нескольких разделов, посвященных обсуждению основных аспектов темы, заключения и списка использованной литературы.

Оглавление

1. Аннотация
2. Введение
3. Этиология привычного невынашивания
4. Патогенез
5. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков
6. Психологические аспекты женщин с привычным невынашиванием беременности
7. Роль недостаточности лютеиновой фазы в структуре привычного невынашивания беременности
8. Жалобы
9. Обследование при привычном невынашивании
10. Рутинное назначение препаратов прогестерона
11. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности
12. Нарушение кариотипа у родителей
13. Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов
14. Немедикаментозные методы лечения
15. Медикаментозные методы лечения
16. Хирургические методы лечения
17. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита
18. Заключение
19. Список литературы

Введение

Проблема ранних репродуктивных потерь является одной из актуальных медико-социальных проблем в акушерстве и гинекологии. 75–80% всех самопроизвольных выкидышей приходится на I триместр. Причем в первые недели прерыванию беременности, как правило, происходит гибель эмбриона.

В структуре невынашивания около 25% составляет привычный выкидыш, при котором также большинство прерываний происходит в I триместре по типу неразвивающейся беременности.

Исследования последних лет свидетельствуют о многофакторности патогенеза неразвивающейся беременности. Одним из ведущих причинных факторов данной патологии рассматривается персистирующая урогенитальная инфекция, обуславливающая развитие инфекционно-воспалительного процесса в полости матки, нарушение гомеостаза в гравидарном эндометрии и микроокружении эмбриона.

Частота морфологически верифицированного, бессимптомно протекающего хронического эндометрита в анамнезе у пациенток с привычным невынашиванием, по данным различных авторов, составляет более 64% вне зависимости от клинической картины прерывания беременности. Персистенция инфекционных агентов в эндометрии объясняется особенностью иммунной системы этой категории пациенток.

Все вышесказанное, а также отсутствие четких рекомендаций по ведению послеабортного периода и прегравидарной подготовки у пациенток, перенесших неразвивающуюся беременность, указывает на необходимость разработки алгоритма ведения данной категории больных.

Этиология привычного невынашивания

Привычный выкидыш (ПВ) – наличие у женщины двух и более клинических потерь беременности в сроках до 22 недель.

Среди причин ПВ выделяют:

- генетические (3-6%)
- анатомические (10-16%)
- инфекционно-воспалительные (10-15%)
- эндокринные (12-15%)
- аутоиммунные (до 15%)
- тромбофилические (10%).

При отсутствии выявленных факторов выделяют идиопатический ПВ (15-50%), к которому также относят аллоиммунный ПВ (5-10%). ПВ полиэтиологичен, у одной супружеской пары могут иметь место нескольких причин, поэтому выявление одной из них не должно быть основанием для отказа от обследования в полном объёме.

Хромосомная анеуплоидия (ХА) у эмбриона/плода является наиболее частой причиной выкидыша в 1-м триместре беременности. Чем раньше во время беременности произошел выкидыш, тем выше вероятность того, что у эмбриона/плода были ХА. Риск трисомии у эмбриона/плода в результате ХА возрастает по мере увеличения возраста матери.

Наиболее распространенной причиной выкидыша является трисомия по 16 хромосоме, второе место занимает трисомия по 22 хромосоме. Триплоидия обнаружена приблизительно у 15% плодов с аномалиями по данным цитогенетического исследования. На долю моносомии по X-хромосоме приходится приблизительно 20% выкидышей, происходящих в 1-м триместре беременности. Взаимосвязь между возрастом матери и моносомией по X-хромосоме, полиплоидией или структурными аномалиями хромосом не установлена.

На «Контраверсиях» в Париже (20th World congress on controversies in obstetrics, gynecology & infertility, COGI, 2014) были представлены рандомизированные исследования, показавшие, что после лечения спонтанно прервавшейся первой беременности благополучное вынашивание и завершение последующей гестации произойдут у 86% пациенток; терапия после двух выкидышей улучшает результативность более чем у 70%, а вот после трёх — лишь у 60%. По сути, именно эти цифры легли в основу

существующего определения «привычное невынашивание»: зарубежные специалисты ставят этот диагноз после трёх выкидышей, отечественные — после двух и даже... одного. Участники конгресса в Берлине (16th World congress on human reproduction, 2015) высказывали много предложений следовать по «русскому пути» и считать невынашивание привычным уже после двух самопроизвольных абортов. Однако в 2016 году РОАГ выпустило клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения», в которых диагноз ПНБ выставляют после трёх спонтанных прерываний беременности на сроке до 22 нед.

Диагностический поиск подразумевает последовательное исключение всех возможных этиологических факторов.

1. Генетические — нарушение кариотипа у родителей и/или эмбриона
2. Анатомические — врождённые и приобретённые аномалии матки, истмико-цервикальная недостаточность.
3. Ауто- и аллоиммунные.
4. Инфекционные — персистенция условно-патогенных микроорганизмов и/или вирусов.
5. Изменения эндометрия — в частности, гипопластический синдром поражения эндометрия
6. Эндокринные — заболевания щитовидной железы, некомпенсированный сахарный диабет, метаболический синдром.
7. Недостаточность лютеиновой фазы.
8. СПКЯ.
9. Аденогенитальный синдром.
10. Гиперпролактинемия.
11. Проллиферативные заболевания репродуктивных органов — эндометриоз, миома, полип.
12. АФС
13. Аномалии спермы.

