**О.А. ПУСТОТИНА,** д.м.н., профессор, **А.Э. АХМЕДОВА,** Российский университет дружбы народов, Москва

# ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН

## С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

**На основании анализа существующих международных и отечественных рекомендаций представлен обобщенный алгоритм прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Даны рекомендации по выявлению и коррекции основных этиологических факторов невынашивания с целью профилактики повторных потерь беременности и других акушерских и перинатальных осложнений.**

***Ключевые слова:***
*прегравидарная подготовка*
*невынашивание беременности*
*прогестерон*

Невынашивание беременности является универсальным ответом материнского организма на воздействие любых неблагоприятных факторов.

*Невынашивание беременности* – это самопроизвольное прерывание беременности от зачатия до 37 нед., считая с первого дня последней менструации.

Оно подразделяется на ранние потери беременности (самопроизвольный (спорадический) привычный выкидыш) и преждевременные роды. В обновленных зарубежных рекомендациях *самопроизвольным выкидышем* называется самопроизвольное прерывание беременности до 20 нед. (включая анэмбриониию). *Привычный выкидыш* – это самопроизвольное прерывание беременности до 20 нед. два и более раза подряд [1–3]. Ранее принятые критерии, включающие не менее 3 выкидышей, пересмотрены вследствие сопоставимой частоты (около 30%) повторного выкидыша после 2 и 3 потерь беременности [4]. Российская ассоциация акушеров-гинекологов рекомендует считать привычным выкидышем 3 и более потерь беременности до 22 нед., но дополнительное обследование проводить уже после второго [5]. *Преждевременными называют роды,* наступившие в сроки беременности от 22 до 36 нед. 6 дней, начиная с первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле (МЦ).

*Основная цель прегравидарной подготовки,* которая необходима абсолютно всем женщинам репродуктивного возраста, – это планирование беременности в период наилучшей готовности к зачатию и вынашиванию беременности. Преконцепционная оценка факторов риска и их своевременная коррекция является основным условием предотвращения акушерских и перинатальных осложнений [7, 8].

*Основные этапы прегравидарной подготовки.* На первом этапе прегравидарной подготовки необходимо определить состояние здоровья будущих родителей с помощью сбора анамнеза, физикального обследования и лабораторного скрининга. На втором этапе проводятся профилактические мероприятия, включающие планирование беременности, коррекцию образа жизни, питания, веса, физической активности, отказ от вредных привычек, исключение стрессов и дотацию витаминов с микроэлементами (фолиевая кислота, йод, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) [7]. При этом эффективность рутинного применения *мультивитаминных комплексов* в снижении риска как ранних, так и поздних потерь беременности не доказана (относительный риск (ОР) 1,04, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,14) [9]. *Белково-энергетические пищевые добавки* также не рекомендованы до и во время беременности, потому что приводят к излишнему набору массы тела и повышению риска невынашивания. Доказано, что только сбалансированное питание и умеренные физические нагрузки обеспечивают благоприятное течение беременности и нормальное развитие плода [10].

***Невынашивание беременности является универсальным ответом материнского организма на воздействие любых неблагоприятных факторов***

У женщин с гинекологическими и соматическими заболеваниями проводятся дополнительные лечебно-профилактические мероприятия по предотвращению или минимизации их негативного влияния на планируемую беременность.

### I. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С РАННЕЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Самопроизвольным выкидышем заканчивается каждая четвертая желанная беременность. Частота привычного выкидыша составляет 0,6–2,3%. При этом фиксируют только клинически диагностированные беременности с помощью гистологического или ультразвукового исследо-

вания. Доклинические беременности, в т. ч. установленные с помощью теста на хорионический гонадотропин, учитывать не рекомендуется [1–3]. Объем диагностических и лечебно-профилактических мероприятий обусловлен характером предшествующих потерь беременности.

