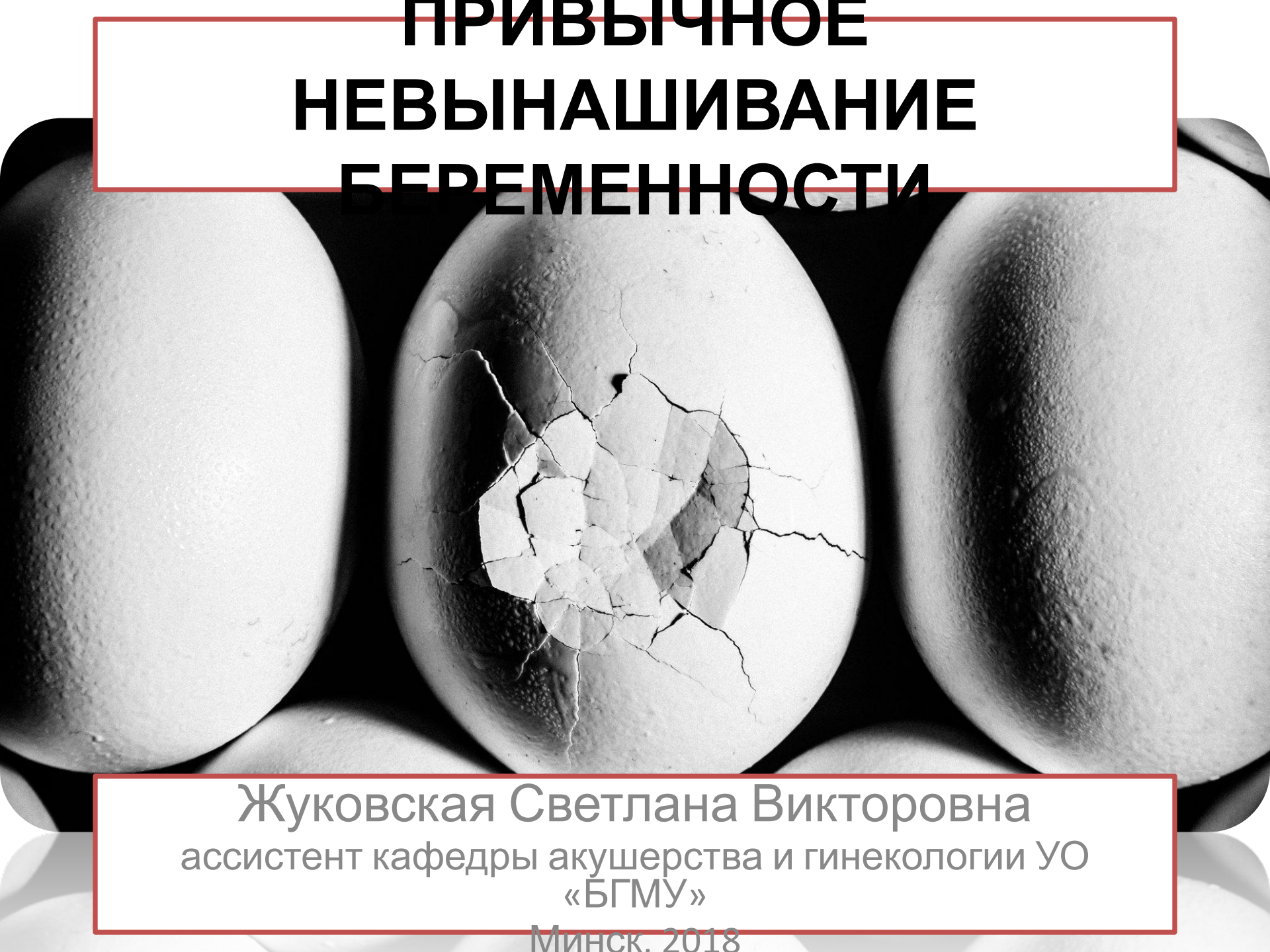


A black and white photograph of three eggs. The egg in the center is cracked, with a large, irregular hole in its shell, revealing a dark interior. The two eggs on either side are intact and have a textured, bumpy surface. The background is dark, making the light-colored eggs stand out.

