

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие	6
Введение	12
Глава 1. Терминология. Статистика. Тенденции	22
Глава 2. Этиологические аспекты и патогенез	34
2.1. Репродуктивное здоровье и поведение женщин с неразвивающейся беременностью	34
2.2. Инфекционно-воспалительные заболевания	42
2.3. Эндокринные нарушения	62
2.4. Иммунный статус	72
2.5. Генетические детерминанты	78
2.6. Тромбофилии	89
2.7. Структурные особенности фетоплацентарной системы	100
2.8. Заболевания эндометрия	127
Глава 3. Клинические аспекты неразвивающейся беременности	129
3.1. Диагностика неразвивающейся беременности	130
3.2. Лечение. Техника опорожнения матки	137
Глава 4. Ранняя реабилитация. Профилактика повторных потерь беременности	141
4.1. Противoinфекционная терапия	142
4.2. Гормональная терапия	144
4.3. Физиотерапевтические методы реабилитации	149
4.4. Микротравмы (микрповреждения) эндометрия	152
4.5. Коррекция гормональных нарушений	154
Глава 5. Прегравидарная подготовка	158
5.1. Прегравидарная подготовка после опорожнения матки	165
5.2. Дотация витаминов и микроэлементов	166
5.3. Коррекция вагинального микробиоценоза	174
5.4. Коррекция «мужского фактора»	175
5.5. Коррекция психоэмоциональных нарушений	176
5.6. Мероприятия, противопоказанные в период прегравидарной подготовки	176
Заключение	177
Литература	178

Глава 1

Терминология. Статистика. Тенденции

Невынашивание беременности — самопроизвольное ее прерывание в сроки от зачатия до 37 нед с первого дня последней менструации.

Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011 № 1687 «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», с 1 января 2012 г. в России роды считают, начиная с 22 нед гестации (плод массой 500 г и более).

Прерывание беременности до 22 нед расценивают как **самопроизвольный выкидыш**, прерывание после 22 нед — как **преждевременные роды** (в связи с возможностью рождения незрелого, но жизнеспособного ребенка). Прерывание беременности в сроки 22–37 нед называют преждевременными родами, а срок гестации от **22 нед до 27 нед** по номенклатуре Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относят к **сверхранним преждевременным родам**.

Привычный выкидыш — самопроизвольное прерывание беременности два¹ и более раза подряд.

В структуре невынашивания от 1 до 5% приходится на привычный выкидыш (Simpson J.L., 2007; Branch D.W. et al., 2010).

¹ Жесткая авторская позиция.

Репродуктивные потери объединяют в так называемый «синдром потери плода». К нему относят следующие состояния:

- мертворождение;
- неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- два и более самопроизвольных выкидышей.

Также можно использовать синонимы «невынашивание», «спонтанная потеря беременности», «ранняя потеря беременности».

НРБ представляет собой этап самопроизвольного выкидыша. Иногда для НРБ характерно довольно длительное скрытое течение, что в значительной степени затрудняет ее своевременную диагностику. Чаще всего НРБ встречается в I триместре, до 10 нед беременности (рис. 1.1).