***У молодых здоровых женщин с одной ранней потерей беременности прегравидарная подготовка проводится в соответствии с общими рекомендациями***

**А. Прегравидарная подготовка женщин со спорадическим выкидышем в анамнезе.**

*У молодых здоровых женщин с одной ранней потерей беременности прегравидарная подготовка проводится в соответствии с общими рекомендациями.*

Данные рекомендации обусловлены этиологией раннего прерывания беременности и репродуктивным прогнозом. Большинство ранних спорадических потерь ассоциированы с хромосомными аномалиями плода и не являются признаком стойкого неблагополучия в организме матери. Прогноз последующей беременности после одного спорадического выкидыша у большинства (70–80%) молодых здоровых женщин благоприятный. Хотя у женщин старше 40 лет этот показатель снижается до 30% [6]. Причина половины самопроизвольных выкидышей остается неизвестной, но каждая последующая потеря ухудшает прогноз на 5–10% [2].

**Б. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.**

Как известно, привычный выкидыш полиэтиологичен. В структуре причин выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и тромбофилические факторы. Негативную роль играет курение, алкоголь, прием наркотический средств, низкий социально-экономический статус, недостаток массы тела, ожирение и стресс [2]. Прегравидарная подготовка проводится в целях исключения или минимизации их неблагоприятного воздействия на будущую беременность. К сожалению, вероятность рождения живого ребенка у женщин с привычным выкидышем даже после тщательного обследования и подготовки к беременности составляет не более 60% [11].

***Генетическое обследование***

Неснижающаяся частота пороков развития и хромосомных аномалий у плода в нашей стране свидетельствует как об отсутствии периконцепционных профилактических программ (в т. ч. дотации фолатов), так и недостаточном генетическом консультировании будущих родителей.

По данным международных исследований, частота *аномального кариотипа у супружеской пары* с привычным невынашиванием беременности составляет 3–5% в сравнении с 0,7% в общей популяции [13], и у 13% таких пар выявляются хромосомные аномалии у плода [14]. Хотя более часто (50%) они встречаются при спорадическом выкидыше и преимущественно у родителей с нормальным кариотипом. Нарушение деления и повреждение хромосом происходит на этапах оогенеза, сперматогенеза и/или эмбриогенеза и приводит к *анэуплоидии* у плода. Наиболее распространены среди них трисомии (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвартса) и моносомии (синдром Шерешевского – Тернера) [15–17].

Международные эксперты рекомендуют проводить кариотипирование остатков плодного яйца всем женщинам начиная со второго самопроизвольного выкидыша и при положительном тесте обследовать кариотип родителей [1–3]. По нашему мнению, данные методы должны заменить существующий в нашей стране рутинный гистологический скрининг, который подтверждает только факт потери беременности и не содержит прогностической значимости.

*Для предупреждения ранних потерь беременности, обусловленных хромосомными аномалиями и пороками развития у плода, необходима прегравидарная подготовка будущих родителей, которая включает изменение образа жизни, коррекцию питания, исключение профессиональных вредностей, вредных привычек и преконцепционный курс фолиевой кислоты.*

***Коррекция анатомических нарушений женских репродуктивных органов***

Анатомические нарушения женских репродуктивных органов вызывают 10–15% случаев невынашивания беременности [18]. Доказано, что хирургические вмешательства по поводу перегородки в матке, внутриматочных синехий, полипов и миом, деформирующих полость матки, значительно улучшают прогноз последующей беременности [19].

***Для предупреждения ранних потерь беременности, обусловленных хромосомными аномалиями и пороками развития у плода, необходима прегравидарная подготовка будущих родителей, которая включает изменение образа жизни, коррекцию питания, исключение профессиональных вредностей, вредных привычек и преконцепционный курс фолиевой кислоты***

***Исключение иммунных факторов невынашивания***

Всем женщинам с привычным невынашиванием проводится лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома.

При обнаружении сывороточных антител к фосфолипидам: волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и β2-гликопротеину (дважды с перерывом 12 нед.) – назначается комбинация низкомолекулярного гепарина с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что наполовину уменьшает риск повторной потери беременности [20]. Дополнительный прием *преднизолона* не улучшает прогноз беременности, повышая при этом риск гестационной гипертензии и сахарного диабета (СД) [21].