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Минск. 2018

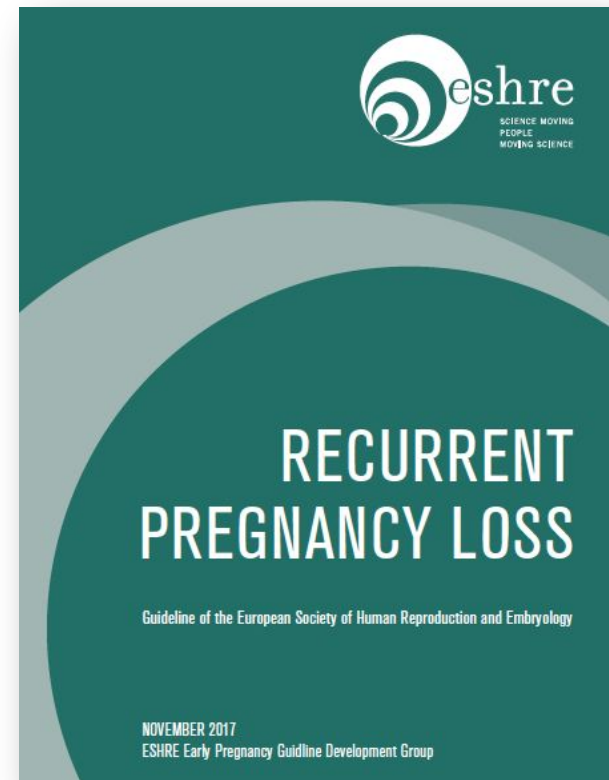
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Наиболее актуальные
европейские рекомендации:

ESHRE, 2017

*European Society of
Human Reproduction
and Embryology*

www.eshre.eu





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 ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$)

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

- дефицит МТ ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$)