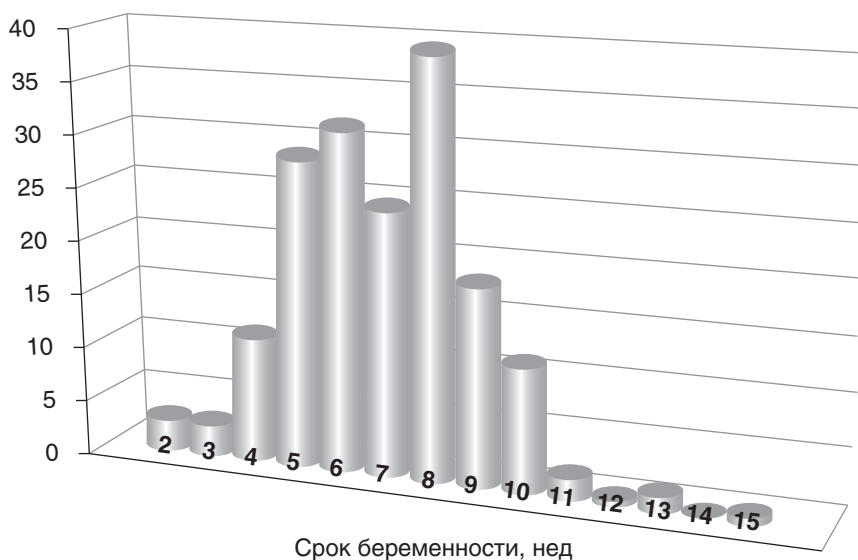
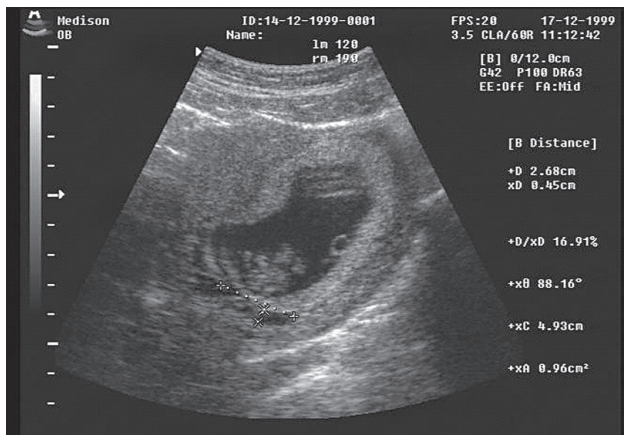
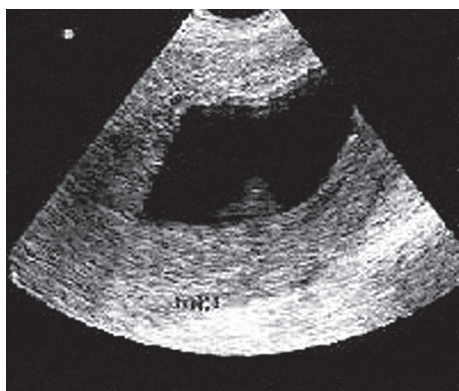


Рис. 1.1. Сроки неразвивающейся беременности (Дикке Г.Б., 2015)

По результатам УЗИ выделяют два типа НРБ: **анэмбрионию и гибель эмбриона/плода** (рис. 1.2). Эхографически различают анэмбрионию I и II типов. При анэмбрионии I типа зародыш не визуализируется, величина среднего диаметра плодного яйца не превышает 2,0–2,5 см, а размеры матки соответствуют 5–7 нед беременности. В этом варианте решающее диагностическое значение имеет отставание размеров матки и плодного яйца от срока беременности, а также прекращение их роста при динамическом наблюдении.



а



б

Рис. 1.2. Неразвивающаяся беременность: а — по типу анэмбрионии; б — по типу гибели эмбриона

При анэмбрионии II типа, несмотря на отсутствие эмбриона или визуализацию его остатков, обычно в виде позвоночного сгиба, плодное яйцо увеличивается с нормальной скоростью роста до 10–11 нед беременности, т. е. до момента, когда величина его диаметра достигает 4,5–5,5 см. Также четко не визуализируется закладка ворсинчатого хориона (в норме определяется уже с 8 нед беременности).

Этиология синдрома потери плода разнообразна и зависит от многих факторов, действующих одновременно или последовательно (Сидельникова В.М., 2005; Branch D.W. et al., 2010).

Длительная задержка (более 4–6 нед) погибшего плода (эмбриона) в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает не только ее здоровью, но и жизни за счет возможных гемостазиологических осложнений (Макацария А.Д., 2011). Однако имеющиеся работы по данному вопросу носят фрагментарный характер и не позволяют сделать однозначные выводы. Кроме того, предложенные ранее методы коррекции гемостазиологических нарушений не обладают ни высокой эффективностью, ни убедительной доказанностью.