Эффективность *иммуномодулирующей терапии* (внутривенный иммуноглобулин, гранулоцит-стимулирующий

фактор, иммунизация лейкоцитами мужа и др.) до и во время беременности, несмотря на обнадеживающие результаты ряда исследований, пока является не доказанной [22]. В то же время внутривенная иммуноглобулинотерапия в прегравидарном периоде может улучшить прогноз у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе [23]. Целесообразность более широкого иммунологического обследования, включающего HLA-типирование, антиспермальные антитела, цитокиновый профиль, не доказана [1].

***Прямой связи инфекционно-воспалительных заболеваний с привычным невынашиванием не выявлено, поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток не рекомендуется***

***Наследственные тромбофилии***

Наследственные тромбофилии (мутация Лейдена, гена протромбина, дефицит антитромбина III, полиморфизм генов протеина С и S), по данным многочисленных международных исследований, не увеличивают риск венозной тромбоэмболии при беременности и не повышают риск акушерских осложнений, за исключением женщин с тромбофилическими осложнениями и/или у ее ближайших родственников [24–26]. При отсутствии тромбозов в анамнезе, в т. ч. у ближайших родственников, генетический скрининг не проводится [27, 28].

Полиморфизм генов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) не ассоциирован с риском тромбозов как у беременных, так и небеременных и в настоящее время исключен из группы наследственных тромбофилий [28, 29]. Риск тромбофилических и акушерских осложнений повышается только при выявлении гипергомоцистеинемии, возникающей в результате нарушения метаболизма фолатов у женщин с полиморфизмом генов фолатного цикла.

Результаты масштабного анализа (Hordaland Homocysteine Study) 14 415 беременностей у 5 883 женщин показали достоверное увеличение частоты преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела при сывороточной концентрации гомоцистеина > 9 мкмоль/л, причем в прямой корреляции со степенью его повышения [30]. Терапия гипергомоцистеинемии основана на восполнении недостатка фолатов в организме. Наиболее эффективно это происходит при совместном назначении фолиевой кислоты с витаминами $B_6$ и $B_{12}$, регулирующих работу ферментов фолатного цикла [31]. Целесообразность прегравидарного скрининга гипергомоцистеинемии обсуждается, т. к. фолиевая кислота (основной способ снижения уровня гомоцистеина) рекомендована всем женщинам, планирующим беременность.

***Инфекционные факторы***

Роль инфекционных факторов при спорадическом выкидыше [32] и преждевременных родах абсолютно доказана [33]. В то же время прямой связи инфекционно-воспалительных заболеваний с привычным невынашиванием не выявлено, поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток не рекомендуется [1]. Проводится стандартный лабораторный скрининг инфекций, передаваемых половым путем, с помощью молекулярно-биологического исследования отделяемого женских половых органов и определение сывороточных антител к бледной трепонеме, вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С, краснухе и токсоплазме.

Особенно важным перед планированием беременности является коррекция вагинального микробиоценоза. По данным проф. Б.Л. Гуртового [34], у женщин с бактериальным вагинозом в 3–4 раза чаще встречаются преждевременные роды, в 5–7 раз – послеродовой эндометрит, а также повышен риск спорадического выкидыша и внутриутробного инфицирования [33].

***Эндокринные факторы***

*Своевременное выявление и коррекция заболеваний эндокринных органов – один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения.*

*Гиперпролактинемия.* Высокие концентрации (>550 мЕд/л (25 нг/мл) пролактина ингибируют секрецию прогестерона, приводя к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), нарушению фолликулогенеза и бесплодию. В случаях оплодотворения гиперпролактинемия нарушает развитие эмбриона, его имплантацию и дальнейшее развитие беременности. Назначение агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин) в преконцепционный период существенно снижает риск невынашивания беременности, при этом не влияет на формирование органов и систем у плода [35–37].

***Своевременное выявление и коррекция заболеваний эндокринных органов – один из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения***

*Заболевания щитовидной железы.* Скрининговым методом определения функции щитовидной железы является сывороточный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) натощак, который при планировании беременности у женщин с привычным невынашиванием должен находиться в пределах 0,1–2,5 мЕд/л. Повышение уровня ТТГ, свидетельствующее о гипофункции щитовидной железы, повышает риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и нейрокогнитивных расстройств у новорожденного. При обнаружении антитиреоидных антител, которые самостоятельно могут блокировать овуляцию, приводить к бесплодию и ухудшать прогноз уже наступившей беременности, заместительную терапию левотироксином необходимо начинать уже при уровне ТТГ > 2 мЕд/л. Данная тактика снижает аутоиммунную реактивность беременной, риск невынашивания и внутриутробного повреждения щитовидной железы у плода. Гиперфункция щитовидной железы также увеличивает риск акушерских и перинатальных осложнений. При концентрации ТТГ < 0,1 мЕд/л в сочетании с высоким

уровнем свободного тироксина ($T_4$) в крови своевременно назначенное лечение улучшает течение и исход будущей беременности [38, 39].

