

D. Ware Branch, M.D., Mark Gibson, M.D., and Robert M. Silver, M.D.

Привычное невынашивание беременности

по материалам журнала *New England Journal of Medicine* (2010; 363:1740-7)
перевод и комментарии подготовлены Медведевой П.

32-летняя пациентка обратилась для обследования в связи с тремя выкидышами в анамнезе. Перед выкидышами у нее была одна беременность, которая завершилась родами. В анамнезе пациентки нет указаний на хронические заболевания или перенесенные оперативные вмешательства. При первом выкидыше отмечались кровотечения из половых путей и схваткообразных болей в сроке 7 недель гестации, по данным УЗИ выявлена анэмбриония, размер плодного яйца соответствовал 6 неделям беременности. При последующей беременности самопроизвольный выкидыш произошел в 8 недель беременности. Третья беременность завершилась диагностированием неразвивающейся беременности в сроке 7,5 недель. Как следует обследовать и какова тактика ведения данной пациентки?

Клиническая проблема

Под невынашиванием беременности понимают ее потерю в сроке до 20 недель.

Есть разница в определении – в России, согласно Сидельниковой, под невынашиванием понимают любое прерывание беременности в сроке до 37 недель.

В 10% случаев выкидыш клинически распознается, в 20% единственным проявлением невынашивания является транзиторное повышение уровня ХГЧ перед менструацией. Большинство случаев потерь беременности, произошедших до 10 недель, ассоциированы с вновь приобретенными анеуплоидиями, возникающими вследствие нерасхождения хромосом. Частота анеуплоидий тем выше, чем меньше срок гестации, при которой произошел выкидыш. Частота невынашивания беременности повышается, если возраст матери менее 18 или старше 34 лет и с увеличением паритета. Также риск невынашивания тем выше, чем больше случаев невынашивания в анамнезе отмечается у пациентки. Резкое увеличение риска

невынашивания у пациенток 35 лет и старше связано частично с повышением частоты анеуплоидий, возникающих в ооцитах.

Привычное невынашивание беременности определяется как три и более подряд потери беременности, и встречается приблизительно у 1% пар репродуктивного возраста.

Определение невынашивания практически совпадает с таковым в России, за исключением того, что в РФ нет требования о том, что невынашивание беременности должно происходить «подряд».

Этот показатель выше, чем стоит ожидать, если основываться исключительно на частоте описанных механизмов потери беременности, что говорит о существовании предрасполагающих факторов у некоторых супружеских пар. Многие специалисты считают, что наличие в анамнезе последовательно двух самопроизвольных выкидышей является достаточным для постановки диагноза привычного невынашивания, так как частота невынашивания у пациенток с двумя выкидышами в анамнезе сопоставима с таковой у пациенток с тремя потерями беременности.

Похожий подход практикуется и в России – негласно пациентки с двумя выкидышами и отсутствием живых детей обследуются и ведутся как пациентки с привычным невынашиванием.

Два выкидыша подряд встречаются в анамнезе 5% пар репродуктивного возраста, а среди пациенток 35 лет и старше – чаще. У многих пар обследование не выявляет причину заболевания, а в некоторых случаях выявляются несвязанные с заболеванием изменения, из-за которых врач назначает необоснованное лечение.

У большинства пациенток с привычным невынашиванием потеря беременности происходит в ранние сроки гестации (до 10 недель) – нарушение формирования эмбриона, выявляемое с помощью УЗИ, или неразвивающаяся бере-

менность. Тем не менее, клинические симптомы начавшегося выкидыша (кровяные выделения из половых путей и схваткообразные боли внизу живота) могут появиться и после 10 недель гестации. Значительная часть случаев привычного невынашивания беременности в ранние сроки обусловлена анеуплоидиями, однако, эта доля ниже, чем при спорадическом невынашивании. У небольшой части пациенток потеря беременности происходит в более поздние сроки – после 10 недель гестации, обычно до 15–16 недель. Причины и частота невынашивания в подобных случаях могут отличаться от таковых в ранние сроки беременности.