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

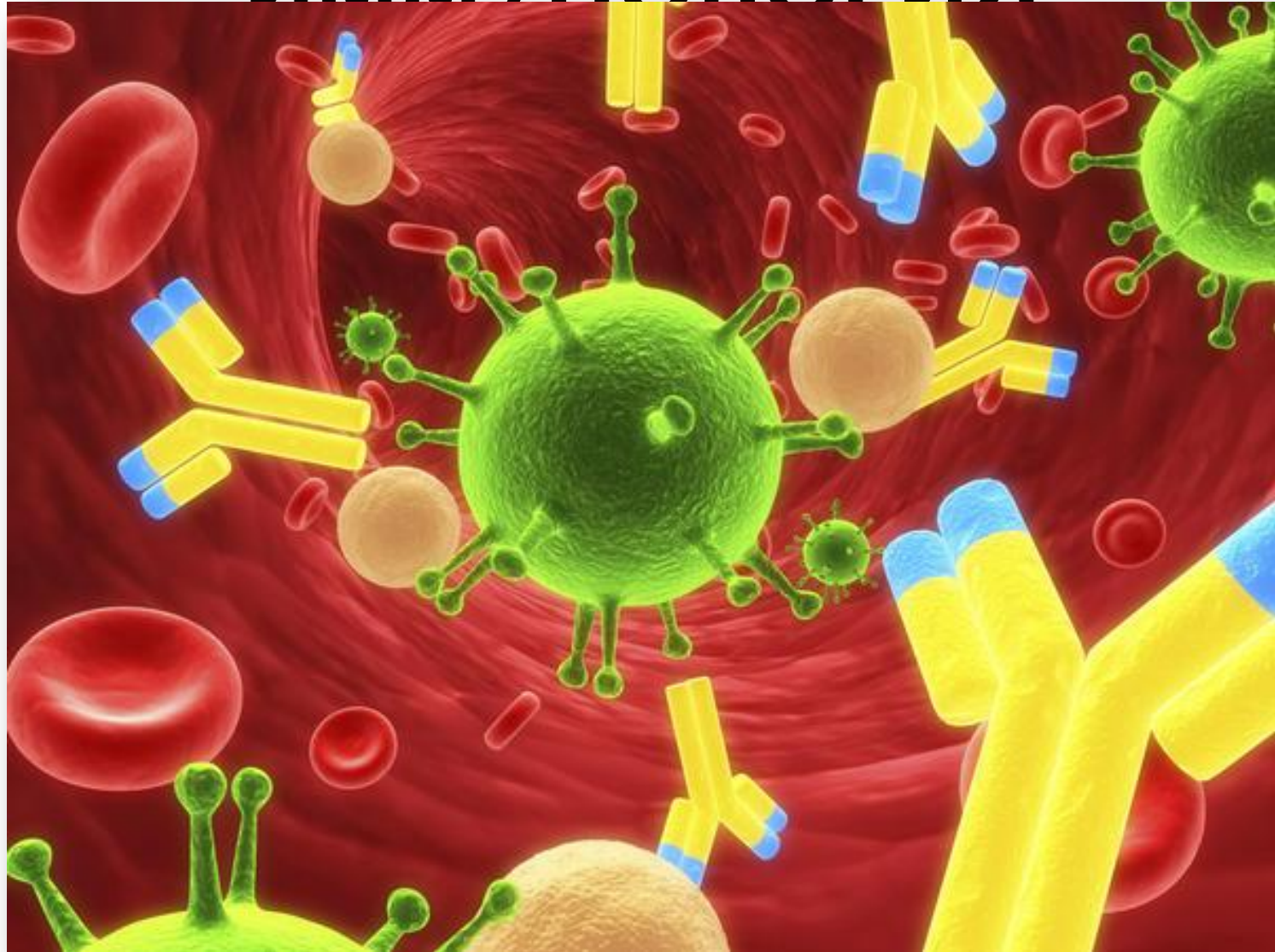


ОБСЛЕДОВАНИЕ

- 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- α 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?

ВОЗМОЖНО

ВНОСИТ ВКЛАД В ПАТОГЕНЕЗ?

ВОЗМОЖНО

ВАЖНО ДЛЯ ПРОГНОЗА?

?

ВАЖНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?

ВОЗМОЖНО

- 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.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ



- 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.

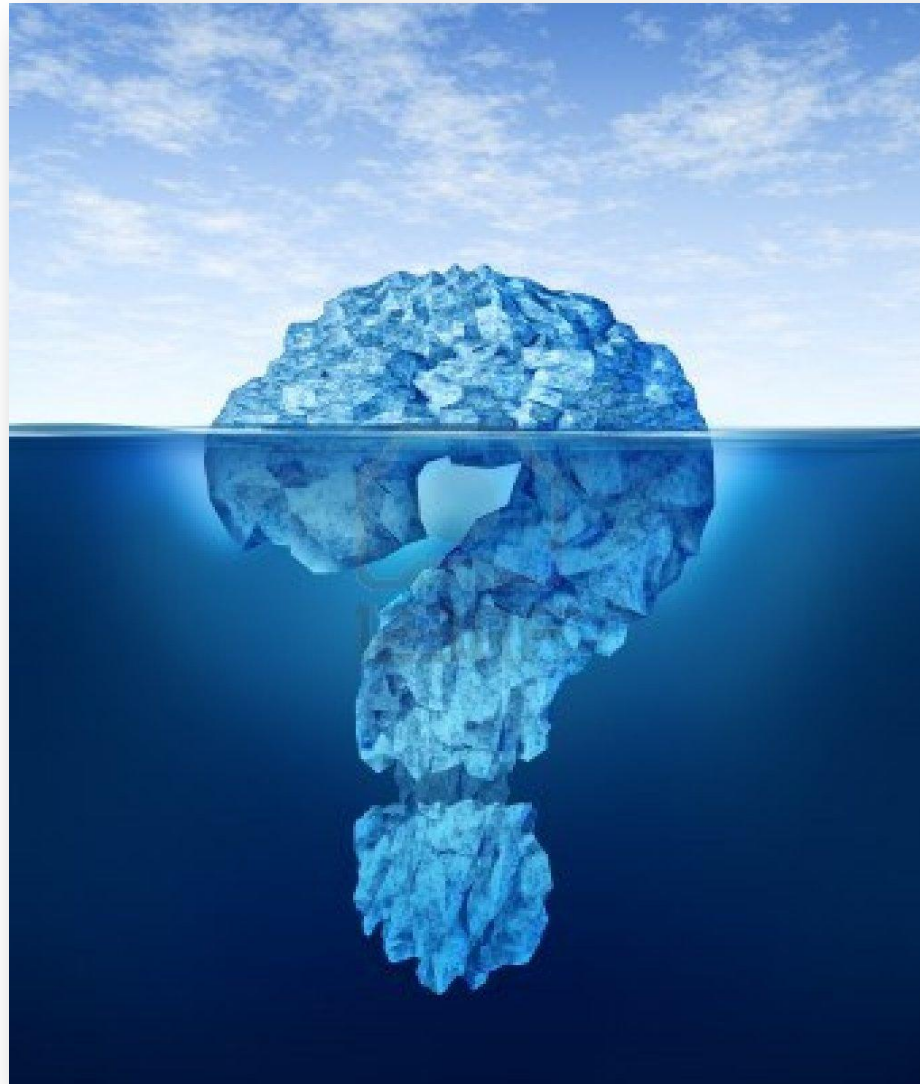


ПРОГНОЗ

- 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».



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- 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!