## НЛФ – центральное звено патогенеза привычного невынашивания беременности

*Сахарный диабет.* Компенсированный СД практически не влияет на прогноз беременности, тогда как декомпенсированный значительно повышает риск самопроизвольного аборта, преждевременных родов и макросомии у плода. Кроме того, в сочетании с другими факторами риска, характерными для больных СД (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, гипотиреоз) еще более ухудшается прогноз вынашивания беременности и рождения здорового ребенка. Для снижения риска акушерских и перинатальных осложнений детальное обследование женщины и подбор адекватных методов стабилизации уровня гликемии необходимо проводить в прегравидарном периоде совместно с врачами смежных специальностей [40–42].

*Синдром поликистозных яичников.* У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) около 40% беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем и не менее часто встречается ановуляторное бесплодие. Нарушение репродукции при СПКЯ обусловлено взаимодействием множества факторов: гиперандрогенией, ожирением, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня лютеинизирующего гормона и недостаточностью рецепторов в эндометрии [43–46]. Основа прегравидарной подготовки при СПКЯ – восстановление двухфазного МЦ. С этой целью назначают заместительную гормональную терапию, в т. ч. гормональные контрацептивы (для получения ребаунд-эффекта), гестагены во вторую фазу цикла, индукцию овуляции или используют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). При инсулинорезистентности показана коррекция питания, физических нагрузок, прием метформина [45, 46]. У женщин с СПКЯ в два раза чаще, чем в популяции, регистрируются нарушения фолатного цикла и гипергомоцистеинемия, что обосновывает назначение фолиевой кислоты [47, 48]. В последние годы появились обнадеживающие результаты сочетанного применения фолиевой кислоты с мио-инозитолом (витамином В8) в прогнозе наступления беременности [49].

*Эндометриоз,* одна из распространенных причин бесплодия, значительно реже ассоциируется с невынашиванием беременности. При эндометриозе могут повреждаться все звенья репродукции: оогенез, сперматогенез, эмбриогенез и рецепторная активность эндометрия [50]. Рекомендации по прегравидарной подготовке зависят от распространенности патологического процесса и выраженности клинических проявлений. Они включают медикаментозное и – по показаниям – хирургическое лечение. При этом следует избегать методов полного гормонального подавления яичников (за исключением процедур ВРТ). Во многих случаях отказ от выжидательной тактики и использование гонадотропинов для стимуляции овуляции значительно улучшают прогноз беременности [51].

*Недостаточность лютеиновой фазы*

Нарушение образования или функции желтого тела, сопровождаемое снижением выработки прогестерона и формированием неполноценного эндометрия, называется *недостаточностью лютеиновой фазы.*

Циклическая секреция эстрогенов и прогестерона является основой морфологических и физиологических изменений эндометрия, создающих условия для имплантации эмбриона и развития беременности. Вслед за пиковой секрецией эстрогенов в первую фазу МЦ, способствующей пролиферации клеток эндометрия и стимуляции фолликулогенеза, во вторую фазу цикла происходит активация синтеза прогестерона желтым телом яичника, который приводит к секреторной трансформации и децидуализации эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Регулирует развитие желтого тела преовуляторная секреция эстрогенов, недостаток которых нарушает фолликулогенез, созревание ооцитов, пролиферацию эндометрия и снижает качество желтого тела [52–54].