Привычное невынашивание беременности является стрессовым фактором для пары. Часто этиологию заболевания выявить не удается или определяется целый ряд факторов, высок уровень недоверия получаемых медицинских данных, что приводит к тщетности усилий пациентов и врачей по преодолению данной патологии.

Тактика ведения и обследование

Обследование

Врач должен определить причину случившихся потерь беременности, особенно важно оценить срок гестации, при которой произошла собственно гибель эмбриона, что более важно, нежели срок появления симптомов. При сборе анамнеза необходимо уделить внимание наличию признаков, предполагающих антифосфолипидный синдром (например, тромбоз или антенатальная гибель плода), пороки развития матки (к таковым можно отнести, тазовое предлежание плода). Некомпенсированный сахарный диабет или заболевания щитовидной железы в ранние сроки беременности ассоциированы с невынашиванием, однако, стоит отметить, что если данные заболевания компенсированы, то связи с данной акушерской проблемой нет. Обследования на данную патологию не рекомендуется про-

водить, если показанием к обследованию является исключительное привычное невынашивание.

В России при привычном невынашивании в план обследования обязательно входит определение уровней ТТГ, Т3 св, Т4 св., т.к. частота субклинического гипотиреоза достаточно высока, особенно, среди жительниц крупных городов. При отсутствии других симптомов, глюкозо-толерантный тест не проводят.

Ожирение, курение сигарет, употребление алкоголя и средне-высокое употребление кофеина могут быть ассоциированы со спорадическим невынашиванием, однако взаимосвязь этих факторов с привычной потерей беременности в настоящее время четко не установлена. На данный момент нет четких доказательств того, что физическая активность, включая половую жизнь и фитнес, вызывают невынашивание беременности.

В России все-таки пациенткам рекомендуют при наступлении беременности «строгий половой и физический покой», в том числе отказ от приема горячих ванн и посещения сауны.

У 5–15% пациенток с привычным невынашиванием беременности определяются антитела к фосфолипидам (АтФЛ) в клинически достоверных титрах, этот показатель в общей выборке беременных женщин составляет 2–5%. В связи с тем, что транзитное повышение уровня АтФЛ может наблюдаться после любого инфекционного заболевания, диагноз антифосфолипидного синдрома может быть выставлен только при двух положительных пробах на АтФЛ, выполненных с интервалом 12 недель и более.

В России диагноз АФС выставляют по критериям Международной конференции по АФС в Саппоро 1998 – т.е. клинический и лабораторный критерий, интервал между лабораторными анализами – не менее 6 недель.

Также пациенток с привычным невынашиванием часто обследуют на тромбофилии, хотя, клиническая ценность данных анализов четко не определена. Исследования дизайна «случай-контроль» выявили умеренную ассоциацию (отношение рисков 2–3) между привычным невынашиванием беременности и тромбофилиями, такими, как, например, мутация Лейден V и мутация гена протромбина G20210A16.



Рисунок 1.

В Москве можно найти лаборатории, определяющие полиморфизм, пожалуй, десятка генов гемостаза. Некоторыми врачами даже гетерозиготные мутации (а они встречаются тем чаще, чем больше обследовать генов) рассматриваются как патогенные. В результате, формально почти у каждой пациентки может быть выставлен диагноз «наследственная тромбофилия» даже без изменений гемостазиограммы или наличия в анамнезе тромбофилических осложнений. В «обязательным минимум» обследования при невынашивании входят мутации генов Лейден V, PAI-I, MTHFR, при выявлении гомозиготной мутации последнего обязательно определяется уровень гомоцистеина.

Тем не менее, ассоциация наследственной тромбофилии выше со случаями неразвивающейся беременности в поздние сроки – после 20 недель гестации – и антенатальной гибелью плода, в то время как проспективные когортные исследования не выявили выраженную взаимосвязь между тромбофилиями и спорадическими случаями невынашивания.

В данном случае в России принята другая классификация – при массе плода менее 500 г и сроке гестации менее 22 недель fetal death определяется как неразвивающаяся беременность и в перинатальную смертность не входит, поэтому в переводе я несколько изменила формулировку.

