A black and white photograph of three eggs. The egg in the center is cracked, with a large hole and several smaller cracks radiating from it. The other two eggs are intact and smooth. The background is dark, making the light-colored eggs stand out.

# ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Жуковская Светлана Викторовна  
ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО  
«БГМУ»

Минск. 2018

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

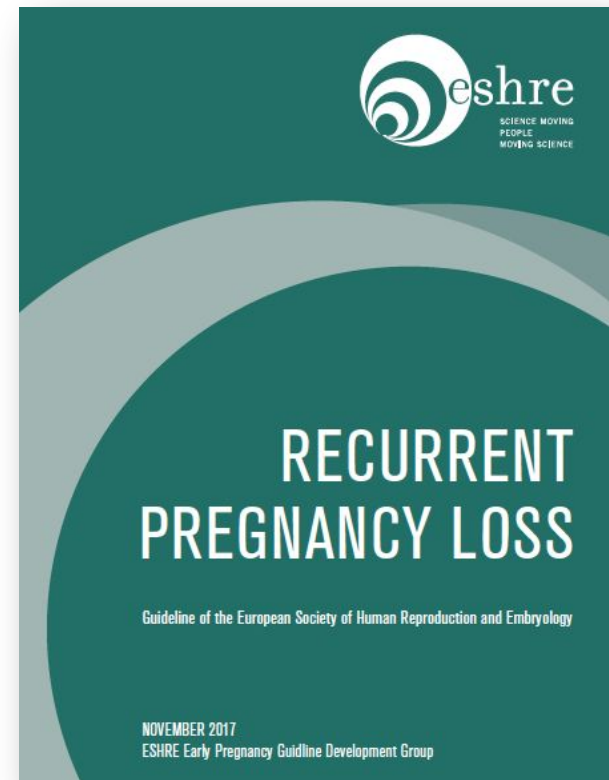
---

Наиболее актуальные  
европейские рекомендации:

ESHRE, 2017

*European Society of  
Human Reproduction  
and Embryology*

[www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

---

Спонтанное прерывание двух и более беременностей в сроке

- ◆ до 22 недель гестации (РБ)
- ◆ до 24 недель гестации (Европа).

Привычное невынашивание беременности:

- первичное
- вторичное.



# НЮАНСЫ ДИАГНОСТИКИ

---

Следует включать в диагноз:

- «биохимическая беременность»
- не является обязательным УЗ-подтверждение беременности.

Не следует включать в диагноз:

- эктопическая беременность
- пузырный занос.



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ

---

- Частота самопроизвольных выкидышей – 5-15%.
- Частота ПНБ – 0,8-1,4%

**NOTA BENE:** существуют определенные проблемы и расхождения статистических данных из-за отсутствия единых подходов к определению ПНБ.



# СЛОЖНОСТИ В РАБОТЕ С ПАЦИЕНТАМИ

---

- Психологические проблемы семейных пар с ПНБ
- Низкая доступность адекватной и своевременной психологической/психотерапевтической помощи (особенно в странах СНГ)
- Желание пациентов найти причины проблемы и устранить ее «любой ценой»

необоснованные обследования и неэффективные методы лечения.



# ФАКТОРЫ РИСКА

---

## Возраст женщины

- 20-35 лет – наименьший риск
- 40 лет – многократное возрастание риска.

## Возраст мужчины

- данные противоречивы, однако современные публикации связывают возраст мужчины > 35 лет с повышением риска бесплодия, НБ и осложнений беременности;
- нет исследований, оценивающих взаимосвязь возраста мужчины и ПНБ.



# ФАКТОРЫ РИСКА

---

## ■ СТРЕСС:

«Возможно, стресс ассоциирован с невынашиванием беременности, однако отсутствуют достаточные доказательства для выявления прямой взаимосвязи».