Причины НЛФ у женщин репродуктивного возраста многообразны. НЛФ ассоциируется с недостаточным питанием, ожирением, чрезмерной физической нагрузкой, стрессом, возрастом, СПКЯ, эндометриозом, дисфункцией коры надпочечников, заболеваниями щитовидной железы, гиперпролактинемией, СД, использованием ВРТ, а также возникает в послеродовом периоде. Отмечается неблагоприятное воздействие на органы репродуктивной системы ряда лекарственных средств, радиации, алкоголя, курения, употребления наркотиков. Кроме того, НЛФ может иметь идиопатический характер [54, 55 ].

## Универсальной рекомендацией при НЛФ является идентификация и коррекция всех возможных неблагоприятных факторов и восполнение недостаточности прогестерона во вторую фазу МЦ

***НЛФ – центральное звено патогенеза привычного невынашивания беременности***

В то же время общепризнанных методов диагностики НЛФ не существует. Проводить рутинную биопсию эндометрия с оценкой морфологических изменений не рекомендуется вследствие технических трудностей (диагноз устанавливается только после биопсии эндометрия в двух МЦ) и большой вариабельности получаемых результатов [55]. Исследование сывороточного уровня прогестерона малоинформативно как в диагностике НЛФ, так и для оценки прогноза беременности. Вследствие импульсной секреции его концентрация в крови может варьировать в десятки раз. Кроме того, существует недостаточная корреляция между уровнем прогестерона в системном кровотоке и эндометрии. Низкий сывороточный уровень прогестерона при беременности может быть не только

маркером угрозы ее прерывания, но и следствием патологии плода, в т. ч. анэмбрионии [1, 2, 54].

*Универсальной рекомендацией при НЛФ является идентификация и коррекция всех возможных неблагоприятных факторов и восполнение недостаточности прогестерона во вторую фазу МЦ.*

***Прогестерон*** играет первостепенную роль в развитии беременности. Он обеспечивает рост, развитие и васкуляризацию матки, обладает токолитическим действием, поддерживая матку в расслабленном состоянии на протяжении всего периода беременности за счет снижения чувствительности миометрия к окситоцину, блокирования адренергических рецепторов и подавления синтеза простагландинов [52, 57]. Кроме того, прогестерон стимулирует лимфоциты к синтезу прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF). PIBF обеспечивает иммунную толерантность к беременности за счет подавления активности цитотоксических NK-клеток и поддержания цитокинового баланса. Снижение уровня прогестерона снижает выработку PIBF и стимулирует иммунный ответ со стороны матери. В результате увеличивается количество провоспалительных цитокинов, активизируются клеточные фосфолипазы и каскад реакций синтеза простагландинов, являющихся триггерами созревания шейки матки и прерывания беременности [58].

***Наиболее значима прогестероновая поддержка в период прегравидарной подготовки. Полноценная секреторная трансформация эндометрия и инвазия трофобласта с последующим формированием адекватно функционирующей плаценты является основным предиктором благоприятного течения и исхода беременности***

Недостаток прогестерона приводит к неонатальным осложнениям, в первую очередь обусловленым недоношенностью. Он отражается на внутриутробном развитии ребенка: нарушается синтез фетальных стероидов – эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов [59], снижается нейропротективный эффект, что может сказаться на половой дифференцировке мозга у плода [60], повышается риск аутизма [61] и аллергических заболеваний у новорожденного [62].

Несмотря на то что патогенетические эффекты прогестерона хорошо изучены и определена его роль как *«главного гормона беременности»*, потребовалось около 20 лет для доказательства клинической эффективности его синтетических аналогов в улучшении репродуктивного здоровья. Все синтетические прогестагены производятся из натурального сырья – сои или ямса, но отличаются по химической структуре. Сегодня рекомендованы к использованию во время беременности только 2 из них – *микронизированный прогестерон* и *дидрогестерон*.

*Микронизированный прогестерон* по химической структуре и свойствам идентичен эндогенному прогестерону. В организме он превращается в функционально выраженные активные метаболиты, обусловливающие, кроме гестагенного, анксиолитическое, токолитическое, антиальдостероновое и антиандрогенное действие [63]. Кроме того, метаболит прогестерона 5α-прегненолон обеспечивает нейропротективное действие и половую дифференцировку мозга в период внутриутробного развития ребенка [64].