Особую роль в формировании и патогенезе ПНБ играет хронический эндометрит, который всегда присутствует после любого прерывания гестации, будь то искусственный или самопроизвольный выкидыш.

Вероятность неоднократного самопроизвольного прерывания беременности повышают независимые факторы риска:

- старший репродуктивный возраст;
- курение;
- хроническая алкогольная интоксикация;
- употребление наркотических средств;
- низкий социально-экономический статус;

- дефицит массы тела или ожирение;
- стресс

Патогенез

Неполноценность эндометрия, вызванная недостаточностью прогестерона. В результате этих изменений нарушается баланс Th₁- и Th₂-цитокинов в сторону провоспалительных Th₁-опосредованных реакций, что не типично для «здоровой» гестации с эволюционно обусловленной иммунотолерантностью, необходимой для подавления иммунной реакции отторжения агрессивного аллотрансплантата — эмбриона. Бластоциста, содержащая 50% отцовских антигенов, чужеродных для иммунной системы матери, в ходе имплантации ведёт себя агрессивно по отношению к женскому организму — разрушает ткани эндометрия, миометрия и стенок сосудов. В норме эти процессы не встречают сопротивления со стороны иммунной системы вследствие иммунотолерантности, позволяющей гестации прогрессировать при отсутствии воспалительных реакций. Формирование такого иммунного ответа происходит благодаря мощному иммуномодулирующему белку — ПИБФ, который вырабатывается под влиянием основного гормона беременности — прогестерона, однако у женщин с ПНБ этого гормона не хватает.

Воспалительный процесс при хроническом эндометрите подобен замкнутому кругу: активированные цитокины, факторы роста и протеолитические ферменты стимулируют пролиферацию клеток, ангиогенез, а также новый выброс цитокинов и факторов роста⁵. В воспалённом эндометрии во время имплантации возникает ряд структурно-функциональных расстройств.

Недостаточная секреция АМГФ, обладающего мощным иммуносупрессивным действием. Этот белок подавляет иммунный ответ женского организма на эмбрион, служит маркёром секреторной трансформации эндометрия, показателем функциональной активности эндометриальных желёз.

Слабая экспрессия ингибирующих рецепторов децидуальными NK-клетками, которые можно обнаружить только в тканях матки на ранних сроках беременности во время имплантации и развития плаценты.

Повышение численности M₁-макрофагов — эффекторных иммунных клеток, вовлечённых в провоспалительную Иц-опосредованную иммунную реакцию.

Снижение уровня ТФР- β , стимулирующего неоангиогенез и обладающего иммуносупрессивным действием.

Уменьшение популяции Т-супрессоров (управляют силой и продолжительностью иммунного ответа) и у5-Т-клеток (распознают антигены без участия МНС, выполняют эффекторную функцию).

Чрезмерная активация апоптоза. Помимо этого свою лепту вносят те заболевания и отклонения, которые стали первопричиной потерь беременности. Врождённые и/или приобретённые анатомические нарушения женских половых органов, объёмные образования матки могут препятствовать имплантации, изменять сократительную активность миометрия. Персистенция условно-патогенных микроорганизмов поддерживает в эндометрии воспалительный процесс.

Обследована 561 женщина репродуктивного возраста. В сыворотках периферической крови определяли содержание аутоантител и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Результаты. Аутоантитела, ассоциированные с АФС, у женщин с привычным невынашиванием беременности были выявлены в 31,7% случаев. Среди выявленных аутоантител преобладали волчаночный антикоагулянт и антитела к бета-2 гликопротеину-I. Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности концентрация маркеров повреждения эндотелия в периферической крови, была выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности.

У женщин с привычным невынашиванием беременности имеется высокая частота аутоантител. Наличие этих антител может приводить к повреждению эндотелиальных клеток, способствуя развитию дисфункции эндотелия, увеличивая риск развития тромбозов.¹

Эндометриоз — распространённая причина бесплодия; обычно заболевание ассоциировано с хронической тазовой болью¹⁰. Невынашивание беременности менее характерно для этого заболевания, однако наступившая беременность сопряжена с высоким риском осложнений. При нарушении фертильности, обусловленной эндометриозом, репродуктивная функция нарушена по следующим причинам.

- Патологические изменения фолликулогенеза.
- Провоспалительные изменения перитонеальной жидкости (повреждение сперматозоидов и нарушение оплодотворения).
- Нарушение эмбриогенеза, если беременность всё же возникла.
- Снижение рецептивности эндометрия.

¹ Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Саидов Н.Х., Корнюшина Е.А., Чудотворов К.Н., Седихин В.Ю., Сельков С.А. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2019

- Нарушение имплантации на фоне гиперэстрогенизма.
- Хроническое воспаление в области эндометриоидных гетеротопий.
- Иммунные нарушения.