Более того, многие тромбофилии широко встречаются в общей популяции, и подавляющее большинство женщин с подобными изменениями не имеют какой-либо акушерской патологии.

Пороки развития матки, наиболее часто, седловидная матка или наличие внутриматочной перегородки (рисунок 1), выявляются у 10–25% пациенток с привычным невынашиванием беременности, в контрольной же группе – только у 5%. В связи с этим у пациенток с привычным невынашиванием рекомендуется оценивать состояние полости матки (в особенности, исключить наличие перегородки (таблица 1). Предполагается, что причиной невынашивания является недостаточность кровообращения, характерная для внутриматочной перегородки.

В России в обязательном обследовании при невынашивании включено УЗИ в начале цикла, иногда для лучшей визуализации эндометрия – и на 22 день м.ц. В связи с тем, что у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе 2–3 выскабливания матки, по возможности им выполняется офисная гистероскопия, т.к. часто выявляются синехии, одновременно удаётся визуализировать и такие пороки, как внутриматочная перегородка. При выявлении того или иного порока или синехий, переходят на оперативную гистероскопию.

У одного из партнеров (чаще у женщины) в 3–6% выявляется сбалансированная хромосомная aberrация. Наиболее частым вариантом патологии является транслокация, реципрокная или Робертсоновская (с вовлечением двух гомологичных или негомологичных акроцентричных хромосом – хромосом 13, 14, 15, 21 и 22 (рисунок 2). Кариотипирование родителей – дорогостоящий метод обследования и не всегда оплачивается третьей стороной.

Кариотипирование рекомендовано в России обоим партнерам в паре.

Предлагаемое лечение при выявлении данной патологии – ЭКО с предимплантационной диагностикой (ПГД), по имеющимся данным, не улучшает прогноз по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью (см. ниже), поэтому многие пары отказываются от проведения кариотипирования.

Несмотря на противоречивость имеющихся данных, некоторые эксперты рекомендуют проводить кариотипирование абортуса при невынашивании, так как выявление анеуплоидии позволит избежать ненужного обследования и повысит прогноз благоприятного исхода последующей беременности. Если

Таблица 1.

Обследование пациенток с привычным невынашиванием беременности

Метод	Комментарии
<p>Анамнез Определение особенностей и сроков невынашивания беременности (анэмбриония, эмбриональная стадия, поздние сроки беременности)</p>	<p>Анэмбрионии и потери в сроке до 10 недель беременности являются наиболее частым вариантом невынашивания беременности, несмотря на то, что клинические проявления могут возникнуть и в более поздние сроки</p>
<p>Оценка наличия признаков антифосфолипидного синдрома</p>	<p>Признаки включают в себя тромбоз, антенатальную гибель плода, наличие аутоиммунных заболеваний и тромбоцитопении</p>
<p>Оценка наличия признаков пороков развития матки (например, порок выявлялся при предшествующих УЗИ или хирургических вмешательствах)</p>	<p>При наличии осложнений ранее протекающих беременностей в виде тазового предлежания плода, преждевременных родов необходимо исключить пороки матки</p>
<p>Наличие в анамнезе другой беременности, сопровождавшейся врожденными аномалиями или пороками развития плода/новоорожденного</p>	<p>Наличие врожденных аномалий предполагает наличие патологии кариотипа у родителей, хотя и при наличии аномалий кариотипа необязательно формирование пороков развития плода</p>
<p>Выявление признаков патологии щитовидной железы и сахарного диабета</p>	
<p>Клиническое обследование Влажный исследование, цель которого – выявление патологии матки и ее шейки Общеклиническое обследование с целью выявления признаков заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета</p>	
<p>Лабораторная и функциональная диагностика Волчаночный антикоагулянт, антитела к фосфолипидам, антитела к β-2 ГП-1</p>	<p>Анализ на ВА может быть или положительным, или отрицательным, клинически значимые титры антител к фосфолипидам и β-2 ГП-1 – средние и высокие, согласно нормативам лаборатории; диагноз АФС выставляется только при двух положительных результатах с интервалом в не менее 12 недель</p>
<p>Соногистерография</p>	<p>Соногистерография и гистеросальпингография – неинвазивные скрининговые методы обследования, позволяющие оценивать состояние полости матки; МРТ, гистероскопия или комбинация этих методов могут быть более информативными, однако, они более дорогостоящи и инвазивны соответственно; все перечисленные методы позволяют выявить пороки развития матки.</p>
<p>Кариотипирование пары</p>	<p>Кариотипирование пары – дорогое и не всегда оплачиваемое третьей стороной обследование; в связи с ограниченностью возможностей лечения при выявлении патологии и сравнимыми результатами при самопроизвольном наступлении беременности, некоторые пары отказываются от проведения данного обследования</p>
<p>Кариотипирование абортуса</p>	<p>Необходимость кариотипирования абортуса является спорным утверждением, но выявление анеуплоидии предполагает прогностически благоприятный исход последующей беременности и позволяет избежать ненужного обследования и лечения</p>
<p>Прочие лабораторные исследования (например, ТТГ, маркеры сахарного диабета) – при наличии симптомов, выявленных при сборе анамнеза и физикального осмотра.</p>	