Самопроизвольные выкидыши очень часто не поддаются диагностике: большое число выкидышей происходит на очень ранних сроках, при этом задержки менструации не наблюдаются или эта задержка настолько мала, что сама женщина не подозревает о беременности. Исследования, проведенные в Медицинском колледже в Иллинойсе, показали, что при определении сывороточного хорионического гонадотропина у женщин с кровяными выделениями истинная частота потери беременности составляет 31%, т. е. в 1,5 раза выше официально регистрируемой.

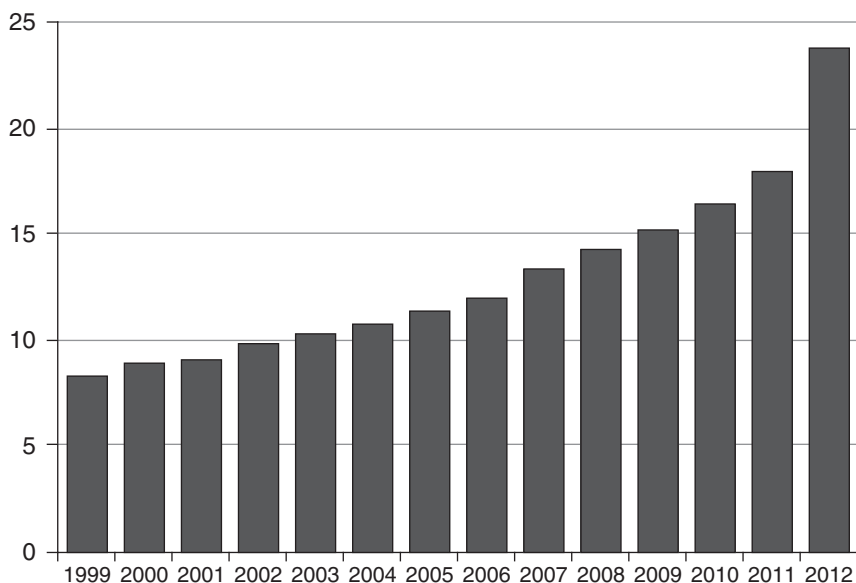


Рис. 1.3. Динамика самопроизвольных абортов в Российской Федерации (Дикке Г.Б., 2015)

В РФ количество самопроизвольных абортов увеличилось с 168,1 тыс. (2005) до 236,38 тыс. (2015), т.е. на 40%. Среди общего количества самопроизвольных выкидышей на ранних сроках число НРБ возросло с 10–20 до 45–88,6% (Дикке Г.Б., 2015) (рис. 1.3).

Возрастная структура абортов отражает «постарение» женщин. Отраднo, что значительно уменьшилось количество абортoв в группе 15–17 лет, однако тревожно двукратное увеличение их количества в группах 45–49 и старше 50 лет (не виной ли тому убеждение наших женщин, что «после 45 уже ничего не может быть, а после 50 тем более»?) (рис. 1.4).