В научной среде широко обсуждают роль гиповитаминоза D в патогенезе ПНБ. Доказано, что концентрация 25(OH)D менее 30 нг/л ассоциирована с достоверно более частым обнаружением антифосфолипидных и антинуклеарных антител. У таких женщин также выше титр антител к тиреопероксидазе. Кроме того, патологически изменены соотношения пулов В-лимфоцитов CD19+ и натуральных киллеров CD56+, эффекторных клеток к клеткам-мишеням, а также цитотоксичность натуральных киллеров.

Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков²

Проведено обследование 116 женщин в ранние сроки беременности. Из них 59 с привычным выкидышем (N96 по Международной классификации болезней X пересмотра) – основная группа и 57 женщин с физиологическим течением беременности – контрольная группа. Критериями отбора в основную группу явились привычный выкидыш гормонального генеза, отсутствие генетических, анатомических и инфекционных причин невынашивания.

Одним из основных факторов, приводящих к самопроизвольному аборту, является гормональный дисбаланс фетоплацентарного комплекса (ФПК). В настоящее время доказано, что адекватный иммунный ответ обеспечивается определенным гормональным гомеостазом, любые изменения которого приводят к нарушению нормальной иммунной реактивности. Представляется необходимым более углубленное изучение особенностей функционирования иммунной системы с целью выявления закономерностей реализации перинатальных осложнений. В связи с этим приоритетной задачей, направленной на снижение репродуктивных потерь, детской заболеваемости и смертности, является предупреждение невынашивания беременности путем поиска скрининговых маркеров, позволяющих выявить доклинические формы будущей патологии и предусмотреть меры, препятствующие ее дальнейшему распространению. Своевременная диагностика и разработка

² Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. Левкович М.А., Линде В.А., Андреева В.О., Плахотя Т.Г., Нефедова Д.Д..

алгоритмов прогнозирования самопроизвольного аборта с учетом этиопатогенеза позволит доносить беременность до срока, снизить перинатальные потери.

Выявленные иммунные сдвиги характеризуются нарушением процессов активации, дифференцировки, апоптоза и эффекторных функций иммунокомпетентных клеток, свидетельствуют о модулирующем влиянии на их активность стероидных гормонов, подтверждая факт нарушения иммуногормонального гомеостаза и могут являться маркерами риска самопроизвольного аборта у пациенток с привычными потерями плода и гормональными нарушениями ФПК.

Психологические аспекты женщин с привычным невынашиванием беременности³

Обследованы 109 женщин в возрасте от 20 до 42 лет, которые были разделены на три группы. В первую группу были включены 32 беременных с привычным невынашиванием (БПН), во вторую – 30 небеременных с привычным невынашиванием (НБПН), в третью – 37 здоровых беременных женщин (ЗБ).

Высокий уровень рефлексивности был выявлен у 17% пациенток 2-ой группы и у 14% 3-ей группы. В 1-ой группе (БПН) женщины с высоким уровнем рефлексивности отсутствуют. Низкий уровень – у 17% женщин 2-ой группы, у 34% здоровых беременных и у 33% 1-ой группы. Под рефлексивностью мы понимаем способность к самовосприятию содержания собственной психики и его анализу, а также к пониманию психики других людей, «вставая на место другого». Опросник «Личностные факторы принятия решений» (ЛФР) измеряет личностные свойства: готовность к риску как готовность действовать в ситуациях с неполными или заведомо недоступными ориентирами; рациональность как склонность обдумывать свои решения и собирать как можно больше информации.

В группах здоровых беременных и беременных с привычным невынашиванием был выявлен большой процент женщин с низким уровнем рефлексивности, завышены показатели рациональности и занижены – готовности к риску, что может быть обусловлено их физиологическим состоянием. Во второй группе пациенток был выявлен наибольший процент

³ Психологические особенности женщин с привычным невынашиванием беременности. Досова с.ю., Стольникова и.и.

женщин с высоким уровнем рефлексивности. При оценке уровня ситуативной и личностной тревожности, высокие ее показатели гораздо чаще встречались в группах пациенток с привычным невынашиванием беременности, что указывает на повышенную склонность воспринимать большой круг ситуаций, как угрожающие, для них характерен постоянный фон повышенной напряженности, беспокойства, неуверенности в себе, пессимистичность ожиданий. Также в группе НБПН чаще встречались низкие значения показателя общей интернальности, что говорит о низком субъективном контроле данных пациенток над любыми значимыми ситуациями.

Роль недостаточности лютеиновой фазы в структуре привычного невынашивания беременности⁴

Было проведено обследование 42 беременных женщин, находившихся в разное время на стационарном лечении в отделении патологии беременности в родильном доме №2 МЗ РД. Группа контроля — 20 женщин с физиологическим течением беременности.

Возраст наблюдаемых нами пациентов колебался от 19 до 38 лет (средний возраст $27,3 \pm 0,5$ года).

Пациентки основной группы в анамнезе имели 2–3 самопроизвольных выкидыша (до 22 недели беременности). Все обследованные женщины не имели анатомических изменений в урогенитальном тракте и отсутствовали другие причины, способствующие прерыванию беременности.