МРТ – магнитно-резонансная томография, рутинное проведение тестов на заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, СПКЯ, врожденные тромбофилии, бактериальные и вирусные инфекции, аллоиммунные заболевания не рекомендовано.

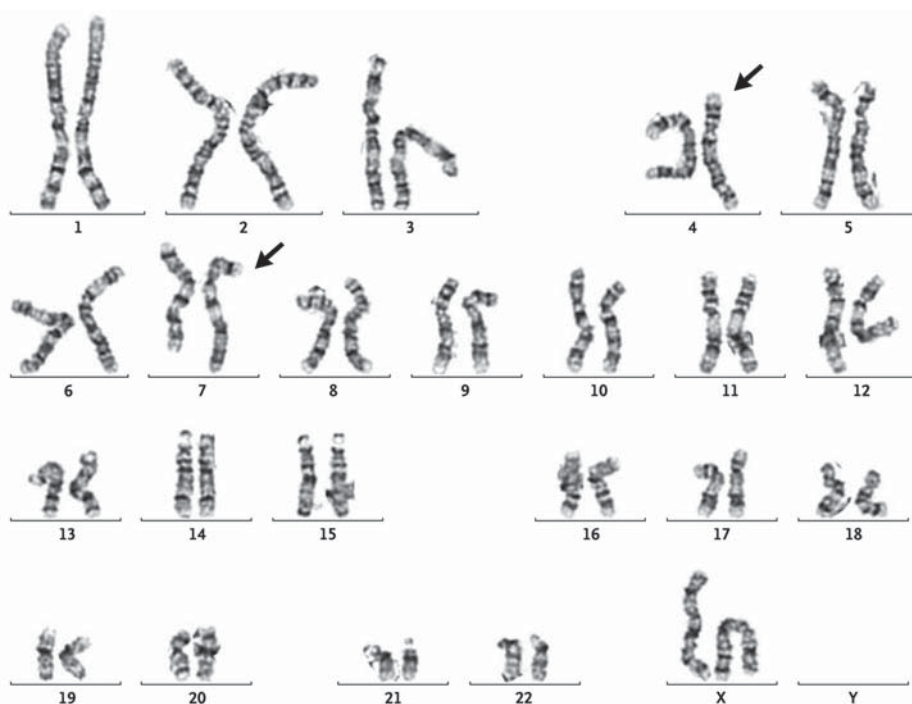


Рисунок 2.

проведение кариотипирования невозможно в связи с отсутствием клеточной культуры соответствующего качества, возможно проведение серийного сравнительного гибридизационного анализа. Данное исследование предоставляет почти такую же информацию, как и стандартный цитогенетический метод, включая данные о мелких хромосомных регионах. Однако гибридизационный анализ не позволяет выявить сбалансированные транслокации.