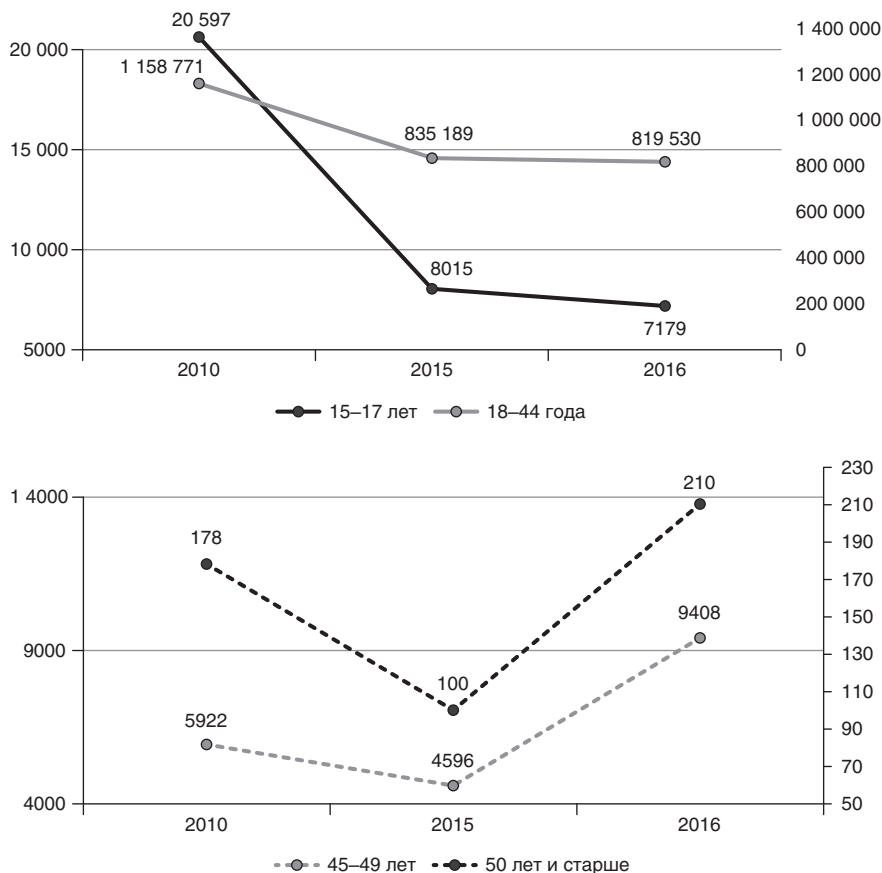


Рис. 1.4. Возрастная структура абортoв в Российской Федерации в 2010–2016 гг. Шкалы для группы 18–44 года и старше 50 лет приведены справа от графиков (Росстат, 2017).

Высокая распространенность и частота самопроизвольного прерывания беременности определяют значимость этого осложнения в снижении репродуктивного потенциала населения России.

Гибель плода (эмбриона) обусловлена нарушением его развития, причем она не всегда сопровождается его самопроизвольным изгнанием из полости матки. Бывает и так, что погибшее плодное яйцо задерживается на неопределенно долгое время. По существующему положению (ВОЗ, 1980) такое состояние называют неразвивающейся беременностью (*missed abortion* — несостоявшийся аборт, *missed labor* — несостоявшиеся роды — в зависимости от того, наступила ли внутриутробная гибель до 22 нед или в более поздний срок).

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра все случаи неразвивающейся беременности до 22 нед, завершившиеся выкидышами, должны быть отнесены к одной из следующих рубрик.

- 002 Аномальные продукты зачатия.
- 002.0 Погибшее плодное яйцо и непузырный занос.
- 002.1 Несостоявшийся выкидыш.
- 002.8 Другие уточненные аномальные продукты зачатия.
- 002.9 Аномальный продукт зачатия неуточненный.
- 003 Самопроизвольный аборт.
- N96 Привычный выкидыш.

Неквалифицированная рубрикация извращает клинико-статистический анализ ситуации и препятствует разработке стратегических направлений в профилактике и лечении этих осложнений.

В целом показатель потерь до 22 недель, или выкидышей, составил 13% числа рожденных и характеризует собой нереализованный репродуктивный потенциал страны. В настоящее время частота невынашивания беременности колеблется от 10 до 25%; в I триместре она может достигать 50%, во II триместре — 20%, в III триместре — 30% (Mentula M.J. et al., 2010).

В последние годы количество преждевременных родов оставалось относительно стабильным, но показатели неонатальной смертности улучшались, что связано с высоким уровнем развития современной медицины. Число преждевременных родов в РФ за 2016 г. составило 4,5%, перинатальная смертность — 7,89‰.

Около 15% всех клинически подтвержденных беременностей заканчиваются выкидышем. Большая часть самопроизвольных выкидышей (около 80%) происходит в I триместре беременности. Однако если принять во внимание тот факт, что выкидыши часто происходят спустя 4–6 нед

после остановки развития беременности, можно сказать, что с I триместром связано более 90% всех самопроизвольных выкидышей.