Невынашивание беременности в ранние сроки в анамнезе имели все пациентки. Первичным оно было у 61,2% женщин, вторичным — у 38,8%, привычным — у 56,4% женщин. Клинических симптомов острой или обострения хронической инфекционно-воспалительной патологии не выявлено. Функциональная диагностика функции щитовидной железы показала повышение Т4 общего — 937 нмоль/л (референсные показатели — 58 — 61 нмоль/л) у 5 пациенток. Показатели репродуктивной функции также изменены: эстрадиол 1398 нмоль/л — у 5 женщин, пролактин — 922 мМЕ/мл — у 10 обследованных пациенток.

⁴ Роль недостаточности лютеиновой фазы в структуре привычного невынашивания беременности. Джалилова а.н., Какваева с.ш., Айсаева б.м.

Ни у одной женщины, по показателям оценки функционального состояния яичников и эндометрия, вторая фаза менструального цикла не соответствовала критериям полноценности. Базальная температура носила двухфазный характер с неполноценной второй фазой у 77% пациенток.

У наблюдаемых нами пациенток иммунологические нарушения на системном и локальном уровне не обнаружены.

Комплексная прегравидарная подготовка с использованием микронизированного прогестерона в дозировке 200 мг способствовала достоверному снижению частоты повторных случаев невынашивания беременности ранних сроков и способствовала рождению здоровых детей.

Таким образом, гормональная недостаточность яичников и плаценты в 65–75% случаев может быть причиной прерывания беременности. По результатам нашего исследования самая частая причина — это недостаточность лютеиновой фазы.

Жалобы

Вне беременности пациентки с ПВ могут не предъявлять жалоб. Возможны жалобы, характерные для патологии, приводящей к реализации ПВ: на нарушения менструального цикла – скудные менструации, нерегулярный характер менструаций (при гормональных нарушениях, анатомических причинах ПВ), боли внизу живота, дизурические явления, диспареунию, изменение характера выделений из половых путей, зуд в области наружных половых органов (жалобы характерные для ИППП и воспалительных заболеваний органов малого таза), нарушения функции соседних органов (при миоме матки больших размеров) и др. Возможны жалобы на отсутствие наступления беременности после ПВ, как проявление вторичного бесплодия. Пациенты с ПВ составляют группу риска по реализации вторичного бесплодия после 3-й потери беременности.

Наиболее частыми клиническими проявлениями выкидыша являются боли внизу живота или в пояснице спастического характера и кровяные выделения из половых путей на фоне задержки менструации. Также у пациентки могут быть ощущения давления во влагалище, и выделение слизи из влагалища,

которая может быть прозрачной, с розовыми или кровавыми включениями (как правило, после 12 недель беременности).

Обследование при привычном невынашивании

Отсутствие регламентированного алгоритма обследования женщин с ПНБ создаёт сложности в практической работе акушера-гинеколога. В связи с этим врач самостоятельно определяет объём диагностических мероприятий с учётом индивидуальных особенностей пациентки. Обследование начинают со сбора анамнеза на предмет негативного влияния факторов внешней среды на образ жизни, дают рекомендации по борьбе с вредными привычками и по коррекции питания при аномальном индексе массы тела. Специалист выясняет наличие сопутствующих заболеваний, характер становления менструальной функции, оценивает менструальный календарь.

В среднем у 13% пар с ПНБ выявляют хромосомные аномалии плода¹². По мере прогрессирования беременности значимость генетического фактора (как плодового, так и родительского происхождения) в отношении невынашивания и недонашивания снижается и составляет во II триместре 15%, а в III — около 5%.

При обнаружении аномального кариотипа в остатках плодного яйца (получение клеток путём эмбриоскопии во избежание исследования смешанного — материнского и плодового — материала) необходимо рекомендовать будущим родителям консультацию генетика. Помимо аномального кариотипа плодного яйца, показаниями для генетического обследования пары служат:

- два самопроизвольных аборта в ранние сроки беременности и более;
- хромосомные аномалии и наследственные заболевания одного или обоих партнёров;
- наличие в семье ребёнка с хромосомными заболеваниями или ВПР;
- НРБ с установленными хромосомными дефектами эмбриона/плода

Гормональное обследование

Для исключения эндокринных факторов ПНБ обследование может включать:

- исследование на АТ-ТПО — во всех случаях

- определение концентрации ИФР-1 — при подозрении на нарушение секреции СТГ;
- измерение сывороточного содержания гормонов (на 2-3-й день менструального цикла у менструирующих женщин или в любой день при аменорее):
- ФСГ, ЛГ — при олигоменорее, опсоменорее и аменорее;
- пролактин — во всех случаях;
- АМГ — при подозрении на снижение овариального резерва;
- свободного тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, ДГЭА-С — при сопутствующих жалобах на избыточный рост волос на лице и теле (гирсутное число более 12 по шкале Ферримана-Голлвея), алопецию, акне.

При обнаружении отклонений в функционировании щитовидной железы пациентку направляют на консультацию к эндокринологу. Однократное повышение уровня пролактина, особенно не более 2000 МЕ/л и при несоблюдении условий забора крови, не может служить основанием для установления диагноза гиперпролактинемии. Для окончательной диагностики целесообразно повторное исследование.