Выполняют ли сравнительную гибридизацию, сказать не могу, но в очень малом числе клиник проводят цитогенетику или FISH. Мы стараемся всегда проводить цитогенетическое исследование при невынашивании беременности, т.к. это некоторым образом «защищает» врача от жалоб со стороны пациенток.

Несмотря на то, что бактериальная или вирусная инфекция, затронувшая полость матки, может вызвать спорадические выкидыши, в настоящее время нет убедительных данных, что инфекция является этиологическим фактором привычного невынашивания беременности.

А вот тут тактика резко отличается от таковой в России. Пресловутый хронический эндометрит, согласно публикациям, является не только последствием многочисленных выскабливаний полости матки, но и причиной невынашивания. Очень много

внимания уделяется иммунному ответу эндометрия с переключением Th1/Th2 и экспрессии CD56+ NK, поэтому в схеме терапии широко используются иммуномодулирующие препараты и антибиотики.

Исходя из этого, обследование на уреоплазму, микоплазму, хламидии и другие инфекции не показаны пациенткам с привычным невынашиванием.

В России в стандартную схему обследования всегда входит бакпосев на флору и чувствительность к антибиотикам и обследование на микоплазму, уреоплазму, хламидии.

Аналогично, несмотря на то, что недостаток прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла (что приводит к недостаточной трансформации эндометрия) теоретически может быть причиной невынашивания, скрининговое обследование уровня данного показателя достаточно проблематично. В настоящее время нет четких границ нормы прогестерона, так как они переменны, а уровень прогестерона нечетко коррелирует с другими маркерами функции эндометрия. Таким образом, диагностика с помощью гистологического исследования эндометрия и определения уровня прогестерона не рекомендована.

В России всегда рекомендуется определять уровень прогестерона в «окно имплантации» и, пожалуй, всегда, пациенткам с привычным невынашивани-

ем в цикле зачатия назначаются препараты прогестерона.

Рядом авторов было предложено проводить иммунологические обследования, такие как HLA типирование (для определения иммунной реактивности матери против отца) и определение популяций лейкоцитов. Данный подход основывается на теории, что привычное невынашивание беременности может быть вызвано отторжением получужеродной зиготы иммунной системой матери. Тем не менее, большинство экспертов подобную точку зрения не разделяют в связи с отсутствием четких доказательств аллоиммунной этиологии привычного невынашивания беременности. Кроме того, нет четких доказательств того, что при выявлении каких-либо отклонений и назначения соответствующего лечения улучшается клинический исход.

Тактика ведения

Прогноз у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе довольно часто благоприятный даже при отсутствии лечения. В одном из самых крупных исследований, включившем пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием, в группе плацебо частота живорождения составила 65%. В данное исследование были включены пациентки с 4,2 выкидышами в анамнезе (критерием включения также являлся то факт, выкидыши происходили подряд), средний возраст составил 32,7 лет. В других исследованиях выявлены еще более оптимистические данные относительно исхода беременности при частом посещении акушера-гинеколога и проведении УЗИ в течение всего первого триместра беременности, что, возможно, связано с психологическим спокойствием беременной.

Антикоагулянтная терапия

Два клинических исследования показали, что у пациенток с привычным невынашиванием и неоднократным положительным тестом на антифосфолипидные антитела назначение профилактической дозы нефракционированного гепарина (например, 5000 Ед п/к дважды в день) и низкой дозы аспирина улучшает показатель живорождения относительно изолированного назначения аспирина в низкой дозе. Данный подход стал стандартной методикой лечения привычного невынашивания беременно-

сти, вызванного АФС, несмотря на то, что позднее проведенные два исследования показали, что назначение комбинации профилактической дозы низкомолекулярного гепарина и низкой дозы аспирина не улучшает показатель живорождения по сравнению с монотерапией аспирином в низкой дозе. В отличие от первых исследований, два последних включали пациенток с низким титром антител к фосфолипидам, беременным назначали низкомолекулярный гепарин (в первых исследованиях – нефракционированный гепарин), также была выше частота живорождения в группе получавших только аспирина в низких дозах. Улучшение показателя живорождения у пациенток с врожденными тромбофилиями с привычным невынашиванием при назначении гепарина (с или без аспирина) выявлено в другом исследовании, но есть и противоречащие данные. В целом, тромфоброфилактика как способ лечения исключительно привычного невынашивания беременности остается спорным вопросом. Если же у пациентки в анамнезе есть указания на тромбоз, а при обследовании выявлен врожденный дефект генов гемостаза или АФС, им необходимо назначать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин.