Специальные демографические исследования позволили уточнить частоту внутриутробной смертности. Так, Френч и Бирман в 1953–1956 гг. проводили регистрацию всех беременностей у женщин острова Канаи и показали, что из 1000 беременностей, диагностированных при сроке более 5 нед, 237 не закончились рождением жизнеспособного ребенка. Анализ результатов нескольких исследований (табл. 1.1) позволил Леридону составить таблицу внутриутробной смертности, включающей в себя и неудачи оплодотворения (оптимальные сроки для полового акта — в течение суток после овуляции).

Таблица 1.1. Частота внутриутробной смертности на 1000 яйцеклеток, подвергшихся оплодотворению (по Н. Leridon, 1973)

Недели после зачатия	Остановка развития с последующим изгнанием	Процент развивающихся беременностей
	16*	100
0	15	84
1	27	69
2	5,0	42
6	2,9	37
10	1,7	34,1
14	0,5	32,4
18	0,3	31,9
22	0,1	31,6
26	0,1	31,5
30	0,1	31,4
34	0,1	31,3
38	0,2	31,2

* Неудачи зачатия.

Полученные данные указывают на большую частоту самопроизвольных выкидышей и важную роль нарушений развития плодного яйца в этом осложнении. Также результаты отражают общую частоту нарушений развития, не выделяя среди них конкретные экзо- и эндогенные факторы (иммунологические, инфекционные, физические, химические и т. д.).

Важно отметить, что независимо от причины повреждающего воздействия при исследовании материала выкидышей обнаруживается очень большая частота генетических нарушений [хромосомных абер-

раций (изучены лучше всего) и генных мутаций] и аномалий развития, как, например, дефекты развития нервной трубки.

Проведенное в начале 2000-х гг. исследование 233 погибших эмбрионов показало: 75% из них имели ненормальный кариотип, 18% — морфологические дефекты при нормальном кариотипе, и лишь у 7% отсутствовали морфологические и кариотипические нарушения (Philipp T. et al., 2003).

Большинство выкидышей (неразвивающиеся беременности как этап самопроизвольного выкидыша) до 10 нед беременности обусловлены ненаследственными, приобретенными, хромосомными анеуплоидиями (Sierra S., Stephenson M., 2006).

Увеличение частоты выкидышей связано с возрастом матери моложе 18 или старше 35 лет и с количеством предыдущих выкидышей (NyboAndersen A.M. et al., 2000). Резкое увеличение выкидышей у женщин 35 лет и старше обусловлено увеличением частоты анеуплоидий в сочетании со «старыми» ооцитами.

У большинства женщин с привычным невынашиванием беременности регистрируется рецидив раннего выкидыша (отсутствие или смерть эмбриона, по данным ультразвукового сканирования). Признаки выкидыша — маточное кровотечение и сокращения матки — могут проявиться после 10 нед.

Частота НРБ остается стабильно высокой и составляет 45–88,6% самопроизвольных выкидышей на ранних сроках (Дикке Г.Б., 2015). Ситуацию осложняет ухудшающееся общее и репродуктивное здоровье женщин фертильного возраста (Хамошина М.Б., 2014), которые не способны выносить и родить здорового ребенка.

У женщин, не имеющих детей и страдающих первичным невынашиванием беременности, вероятность третьего самопроизвольного аборта составляет 40–45%. У половины женщин (41–60%) установить причины выкидышей не удалось не только 10 лет назад (Сидельникова В.М., 2005), но и в настоящее время (Wahabi H.A. et al., 2011).

НРБ — полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежит дисфункция эндометрия.

Существует много причин невынашивания беременности: анатомические аномалии, гормональные нарушения, хромосомные дефекты, нарушения в состоянии свертывающей системы крови.

Остается неясным, почему одни и те же факторы в одном варианте приводят к прерыванию беременности, а в другом — нет или же вообще не оказывают влияния на ее течение. Это указывает на важность комплексного изучения основополагающих причин потери беременности.