Инструментальные методы диагностики

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза позволяет диагностировать аномалии матки (двурогая, внутриматочная перегородка, синехии), органические заболевания (миома, эндометриоз, полип), оценить состояние эндометрия, фолликулярного аппарата яичников. Исследование надлежит выполнять дважды в течение цикла (в идеале — одного): в первой фазе — на 5-7-й день и во второй — на 18-22-й день. Для диагностики объёмных и/или внутриматочных образований показаны гистеросальпингография и/или гистероскопия.

Гистероскопию назначают всем пациенткам с ПНБ независимо от результатов УЗИ. По показаниям может быть рекомендована МРТ, позволяющая подтвердить эндометриому, структурные особенности половых органов. Для уточнения диагноза и одновременной хирургической коррекции выявленных отклонений показана лапароскопия. Следует помнить, что перед любыми хирургическими манипуляциями на яичниках необходима комплексная диагностика состояния овариального резерва: УЗИ яичников на 2-5-й день цикла с подсчётом числа антральных фолликулов (в норме их число составляет от 5 до 12), доплерометрия яичниковых сосудов, определение концентрации ФСГ, АМГ.

Оценка состояния эндометрия

Диагноз хронического эндометрита после завершения НРБ устанавливают по факту наличия в анамнезе замершей беременности — дополнительные диагностические мероприятия в виде гистероскопии с пайпель-биопсией назначают лишь для установления этиологии хронического эндометрита.

При отсутствии других органических заболеваний эндометрия и причину значимого инфекта, вызвавшего изменения слизистой оболочки матки следует говорить об аутоиммунном хроническом эндометрите, наиболее часто сопровождающемся недостаточной секреторной трансформацией эндометрия во второй фазе менструального цикла (толщина не превышает 8 мм).

Скрининг на АФС и иммунологические исследования

При подозрении на тромботические осложнения (отягощённый личный и семейный анамнез) выполняют скрининг на АФС (антитела к кардиолипину). Уклонения в полученных результатах служат показанием для назначения расширенной гемостазиограммы и консультации гематолога. Необходимость иммунологического обследования дискуссионна: по показаниям анализируют уровень антиспермальных антител, цитокиновый статус.

Биохимическое обследование

При ИМТ 30 кг/м² и более, метаболическом синдроме, высоком наследственном риске сахарного диабета, СПКЯ показано определение концентрации пикированного гемоглобина, инсулина с расчётом индекса резистентности homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), выполнение перорального глюкозотолерантного теста (в дополнение к определению глюкозы юнозной крови из базового спектра обследования — при превышении нормы, введённой для беременных с 2012 года, — 5,1 ммоль/л¹⁵).

В случае отклонений в результатах анализов пациентку следует направлять : эндокринологу для консультации, оценки рисков, коллегиальной разработ- :и плана прегравидарной подготовки и последующего ведения беременности.

Рутинное назначение препаратов прогестерона

Всем женщинам с ПНБ для улучшения репродуктивных исходов необходимо рутинное применение препаратов прогестерона. Низкий сывороточный уровень прогестерона во время беременности клинически манифестирует кровянистыми выделениями из половых путей или повышенным тонусом матки. Указанные симптомы исчезают после начала терапии препаратами этого гормона.

Истинный дефицит прогестерона обнаруживают не более чем у 12% женщин с ПНБ. Гораздо чаще ПНБ становится следствием нарушенной рецептивности эндометрия на фоне хронического эндометрита и гипопластически-апластического синдрома.

По итогам Кокрейновского обзора 2019 года (10 исследований, n=1684) применение гестагенов при привычном невынашивании позволяет снизить количество выкидышей по сравнению с контрольными группами (ОР 0,73; 95% ДИ 0,54-1,00) и повысить частоту живорождения (ОР 1,07; 95% ДИ 1,00-1,13).⁵

К преимуществам раннего начала прогестеронотерапии у женщин с ПНБ в анамнезе относят:

- формирование иммунной толерантности для предупреждения конфликта между организмом матери и эмбрионом;
- снижение сократительной активности матки уже на ранних сроках;
- улучшение кровотока в эндометрии;
- инициацию синтеза ПИБФ лимфоцитами;

⁵ «Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации» под ред. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова

- усиление ТЬ2-иммунных реакций;
- уменьшение количества и активности ИФН-у в матке

Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности

Механизм действия всех гестагенов обусловлен воздействием на стероидные рецепторы. Существует 5 типов стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрагенов, гестагенов и андрогенов. При этом, специфически связываясь с гестагеновыми рецепторами, что и определяет их прогестагенное действие, они могут в той или иной степени взаимодействовать со всеми типами стероидных рецепторов.

Прогестерон выполняет в организме следующие функции:

- способствует преобразованию эндометрия из состояния пролиферации в состояние секреции;
- инициирует отторжение эндометрия или переход в «предбеременное» состояние;
- противодействует повышению пролиферации эндометрия в присутствии эстрогенов, вызывая обратное развитие его аденоматозной гиперплазии;
- расслабляет маточную мускулатуру, увеличивая потенциал покоя миометрия;
- уменьшает сократимость маточных труб; — увеличивает вязкость цервикальной слизи.

Виды прогестерона:

1. Натуральный прогестерон:

- для парентерального применения (мази, гели, инъекционные растворы),
- для интравагинального применения (микронизированный).

2. Ретропрогестерон: дидрогестерон.

3. Производные 17-ОП: медроксипрогестерон, мегестрол, хлормадион, ципротерон.