Сложилась практика назначать эмпирическое лечение низкими дозами аспирина и/или профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина пациенткам с идиопатическим привычным невынашиванием. Однако два недавно проведенных исследования не выявили улучшения прогноза (показателя живорождения) у пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием, получавших низкие дозы аспирина изолированно или в комбинации с низкомолекулярным гепарином. Исходя из этого, данный подход не рекомендуется в широкой практике, вне проведения клинических испытаний.

Лечение пороков матки

Большинство экспертов рекомендуют проведение гистероскопической резекции внутриматочной перегородки при выявлении таковой у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Данная рекомендация основывается на серии ретроспективных исследований, в дизайне которых не прописано наличие контрольной группы. Данных статистически достовер-

ных исследований в настоящее время крайне мало, кроме того, следует заметить, что внутриматочная перегородка выявляется и у пациенток с физиологически протекающей беременностью. Высокая вероятность нормального течения беременности у первобеременных с внутриматочной перегородкой даже при отсутствии хирургической коррекции, свидетельствуют против тактики рассечений перегородки у пациенток, планирующих первую беременность. Учитывая хороший акушерский прогноз при наличии таких пороков, как двурогаая или одноурогаая матка, а так же высокую травматичность при их коррекции, ассоциированную с повышенным риском осложнений, хирургическое лечение в подобных клинических ситуациях, в целом, проводить не рекомендуется.

Тактика ведения при выявлении генетических аномалий

Шанс успешного завершения беременности у пар со сбалансированными транслокациями выше, чем может казаться, хотя прогноз зависит от типа выявленной патологии. В целом, можно сказать, что у до 70% пар даже при отсутствии каких-либо вмешательств беременность завершается родами живым плодом. Риск рождения ребенка с транслокационной трисомией низкий, в среднем, менее 1%. Для исключения трисомий были попытки проводить ЭКО с предимплантационной диагностикой, однако, высокая вероятность рождения ребенка с нормальным кариотипом или сбалансированной транслокацией в естественном цикле ставят вопрос о целесообразности подобного подхода.

С целью улучшения прогноза исхода беременности у пациентов с нормальным кариотипом было предложено проводить предимплантационную генетическую диагностику (ПГД) blastomera в цикле ЭКО, что предотвратит перенос эмбриона с аномалиями кариотипа. Однако эффективность данной методики не нашла подтверждения в статистических достоверных контролируемых исследованиях. Также в рандомизированных исследованиях, включавших пациенток с повышенным риском генетической патологии у плода в связи с возрастом беременной, применение ЭКО с ПГД не улучшало значительно вероятность рождения живого ребенка по сравне-

нию с естественным циклом. Полученные результаты могут быть частично объяснены хромосомным мозаицизмом у эмбрионов, что приводит к расхождению данных о кариотипе в биопсированном blastomere и у плода. Учитывая полученные результаты, а также отсутствие убедительных данных о наличии преимуществ, ПГД у пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием проводить не рекомендуется. Применение серийного сравнительного гибридационного анализа, для которого характерна более высокая разрешающая способность, исследование полярных телец и оценка кариотипа ооцитов, вероятно, могут повысить качество предимплантационной диагностики, однако, подобные исследования в группах пациенток с привычным невынашиванием беременности к настоящему времени не проводились.