# ФАКТОРЫ РИСКА

---

## ОБРАЗ ЖИЗНИ

- **курение**

не доказана прямая взаимосвязь, однако следует рекомендовать отказ от курения

- **алкоголь**

в т.ч. негативное влияние на сперму

- **кофеин**

150-300 мг/сут      OR 3,045

>300 мг/сут      OR 16,016

*Особенно у гомозиготных носительниц аллеля CYP1A2\*1F.*



# ФАКТОРЫ РИСКА

---

- ожирение (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>)

прямая ассоциация с ПНБ  
на втором месте по значимости  
после возраста женщины

- дефицит МТ (ИМТ  $< 18,5$   
кг/м<sup>2</sup>)

нет прямой корреляции с ПНБ  
есть прямая корреляция с  
прерыванием беременности в 1-ом  
триместре (OR 1,72)



# ФАКТОРЫ РИСКА

---

## Хронический эндометрит:

- инфильтрация эндометрия плазматическими клетками и патогенными организмами
- частота ХЭ у женщин с ПНБ – 7-58%
- метод диагностики: гистероскопия и/или ИГХ с определением АТ к CD138

## Аномальная децидуализация эндометрия:

- снижен имплантационный барьер («дефект чек-поинта»)
- неспособность к поддержанию беременности и адекватной инвазии трофобласта



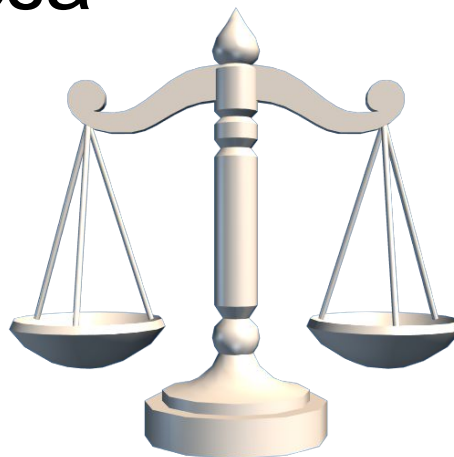
# ОБСЛЕДОВАНИЕ



# ОБСЛЕДОВАНИЕ

---

- изучение личного и семейного анамнеза
- оценка возраста женщины и акушерско-гинекологического анамнеза



# ГЕНЕТИКА И ИММУНОЛОГИЯ



# КАРИОТИПИРОВАНИЕ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА

АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?	ДА
----------------------	----

ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?	ДА
---------------------------	----

ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?	НЕТ
---------------------	-----

ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?	НЕТ
--------------------	-----

- В качестве скрининга не рекомендуется, однако может быть назначено с целью поиска причины.
- Оптимальная – сравнительная геномная гибридизация array-CGH.



# КАРИОТИПИРОВАНИЕ РОДИТЕЛЕЙ

АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?	ДА
ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?	ДА
ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?	ДА
ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?	НЕТ (?)

- В качестве скрининга не рекомендуется, однако может быть назначено с целью поиска причины после оценки индивидуальных рисков.
- Однако могут быть использованы методы ПГД/ПГС при наличии высокого риска развития генетических заболеваний.





# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?	НЕТ/СЛАБО
ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?	НЕТ СВЯЗИ
ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?	ДА
ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?	НЕТ

- Скрининг на НТ не рекомендован; обследование может выполняться с научными целями и/или у женщин с дополнительными факторами риска ВТЭО.



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

---

К НТ высокого тромбогенного риска  
относят:

- гомозиготная мутация фактора Лейдена (FV)
- гомозиготная мутация гена протромбина 20210G/A
- сочетание гетерозиготных мутаций Лейдена + протромбина
- дефицит протеина С, протеина S
- дефицит АТ III

Полиморфизмы иных генов, включая МТНFR, не являются факторами высокого тромбогенного риска и не рекомендованы к оценке в качестве скрининга.



# ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?

ДА

ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?

ДА

ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?

ДА

ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?

ВОЗМОЖНО

- **РЕКОМЕНДОВАНО** к определению у пациенток с ПНБ:  
АФА – волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину (IgG, IgM).
- Антитела к b2-гликопротеину 1 могут быть назначены в качестве дополнительного обследования.
- Анти-аннексин V – потенциальный маркер.



# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

- **HLA**

в качестве скрининга не рекомендовано, за исключением HLA-DRB1\*15:01 и HLA-DQB1\*05:01/05:2 у жительниц Скандинавии при вторичном ПНБ и наличия в анамнезе родов плодом мужского пола

- **Анти-НУ антитела**

только в качестве дополнительного обследования

- **ЦИТОКИНЫ**

определение цитокинов и их полиморфизмов не является информативным и не рекомендуется, однако повышение TNF- $\alpha$  связано с НБ



# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

- **Антинуклеарные АТ**

могут быть использованы с целью выявления причины ПНБ

- **ЕК**

не имеют ценности в диагностике причин ПНБ

- **Антиспермальные АТ**

противоречивые данные; требуются углубленные исследования

- **Анти-HLA АТ**

не рекомендовано



# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ



# ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС

---

**РЕКОМЕНДОВАНО** всем с  
ПНБ:

- ТТГ, АТ к ТПО
- при отклонении от нормы ТТГ и АТ к ТПО –  
определение тироксина.

Тиреоидный статус  
напрямую связан с ПНБ.



# ПРОЛАКТИН

АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?

НЕДОСТАТОЧНО ДАННЫХ

ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?

НЕТ  
ДАННЫХ

ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?

ВОЗМОЖНО

ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?

ДА

- При отсутствии клинических симптомов гиперпролактинемии определение ПРЛ в качестве скрининга не является обязательным.





# ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ и СПКЯ

АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?	ДА (OR 3,6)
----------------------	-------------

ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?	ДА
---------------------------	----

ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?	?
---------------------	---

ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?	ВОЗМОЖНО
--------------------	----------

- ИР ассоциирована с повышением риска НБ, однако определение ИР не входит в обязательные диагностические алгоритмы.



# ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

---

- При отсутствии НМЦ/бесплодия оценка овариального резерва не является целесообразной при ПНБ.
- К этому относятся: АМГ, ФСГ, ЛГ, Е2, Р, ингибин В.
- Оценка НЛФ и андрогенного статуса также не входит в обязательное обследование.



# ВИТАМИН D



АССОЦИИРОВАНО С ПНБ?

ВОЗМОЖН

О

ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?

ВОЗМОЖН

О

ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?

?

ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?

ВОЗМОЖН

■ Фактор риска развития РСД,

преэклампсии, ЗРП.

■ Дефицит (<30 нг/мл)

ассоциирован с повышением

уровня АФА, АНА, АТ-ТПО, CD19+

В и CD56+ ЕК, цитотоксичности

ЕК.

# ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕ МИЯ

---

- Чаще всего – результат экспрессии полиморфизмов MTHFR; чаще при дефиците витаминов группы В, гипотиреозе.
- Доказана взаимосвязь с риском ВТЭО, дефекта нервной трубки у плода, преэклампсии, ПОНРН.
- Чаще встречается у женщин с ПНБ и СПКЯ.



# ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕ МИЯ

---

- Тем не менее, для рутинного скрининга не рекомендуется.
- Возможна коррекция: высокие дозы В9 + В6; при склонности к ВТЭО – низкомолекулярные гепарины, аспирин (off-label).



# МАТОЧНЫЙ ФАКТОР

---

- Доказана взаимосвязь ВАРМПС и ПНБ.
- Все женщины с ПНБ должны быть обследованы с целью исключения врожденных либо приобретенных аномалий полости матки.

## ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ:

- 3D УЗИ
- соногистерография (рекомендовано отдавать предпочтение этому методу в сравнении с гистеросальпингографией)
- при выполнении ГСГ предпочтение отдавать «офисной», т.е. менее инвазивной



# МУЖСКОЙ ФАКТОР

“It’s not you,  
it’s me.”



IVFAustralia 

IVFAustralia 

# КАЧЕСТВО СПЕРМЫ

---

- В первую очередь, рекомендовано оценить образ жизни и изменить при необходимости.
- Основное негативное влияние на сперматогенез: оксидативный стресс (курение, ожирение, избыточные физические нагрузки).

Рекомендована оценка эякулята (спермограмма со строгой оценкой морфология по Крюгеру; ДНК-фрагментация).