4. Производные 19-нортестостерона: нортиндрон, нортинодрел, линестренол, норэтиндрона ацетат, этинодиола диацетат, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат.

5. Производные спиронолактона: дроспиренон.

На сегодняшний день для поддержки функции желтого тела и как следствие лечения бесплодия, вызванного НЛФ, наиболее широко применяются микронизированный прогестерон и дидрогестерон (дюфастон) [3].

Дидрогестерон (дюфастон), являясь уникальным аналогом (пространственным изомером натурального прогестерона), не дает андрогенного и анаболического эффекта, обеспечивает полную секреторную активность эндометрия, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и не вызывает изменений в системе гемостаза. Препарат безопасен и хорошо переносится. Благодаря ретростероидной структуре он обладает более высокой способностью связываться с прогестероновыми рецепторами, чем натуральный прогестерон, поэтому эффективен в более низких дозах. В связи с этим применение препарата возможно при всех случаях относительного или абсолютного дефицита эндогенного прогестерона, к которым, в частности, относятся нарушения менструального цикла (дисменорея, дисфункциональные маточные кровотечения и т.д.), эндометриоз, предменструальный синдром, гиперпластические процессы эндометрия. Дюфастон также широко применяется в схемах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с целью подавления неблагоприятного влияния эстрогенов на эндометрий.

При лечении НЛФ препарат назначают во второй фазе менструального цикла с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дидрогестерон широко применяется и в циклах контролируемой индукции овуляции для поддержания лютеиновой фазы индуцированного цикла. В этом случае прием препарата начинают через 5 дней после введения овуляторной дозы ХГ. При наступлении беременности терапию продолжают до 7—8 нед беременности. Возможно также применение дюфастона в качестве поддержки в циклах ЭКО.

Раннее назначение гестагенов позволяет значительно снизить риск развития таких осложнений, как угроза прерывания, хорионит, отслойка хориона, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках.

С этой целью терапия препаратами гестагенов начинается с момента диагностики маточной беременности и продолжается до 12—16 нед беременности.

В России для профилактики невынашивания у женщин с ПНБ зарегистрированы микронизированный прогестерон, биоидентичный эндогенному, и ретропрогестерон дидрогестерон («Дюфастон»), Дидрогестерон селективно связывается с прогестероновыми рецепторами и обеспечивает выраженные гестагенный и иммуномодулирующий эффекты. Рецептивные взаимодействия микронизированного прогестерона соответствуют таковым у эндогенного гормона, — следовательно, действие препарата поддерживает полный спектр физиологического влияния человеческого прогестерона. Действенность обоих средств в акушерстве подтверждена в клинических исследованиях.

Возможно как интравагинально, так и перорально. С одной стороны, применение внутрь удобнее, а анксиолитический и седативный эффекты препарата более выражены, но с другой — чаще, чем при вагинальном использовании, развивается сонливость³⁶. Интравагинальное введение позволяет «обойти» первичную трансформацию в печени, обеспечивает высокую биодоступность и возможность местного воздействия на эндометрий. Применение *per vaginam* не сопряжено с болевыми ощущениями (как при внутримышечном введении) и вызывает малое количество побочных эффектов. В то же время в ряде ситуаций может страдать комплаентность. Микронизированный прогестерон рекомендован FDA для лютеиновой поддержки в циклах ВРТ.

В отношении микронизированного прогестерона доказано следующее.

- Ввиду биохимической идентичности он оказывает те же эффекты, что и эндогенный прогестерон, — гестагенный, токолитический, иммуномодулирующий, анксиолитический (противотревожный) и седативный, антиминералокортикоидный (препятствует задержке жидкости), обеспечивает физиологический контроль уровня андрогенов.
- При вагинальном введении обеспечивает синхронную секреторную трансформацию эндометрия (21-24-й дни цикла).
- При назначении в лютеиновую фазу микронизированный прогестерон как минимум на треть снижает частоту выкидыша — прогрессирование гестации было достигнуто у 68% женщин с ПНБ в анамнезе против 51% в группе контроля (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0-4,4)²⁸.

- Препарат безопасен для беременной и плода даже при приёме в супратерапевтической дозе 800 мг/сут.

Дидрогестерон — стереоизомер прогестерона, активный при приёме внутрь и показанный во всех случаях эндогенной недостаточности прогестерона или сниженной рецептивности эндометрия. Из преимуществ препарата следует отметить его высокую биодоступность и хорошую переносимость; он не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и глюкокортикоидной активностью. После биотрансформации дидрогестерона в печени образуется биологически активный метаболит — 20-дигидродидрогестерон. Дидрогестерон связывается с рецепторами напрямую, что объясняет сохранение status quo сывороточного уровня и образование прогестерона в плаценте.

В отношении дидрогестерона («Дюфастон») доказано следующее.

- При пероральном введении в дозе 10-20 мг/сут обеспечивает полную секреторную трансформацию эндометрия.
- Сохранение беременности у 93% пациенток с внутриматочными гематомами на ранних сроках
- У женщин с угрозой выкидыша вероятность потери беременности снижается в 2,1 раза при назначении дидрогестерона (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,31-0,7).
- Снижение вероятности нового выкидыша в 2,4 раза (ОР 2,4- 95% ДИ 5,9) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.
- Отсутствуют данные об отрицательном влиянии на женщину плод и будущего ребёнка при приёме препарата во время беременности.