Иммунотерапия

Несмотря на то, что аллоиммунизация гипотетически является одной из возможных причин привычного невынашивания, рандомизированное исследование иммунизации отцовскими лейкоцитами не выявило повышения частоты живорождения. Кроме того, Управление по контролю качества продуктов и лекарств (FDA) требует в настоящее время проведения для данного биологического продукта тех же исследований и аттестации, как для любого медицинского препарата. В дополнение стоит отметить, что проведенный Кохрейн обзор семи исследований показал отсутствие улучшения прогноза (частоты живорождения) при проведении иммуноглобулинолечения у пациенток с привычным невынашиванием.

Дискутируемые вопросы

Ряд экспертов поставили под сомнение ассоциацию привычного невынашивания беременности и выявление антител к фосфолипидам. Недавно международная группа по изучению данного вопроса заключила, что необходимо провести исследования с применением стандартизованных методов лабораторной диагностики АтФЛ и подтверждением данных в центральной лаборатории. Несмотря на то, что данные об эффективности назначения антикоагулянтной терапии у пациенток с привычным невынашиванием и АтФЛ противоречивы, данный подход рекомендован

руководствами и часто применяется в клинической практике.

Так же в настоящий момент не изучена эффективность терапии у пациенток с наследственными дефектами гемостаза. На момент написания статьи проводится исследование, позволяющее оценить эффективность антикоагулянтной терапии у данной группы пациенток (Низкомолекулярный гепарин и/или аспирин в профилактике привычного невынашивания беременности; [clinicaltrials.gov NCT009596211](http://clinicaltrials.gov/NCT009596211)). Недавно проведенные исследования не показали, что назначение низкомолекулярного гепарина и аспирина в низкой дозе улучшает прогноз. Так же в настоящее время проводятся клинические испытания, оценивающие эффективность низкомолекулярного гепарина у пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием (Профилактика идиопатического привычного невынашивания с помощью эноксапарина [NCT00740545] и Эффективность терапии дальтепарином при привычном невынашивании беременности [NCT00400387]).

Вероятно, что генетические аномалии, не определяющиеся при стандартном карiotипировании, играют роль в ряде случаев спорадического и привычного невынашивания. Несколько моногенных заболеваний ассоциировано со спорадическим и привычным невынашиванием беременности. Среди генетических аномалий, ассоциированных с привычным невынашиванием, следует отметить асимметричную инактивацию X-хромосомы, патологии спермальной ДНК, ограниченный плацентарный мозаицизм и небольшие делеции или дубликации, определяемые с помощью серийного сравнительного гибридизационного анализа (см. рис. 1 в Приложении, доступном в полнотекстовой версии данной статьи на NEJM.org).

Множественная миома матки с интрастициальным и субмукозным расположением узлов также ассоциирована с повышением риска невынашивания беременности. Эффективность миомэктомии остается недоказанной, так как оценивается только по исходам беременности до и после оперативного вмешательства. При удалении миомы большого размера, как лапароскопически, так и лапаротомически, эффективность хирургического вмешательства неочевидна, но наличие рубца на матке

повышает риск осложнений при последующих беременностях (например, такого осложнения, как разрыв матки по рубцу).

Частота привычного невынашивания беременности может быть выше в популяции пациенток с синдромом поликистозных яичников. Тем не менее, риск потери последующей беременности у пациенток с привычным невынашиванием и СПКЯ не превышает таковой в группе пациенток с невынашиванием, но без клиники СПКЯ. Кроме того, риск невынашивания после стимуляции овуляции не превышает таковой в общей популяции женщин. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что супрессия лютеинизирующего гормона агонистами гонадотропин-рилизинг гормона пролонгированного действия у пациенток с СПКЯ, привычным невынашиванием и гиперсекрецией ЛГ не повышает шанс успешного завершения беременности. В ряде публикаций показано, что у пациенток с привычным невынашиванием даже при отсутствии СПКЯ чаще встречается инсулин-резистентность по сравнению с женщинами, имеющими тот же индекс массы, но без потерь беременности в анамнезе. Несмотря на недостаточность данных относительно эффективности назначения метформина у пациенток с привычным невынашиванием, было показано, что он не снижает риск потери беременности в группе женщин с синдромом поликистозных яичников.