При пероральном приеме всасываемость микронизированного прогестерона значительно снижается, а увеличение дозировки может вызывать побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота и сонливость [1]. Наиболее эффективно периконцепционное *вагинальное* применение микронизированного прогестерона. В результате быстрой абсорбции прогестерона слизистой оболочкой влагалища и шейки матки уже через 1 ч после введения создается максимальная концентрация в тканях репродуктивных органов, значительно превышающая таковую в сыворотке крови, что вызывает преимущественно локальные эффекты в эндо- и миометрии как на прегравидарном этапе, так и во время беременности [65, 66]. Следует отметить, что кровотечение из половых путей, так же как и воспалительная реакция слизистой влагалища и шейки матки, не нарушает всасывание микронизированного прогестерона и не является противопоказаниями для его применения.

*Дидрогестерон* является ретропрогестероном, который структурно и фармакологически близок эндогенному гормону. Его получают путем ультрафиолетовой обработки прогестерона, что в 2 раза повышает его биодоступность. После перорального приема дидрогестерон метаболизируется в печени и превращается в единственный активный метаболит 20-дигидродидрогестерон. Он высокоселективен к прогестероновым рецепторам, поэтому не обладает андрогенными, эстрогенными и глюкокортикоидными свойствами [63]. В то же время, несмотря на высокую биодоступность, влияние дидрогестерона на секреторную трансформацию эндометрия при подготовке к беременности уступает вагинальному микронизированному прогестерону. Вагинальный прогестерон обеспечивает адекватную секреторную трансформацию эндометрия в 83% случаев, тогда как дидрогестерон – всего в 17% [66]. Недостаточно подготовленный эндометрий снижает вероятность имплантации и сохранения беременности. Поэтому препаратом выбора при подготовке к беременности считается микронизированный прогестерон. Большинство практикующих врачей в клиниках, осуществляющих экстракорпоральное оплодотворение (408 центров в 82 странах), при использовании ВРТ подавляющему большинству (77%) своих пациенток назначают именно вагинальную форму прогестерона [67].

*Другие синтетические прогестагены* (левоноргестрел, дезогестрел, дроспиренон и др.), входящие в состав гормональных контрацептивов и заместительной менопаузальной терапии, при беременности не применяются [63]. Широко используемые ранее внутримышечные инъекции масляного раствора *17-оксипрогестерона капроата (17-ОПК)* также не рекомендуются беременным.

Проведенные в последние годы исследования показали неэффективность 17-ОПК как в профилактике, так и лечении угрозы прерывания беременности [68–70]. Более того, с ним ассоциируют увеличение частоты самопроизвольных выкидышей, сверхранних преждевременных родов, перинатальной смертности и гестационного диабета [70, 71].

***Рутинный прием прогестерона во вторую фазу МЦ до наступления беременности и на протяжении первых 8–10 нед. после зачатия рекомендуется всем женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе***

*Длительность применения прогестерона*

*Рутинный прием прогестерона во вторую фазу МЦ до наступления беременности и на протяжении первых 8–10 нед. после зачатия рекомендуется всем женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе* [1, 2].

Количество МЦ с прогестероновой поддержкой лютеиновой фазы не ограничено и определяется индивидуально. После наступления беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуется продолжать прием прогестерона не менее 8–10 нед. [1, 2]. Систематический обзор 14 исследований с участием 2 158 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе показал достоверное снижение риска повторной потери беременности после периконцепционного применения прогестерона при отсутствии различий в частоте побочных явлений со стороны матери и плода в сравнении с плацебо или отсутствием лечения [72]. Метаанализ A. Coomarasamy et al. [73], объединивший 225 беременных с привычным невынашиванием в анамнезе, также продемонстрировал высокую эффективность (ОР 0,46; 95% ДИ 0,23–0,93) в снижении частоты повторного выкидыша профилактического применения прогестерона в I триместре.