К настоящему времени при непосредственном сравнении биоидентичного прогестерона и дидрогестерона различия не обнаружены.

Одно несомненно: комбинировать разные гестагены превышать максимальную дозировку категорически недопустимо.

Прогестиновая поддержка циклов ВРТ с каждым годом растёт число женщин, предпринимающих попытки преодолеть бесплодие посредством ЭКО. При таком сценарии достижения беременности чрезвычайно актуальна проблема поддержки функции «жёлтого тела». Лютеиновая функция в

циклах ВРТ обычно существенно скомпрометиована. В отсутствие поддержки «жёлтой» фазы биохимически регистрирует субоптимальный уровень прогестерона, что сопровождается преждевременным лютеолизом, короткой (менее 9 дней) лютеиновой фазой и ранним кровотечением. Результаты исследований подтверждают, что гормональная подстраховка лютеиновой фазы улучшает результаты ЭКО, в связи с чем прогестинотерапия при «артифициальном» зачатии — общепринятая практика. Однако относительно времени старта и продолжительности прогестинотерапии в циклах ВРТ у репродуктологов единого мнения нет. Согласно результатам опроса специалистов 408 центров ВРТ50, более 80% убеждены в целесообразности старта прогестеронового поддержания в день забора яйцеклеток, более 15% — в день переноса эмбриона, чуть свыше 3% — в день индукции овуляции, а около 1% — через несколько дней после переноса эмбриона.

Почти половина опрошенных (44%) пролонгируют превентивные меры до 8-10 нед гестационного срока, 28% — до 12 нед и больше, 15% — до биохимического подтверждения факта беременности или на 14 дней больше, 13% — до диагностики клинической беременности или подтверждения сердечной деятельности у плода. Поддержка лютеиновой фазы — необходимый шаг к повышению результативности ЭКО. Опубликованные в 2019 году новые клинические рекомендации по ВРТ Российского и Европейского научных обществ указывают на необходимость назначения эффективных препаратов прогестерона, как биоидентичного (инъекционного или микронизированного для вагинального введения), так и дидрогестерона.

Нарушение кариотипа у родителей

При медико-генетическом консультировании фенотипически нормальных супружеских пар с ПНБ чаще, чем в популяции, обнаруживают «варианты кариотипа» в условиях цитогенетического исследования. У генетически сбалансированных родителей, имеющих отклонения от нормальной структуры хромосом, происходят хромосомные перестройки в процессе гаметогенеза, что повышает риск формирования аномального эмбриона. Таким парам показано ЭКО с выполнением преимплантационного генетического скрининга. В случае невозможности получения генетически нормального эмбриона врач рекомендует использование процедур ВРТ с донорскими половыми клетками. Возможно также суррогатное материнство.

Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов

Реконструктивно-пластические операции при врождённых пороках половых органов (внутриматочной перегородке, двурогой матке) значительно улучшают исход последующей беременности. Внутриматочные синехии предпочтительно иссекать с помощью гистероскопии. При выраженных деформациях матки выполняют метропластику с использованием лапароскопического доступа.

Хирургического вмешательства требуют также диагнозы гидросальпинкса и внутриматочных синехий, полипов и миом (подслизистых, деформирующих полость матки, и интрамуральных, более 4 см в диаметре); в последнем случае показана консервативная миомэктомия. Истмико-цервикальная недостаточность, особенно приобретённая (посттравматическая), также подлежит коррекции до наступления беременности.

Внутриматочные аномалии развития предпочтительно иссекать с помощью гистероскопии. При выраженных деформациях матки выполняют метропластику с использованием лапароскопического доступа.

После операции назначают циклическую гормональную терапию, физиотерапию. Ряд авторов предлагают использовать внутриматочные средства: ВМК, катетер Фолея на два-три цикла на фоне гормональной терапии, затем после удаления контрацептива следует продолжить приём эстрогенов и гестагенов ещё на протяжении двух-трёх циклов. Для предотвращения рецидивов внутриматочных сращений и соединительнотканной гиперплазии в послеоперационном периоде рекомендовано назначение противоспаечных препаратов.

Немедикаментозные методы лечения

На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке с избыточной массой тела, ожирением или дефицитом массы тела рекомендовано дать рекомендации по ее нормализации.

Рекомендован отказ от курения, отказ от приема алкоголя.

На прегравидарном этапе и во время беременности пациентке рекомендовано правильное питание: отказ от строгого вегетарианства, от потребления

рафинированной пищи, фаст-фуда, пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и снижение потребления кофеина.

Медикаментозные методы лечения

Рекомендовано назначить дидрогестерон или препараты прогестерона до 20 недель беременности.

При подтвержденном АФС рекомендовано назначить препараты группы гепарина в профилактической дозе, начиная с установления факта маточной беременности до ее завершения и 6 недель послеродового периода.

При АФС рекомендовано назначить пероральный прием ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель беременности по 100 мг/сутки.

При латентном дефиците железа рекомендовано назначить пероральный прием препаратов железа.