# ПРОГНОЗЫ И ЛЕЧЕНИЕ



# ПРОГНОЗ

---

- Lund (2012):

В течение 5 лет наблюдения 66,7% женщин с ПНБ родили в срок; в течение 15 лет – 71,1%.

Значительно снижается шанс при достижении женщиной возраста 40 лет и с каждым последующим эпизодом ПНБ.

Количество предыдущих эпизодов ПНБ значительно снижает шанс.

- Brigham (1999):

Наиболее опасный срок гестации 6-8 недель.



# ПРОГНОЗ

---

- При обнаружении генетических аномалий обязательно проведение медико-генетического консультирования.
- Возможно проведение ПГД либо ПГС в условиях выполнения ВРТ с целью селекции жизнеспособного эмбриона.



# СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

---

- **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** применение НМГ исключительно с целью профилактики ПНБ.
- НМГ могут назначаться при **индивидуальной оценке** факторов риска, в т.ч. ВТЭО.



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

---

- «**Cochrane review** on anticoagulant treatment for women with RPL with or without hereditary thrombophilia» (9 РКИ, 1228 пациенток) – не выявлено статистически значимых различий между лечением (аспирин, НМГ и их комбинации) и плацебо.
- **RCOG Guidelines** также не рекомендуют рутинное назначение без оценки индивидуальных рисков и в случае идиопатического ПНБ.



# АФС

---

- При соблюдении лабораторных критериев АФС и 3 и более НБ: аспирин 75-100 мг/сут до зачатия + профилактическая доза НМГ с установлением факта беременности.
- При 2 эпизодах НБ назначение НМГ возможно в рамках проведения исследования; рутинно не рекомендуется.



# «ИММУНОТЕРАПИЯ»

---

ОТСУТСТВУЕТ  
ДОСТАТОЧНАЯ  
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ:

- иммунизация лимфоцитами
- в/в введение иммуноглобулинов
- ГКС





# КОРРЕКЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

---

- Коррекция гипотиреоза
- **Спорный вопрос:** как реагировать на повышение АТ-ТПО при эутиреоидном статусе?



# КОРРЕКЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

---

Не выявлено различий по частоте НБ у пациенток с гипотиреозом и эутиреозом на фоне АТ-ТПО+.

Рекомендован прием левотироксина всем пациенткам с АТ-ТПО+.

*(Lata et al., 2013).*



# ГЕСТАГЕННАЯ ПОДДЕРЖКА

---

- Отсутствуют достаточные основания для назначения гестагенов и препаратов ХГЧ у пациенток с ПНБ\*.
- **Однако** данные исследований противоречивы.

\*PROMISE trial (Coomarasamy *et al.*, 2015 )



# ГЕСТАГЕННАЯ ПОДДЕРЖКА

---

«The results **demonstrated a significant benefit** in using hCG to prevent RPL (RR 0.51; 95% CI 0.32-0.81; five RCTs), but power of the meta-analysis was **limited due to the small number** of studies and methodological and clinical heterogeneity. None of the studies reported any adverse effects from the use of hCG».



# ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИ Я

---

- Применение бромкриптина рекомендовано для нормализации ПРЛ при планировании беременности и в течение 1-ого триместра до 9-ой недели, однако исследование проведено на небольшой выборке.





# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПНБ

---

- Рекомендована гистероскопическая резекция перегородки в полости матки.
- Не рекомендована метропластика при иных ВАРМПС.
- Не рекомендована миомэктомия при интрамуральных миоматозных узлах, не деформирующих полость матки.
- ГС + полипэктомия рекомендованы при размерах полипа эндометрия более 1 см.

# ПРОБЛЕМАТИКА

---

- Отсутствие четких рекомендаций: «*could/should*»
- Жесткие критерии оценки ранее проведенных исследований
- «Выученная беспомощность» врача
- Ощущение беспомощности у пациентов



# ПРОБЛЕМАТИКА

---

Необходимо критически  
подходить к существующим  
рекомендациям и оценивать  
каждую клиническую  
ситуацию

- **индивидуально**

и

- **коллегиально.**





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