Один из факторов первичной НРБ — многоплодие. В настоящее время увеличение числа многоплодных беременностей часто связано с применением вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием. Частота спонтанных аборт при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения составляет 15,8%, а при беременности двойней — 27,3%. НРБ наблюдают у 13,1% беременных одним плодом и у 1,6% — двумя плодами. Частота преждевременных родов при одноплодной беременности составляет 4,1%, а при беременности двойней — 41,3%. Прерывание одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения (спонтанный аборт и НРБ) у 97,4% женщин происходит в I триместре, в основном при сроке 5–6 нед гестации. Многоплодная беременность у 72,7% женщин прерывается во II триместре беременности.

К новому направлению в поиске решения проблем этиологии и патогенеза НРБ относится иммуногенетика, исследования в области которой в последние годы дали новые результаты в понимании причин НРБ. В настоящее время наибольший интерес вызывают генетические и иммунные факторы, которые остаются наименее изученными. Однако объединить эти данные не удастся, так как результаты одних исследований противоречат результатам других.

В основе 80% идиопатических выкидышей лежат нераспознанные иммунные нарушения, 30–40% бластоцист погибает до имплантации. Проведенные серийные УЗИ показали, что потеря эмбриона происходит чаще, чем потеря плода. За последние 15 лет проведено много исследований, подтверждающих, что первичная НРБ и бесплодие — проявления имеющихся генетически детерминированных иммунологических расстройств.

Не подтвердились данные об увеличении ранних потерь беременности у супружеских пар с отклонениями в фенотипе главного комплекса гистосовместимости (HLA). Мнения о роли разных классов HLA неоднозначны. Одни авторы утверждают, что I и даже II классы HLA антигенов диагностически незначимы для выявления иммунологических причин прерывания беременности, а также не могут определять, каким будет иммунный ответ и исход беременности. По данным других исследователей, антигены системы HLA, включая I и II классы, играют этиопатогенетическую роль в развитии первичной НРБ, а присутствие некоторых аллелей увеличивает вероятность развития различных нарушений при беременности, в том числе и первичной НРБ. Однако общепринятого мнения о главенствующей роли определенных аллелей нет.

Роль молекул адгезии в процессе имплантации бесспорна, особенно интегринов — одного из трех видов клеточных рецепторов, которые обеспечивают межклеточные контакты эмбриона и компонентов внеклеточного матрикса эндометрия, а именно фибронектина, коллагена, ламинина, энтактина, витронектина, тромбоспондина, остеопонтина.

Некоторыми авторами было выдвинуто предположение о связи полиморфизма гена *GP11A* с невынашиванием. Однако при сравнении частоты встречаемости аллеля *PLAII* у 102 женщин с первичной НРБ и контрольной группы это предположение не подтвердилось.

Роль инфекционного фактора как причины привычного выкидыша в настоящее время широко обсуждается. Известно, что при первичном инфицировании на ранних сроках беременности возможны повреждения эмбриона, несовместимые с жизнью и приводящие к спорадическому самопроизвольному выкидышу. Однако вероятность реактивации инфекции в том же сроке с исходом в повторные потери беременности ничтожно мала. Кроме того, установлено отсутствие строго определенных микроорганизмов, провоцирующих привычный выкидыш. У большинства женщин с привычным невынашиванием беременности и наличием хронического эндометрита отмечается превалирование в эндометрии двух и более видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов. Следует подчеркнуть тот факт, что в настоящее время инфекции, передаваемые половым путем, как факторы риска инфекционно-воспалительных заболеваний родильниц и новорожденных, уходят на второй план, в то время как условно-патогенная микрофлора, наоборот, становится основным этиологическим фактором инфекционно-воспалительных заболеваний и причиной неблагоприятных исходов беременности. Наиболее часто обнаруживаются *E. coli*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *E. faecalis*.

Известно, что в этиологии самопроизвольного выкидыша большое значение имеют гормональные нарушения в организме матери — чаще всего гипофункция яичников и гиперандрогения различного генеза. Также известно, что 12–17% беременностей при гипофункции щитовидной железы заканчиваются самопроизвольными выкидышами в I триместре.