На прегравидарном этапе пациентке с хроническим эндометритом, подтвержденном при гистологическом исследовании, рекомендована комплексная антибактериальная терапия.

Антибактериальная терапия включает назначение доксициклина, а в случае персистирующего эндометрита (сохранение плазматических клеток при гистологическом исследовании) - назначение ципрофлоксацина с / без метронидазола.

Хирургические методы лечения

На прегравидарном этапе пациентке с ПВ и внутриматочной патологией рекомендована гистероскопия.

Гистероскопия - ведущий метод лечения при наличии такой внутриматочной патологии, как полип эндометрия, внутриматочные синехии, гиперплазия эндометрия, аномалии развития матки (внутриматочная перегородка), субмукозная миома матки. В ряде случаев для лечения внутриматочной патологии необходимо сочетание гистероскопии и лапароскопии. При

наличии гинекологических заболеваний обследование и лечение на прегравидарном этапе должно соответствовать клиническим рекомендациям по данным заболеваниям.

На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и гинекологическими заболеваниями, требующими хирургического лечения, на проведение лапароскопии.

Лапароскопия - заключительный метод комплексной оценки и хирургический этап лечения патологии органов малого таза. При наличии гинекологических заболеваний обследование и лечение на прегравидарном этапе должно соответствовать клиническим рекомендациям по данным заболеваниям.

На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с ПВ и ИЦН, обусловленной наличием тканевого дефицита ШМ (конизация, трахелэктомия), при невозможности наложения швов на ШМ (серкляже) во время беременности, на проведение абдоминального серкляжа ШМ.

Пациентке с ПВ и признаками реактивной депрессии рекомендована консультация врача-психотерапевта с целью определения необходимости терапии.

К методам первичной профилактики относятся: планирование беременности в возрасте до 35 лет, предотвращение искусственных абортов, инструментального удаления элементов плодного яйца, лечение ИППП, эндометрита и других воспалительных заболеваний органов малого таза. Вторичной профилактикой ПВ является своевременное обследование пациенток с ПВ, выявление и устранение причин, приводящих к неоднократным гестационным потерям для предотвращения репродуктивных нарушений в будущем.

Показаниями для госпитализации в стационар у беременных с ПВ являются следующие осложнения:

- УВ.
- Необходимость хирургической коррекции ИЦН.
- Угрожающие ПР.
- Преждевременный разрыв плодных оболочек.

Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита⁶

Повышение эффективности профилактики привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита.

Материал и методы. Обследовано 110 пациенток с неразвивающейся беременностью в сроках 5–12 недель. Проведено изучение морфологических и иммуноморфологических особенностей эндометрия и тканей плодного яйца, оценка клеточного и гуморального иммунитета, комплексное микробиологическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и полости матки.

Результаты исследования. У 66 (60%) пациенток морфологически верифицирован хронический эндометрит в стадии обострения. Всем этим больным проведен комплекс этиотропной противовоспалительной терапии и лечение, направленное на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия. Пациенткам с хроническим эндометритом проводилась базисная послеоперационная терапии (I группа), комплексное лечение II группы больных (n=33) включало курс ферментотерапии препаратом с пролонгированной гиалуронидазной активностью (Лонгидаза). Заключение. Применение в комплексной реабилитационной терапии ферментного препарата Лонгидаза позволяет снизить частоту привычного невынашивания у пациенток с хроническим эндометритом.

⁶ Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита. Манухин И.Б., Колесов А.А., Семенцова Н.А., Чабонян А.Г.

Заключение

В большинстве случаев (60%) неразвивающаяся беременность возникает на фоне хронического эндометрита и сопровождается как морфологическими изменениями эндометрия, так и нарушениями иммунного статуса.

При этом индивидуальной особенностью женщин с невынашиванием беременности является аддитивный эффект нескольких вариантов полиморфных генов, что создает неблагоприятный фон для инициации, развития и пролонгирования беременности. Наличие в анамнезе хронических воспалительных неинфекционных и инфекционных заболеваний увеличивает вероятность осложнений во время беременности, в том числе приводит к синдрому потери плода.

Своевременное назначение адекватной антикоагулянтной, гормональной, симптоматической терапии у пациенток с привычным невынашиванием позволит снизить частоту самопроизвольных выкидышей, развития плацентарной недостаточности, улучшить перинатальные исходы в клинике привычного выкидыша.

Список литературы

1. Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Саидов Н.Х., Корнюшина Е.А., Чудотворов К.Н., Седихин В.Ю., Сельков С.А. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2019
2. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. Левкович М.А, Линде В.А., Андреева В.О., Плахотя Т.Г., Нефедова Д.Д..
3. Психологические особенности женщин с привычным невынашиванием беременности. Досова с.ю., Стольникова и.и.
4. Роль недостаточности лютеиновой фазы в структуре привычного невынашивания беременности. Джалилова а.н., Какваева с.ш., Айсаева б.м.
5. «Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации» под ред. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова
6. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита. Манухин И.Б., Колесов А.А., Семенцова Н.А., Чабонян А.Г.
7. Гинекология:учебник. Под ред. Г.М.Савельевой, В.Г. Бреусенко ГЭОТАР-Медиа , 2022
8. Клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2022 г