Руководства

Американский колледж акушеров и гинекологов, Королевский колледж акушеров и гинекологов, Американская ассоциация репродуктивной медицины опубликовали руководства по обследованию и лечению пациенток с привычным невынашиванием беременности. Рекомендации, предложенные в настоящей статье, в целом, соответствуют этим руководствам (таблица 1).

Заключение и рекомендации

Пациенткам с привычным невынашиванием беременности, например такой, которая была описана в начале данной статьи, мы рекомендуем тщательно собирать анамнез (уделяя особое внимание семейному и личному анамнезу тромбозов, аутоиммунных

заболеваний, явным признакам сахарного диабета или заболеваний щитовидной железы), а также обследовать на наличие антител к фосфолипидам, пороков матки, и, по возможности, патологии карiotипа обоих партнеров. При последующих беременностях у пациенток с АтФЛ мы рекомендуем назначать гепарин в профилактических дозах и аспирин в низких дозах, хотя мы понимаем, что полученные недавно результаты исследований ставят под сомнение необходимость подобной терапии у пациенток без тромбозов в анамнезе. Учитывая отсутствие эффективности назначения антикоагулянтной терапии у пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием, мы не рекомендуем назначать ее в общей популяции женщин с привычной потерей беременности. Большинство экспертов склоняются к тому, что при планировании беременности стоит предпринять попытку хирургического лечения пороков развития матки, таких как внутриматочная перегородка или другая патология полости матки, посредством оперативной гистероскопии. Однако, экспериментальных исследований, подтверждающих данный подход, в настоящее время недостаточно. Некоторые специалисты рекомендуют проведение ЭКО с ПГД у пар, в которых один или оба партнера являются носителями сбалансированных транслокаций, однако, эта процедура дорогостоящая и не улучшает показатель живорождения по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью. Цитогенетическое исследование материала абортуса при прерывании беременности может иметь умеренную прогностическую ценность относительно исхода последующих беременностей, а также обеспечить необходимый эмоциональный настрой пациентки. Клиническая ценность цитогенетического исследования на данный момент неясна. Пару следует информировать, что для ряда широко используемых методов лечения привычного невынашивания нет достаточно четких доказательств их эффективности, и что разумным клиническим подходом является тщательное наблюдение, так как даже при отсутствии какого-либо лечения успешное завершение беременности наблюдается у двух пар из трех.

Литература

1. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:17-24.
2. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-11.
3. Branch DW, Heuser C. Recurrent miscarriage. In: Carrell DT, Peterson CM, eds. *Reproductive endocrinology and infertility: integrating modern clinical and laboratory practice*. New York: Springer, 2010:281-96.
4. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:193-207.
5. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):279.e1-279.e8.
6. Branch DW, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. In: Queenan JT, ed. *High-risk pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007:60-72.
7. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
8. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106:517-24.
9. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115:14-20.
10. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;115:5-13.
11. Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:237-40.
12. Laskin CA, Spitzer K, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
13. Warren JE, Simonsen SE, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):281.e1-281.e5.
14. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:Suppl:844S-866S.
15. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
16. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7.
17. Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:240-4.
18. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil Steril* 2006;85:700-5.
19. Engels H, Eggermann T, Caliebe A, et al. Genetic counseling in Robertsonian translocations der(13;14): frequencies of reproductive outcome and infertility in 101 pedigrees. *Am J Med Genet* 2008;146A:2611-6.
20. Keymolen K, Staessen C, Verpoest W, et al. A proposal for reproductive counseling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2009;24:2365-71.
21. The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee for the American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90: 5 Suppl:S136-S143.
22. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2: CD000112.
23. Report of the Obstetric Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13 April 2010. *Lupus* (in press).
24. Warren JE, Silver RM. Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:84-95.
25. Warren JE, Turok DK, Maxwell TM, Brothman AR, Silver RM. Array comparative genomic hybridization for genetic evaluation of fetal loss between 10 and 20 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1093-102.
26. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66.
27. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
28. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
29. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646-58.