Многочисленные опубликованные данные многоцентровых исследований последнего десятилетия констатировали преувеличенную роль тромбофилий в генезе привычного невынашивания и неразвивающейся беременности. Антифосфолипидный синдром (АФС) выявляют у 12–15% женщин с периодическими потерями плода (Branch D.W. et al., 2010).

Не выявлена причинно-следственная связь между наследственным полиморфизмом генов гемостаза и рядом осложнений беременности (Alfirevic Z. et al., 2001; Silver R.M. et al., 2010).

Современные исследования, проводимые с целью выявления причин НРБ, обнаруживают новые механизмы, ведущие к прерыванию беременности. Ввиду сложности процессов, происходящих в организме беременной и направленных на сохранение беременности, единого мнения о том, какие же из них являются инициирующими и ведущими в ее прерывании, не существует. Данные, посвященные этиологии НРБ, демонстрируют отсутствие единой общепризнанной классификации причин. Мало изучены и фрагментарно представлены механизмы реализации данного процесса. Причины неблагоприятного исхода, выражающегося в гибели эмбриона, представлены, по сути, сочетанием многочисленных факторов (Радзинский В.Е., Милованов А.Н., 2004). Не подвергается сомнению единая общемировая точка зрения: НРБ — полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежит хронический эндометрит или дисфункция эндометрия (Илизарова Н.А., 2009; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Шуршалина А.В., 2011; Айламазян Э.К. и др., 2013; Радзинский В.Е. и др., 2014) с нарушением свойств и рецептивности.

Будучи частью всех самопроизвольных выкидышей, в том числе и привычного невынашивания, НРБ имеет контраверсионное толкование по основным фундаментальным и клиническим аспектам этой важной, но трудно решаемой проблемы:

- эпидемиология спонтанных абортот;
- генетика спонтанных абортот;
- необходимость кариотипирования эмбриона;
- необходимость предимплантационного генетического скрининга;
- необходимость скрининга хромосомных аберраций: неинвазивная пренатальная диагностика, цитогенетическое тестирование и ультразвуковое исследование;
- эндокринные нарушения при потере беременности;
- необходимость терапии прогестероном;
- применение хорионического гонадотропина человека;
- патофизиология антифосфолипидного синдрома;
- обследование при спонтанном аборте на фоне антифосфолипидного синдрома;
- ведение пациенток с антифосфолипидным синдромом во время беременности;

- дефекты факторов коагуляции, приводящие к привычному невынашиванию беременности;
- необходимость тромбопрофилактики при наследственной тромбофилии и привычном невынашивании беременности;
- аномалии развития матки и привычное невынашивание беременности;
- иммунология привычного невынашивания беременности;
- применение иммунотерапии;
- аутоиммунные нарушения и привычная потеря беременности;
- инфекции и привычное невынашивание беременности;
- роль мужского фактора в привычном невынашивании беременности и неудачной имплантации эмбриона;
- преодоление проблемы привычного невынашивания беременности: психологические механизмы;
- методологические проблемы оценки эффективности лечения привычного невынашивания беременности на основе данных доказательной медицины.

Дальнейшие перспективы в вопросах восстановления репродуктивной функции будут развиваться в следующих направлениях:

- фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне с целью установления тонких механизмов фолликулогенеза, овуляции, оплодотворения, формирования «окна» имплантации, nidации и имплантации яйцеклетки;
- дальнейшая разработка новых медицинских технологий, внедрение методов предымплантационной подготовки;
- совершенствование методов реабилитации и лечения на основе проведенных исследований.

С нашей точки зрения, изучение патогенеза НРБ, ее прогнозирование, профилактика, ранняя диагностика, адекватное лечение и своевременные реабилитационные мероприятия — приоритетные направления в решении этой проблемы.

Состояние репродуктивного здоровья — предмет интереса не только медицины, но и общественности, оно напрямую связано со здоровьем детей, а следовательно, с будущим государства и нации.