В то же время опубликованные в 2015 г. результаты обследования 1 568 беременных с тремя и более выкидышами в анамнезе показали неэффективность *профилактической* прогестероновой поддержки, начатой после клинической диагностики беременности, которая, как правило, происходит между 3 и 6 нед. после зачатия. Отсутствие прегравидарного этапа в прогестероновой профилактике не снижает частоту повторного выкидыша в сравнении с плацебо [74]. Из полученных данных можно заключить, что наиболее значима прогестероновая поддержка в период прегравидарной подготовки. Полноценная секреторная трансформация эндометрия, обеспечиваемая применением вагинального прогестерона, и инвазия трофобласта с последующим формированием адекватно функционирующей плаценты является основным предиктором благоприятного течения и исхода беременности. Без прегравидарной подготовки рутинное *профилактическое* применение прогестерона на ранних сроках беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе не снижает акушерские потери.

В противоположность этим данным *терапевтическое* использование прогестерона при угрозе прерывания в ранние сроки беременности значительно улучшает ее прогноз, о чем свидетельствует целый ряд опубликованных в последние годы метаанализов и кокрейновских обзоров [75–77].

## II. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В АНАМНЕЗЕ

Значимость проблемы преждевременных родов определяется не только потерей желанной беременности, но и неблагоприятными перинатальными исходами. При частоте преждевременных родов около 10% от общего числа родов с ними ассоциировано ¾ перинатальных смертей и большинство случаев неонатальных заболеваний, которые впоследствии приводят к серьезным физическим, психологическим и экономическим затратам [78].

Отмечается выраженная зависимость между преждевременными родами в анамнезе и преждевременными родами при последующей беременности. Оцениваемый риск составляет 22,5%, что в 2,5 раза выше в сравнении с отсутствием преждевременных родов в анамнезе [79]. Поэтому основная цель прегравидарной подготовки – это профилактика *повторных* преждевременных родов. Наряду с общими изложенными выше рекомендациями, наиболее важными в этом отношении считаются:

1. Предупреждение беременности после 35 лет, которая ассоциирована с высокой частотой перинатальных и акушерских осложнений, в т. ч. увеличением риска материнской смертности, пороков развития и хромосомных аномалий у плода [80].

2. Соблюдение интергенетического интервала (периода между зачатием и предыдущими родами) не менее 18 мес. По данным популяционных и рандомизированных исследований, короткий промежуток (<18 мес.) между беременностями значительно повышает риск преждевременных родов, низкого веса при рождении, материнской и неонатальной заболеваемости, врожденных аномалий у плода и перинатальной смертности [17, 81–83].

Анализ результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований показывает, что для профилактики повторных преждевременных родов неэффективны: усиленный антенатальный уход, госпитализация, постельный режим, применение мультивитаминных комплексов и белково-энергетических добавок [84, 85].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы невынашивания беременности определяется ее полиэтиологичностью и вследствие этого отсутствием универсальных алгоритмов по предотвращению повторных неблагоприятных исходов. Как показывает анализ многочисленных международных исследований, безальтернативный путь снижения акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин – прегравидарная подготовка. Только преконцепционное выявление и коррекция всех возможных фак-

торов риска (образа жизни, питания, вредных привычек, соматических и гинекологических заболеваний) с обязательной дотацией фолиевой кислоты обеспечивают наступление беременности в период максимального здоровья и значительно улучшают ее прогноз. У женщин с привычным невынашиванием и/или преждевременными родами в анамнезе дополнительная прогестероновая поддержка прегравидарного этапа и первых 10 нед. беременности достоверно снижает риск повторных потерь беременности.

**ЛИТЕРАТУРА**


1. Berghella V. Early pregnancy loss: in book Obstetric Evidence Based Guidelines. Second Edition. New York: CRC Press, 2012: 142-149.
2. Howard JA. Carp. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. Second edition. New York: CRC Press; 2015: 1-16.
3. American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1103-11.
4. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 2010, 93: 1234-43.
5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 62-104.
6. Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A et al. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med*, 2011: 29: 463-9.
7. Berghella V. Preconception care: in book Obstetric Evidence Based Guidelines. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012: 1-11.
8. Jack BW, Culpepper L, Babcock J et al. Addressing preconception risks identified at the time of a negative pregnancy test: a randomized trial. *J Fam Pract*, 1998, 47: 33-38.
9. Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 1: CD004073.
10. Ota E, Hori H, Mori R et al. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6: CD000032.
11. Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? *Obstet Gynecol*, 2012, 119: 37-43.
12. Boué A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural arrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn*., 1984, 4: 45-67.
13. Grati FR, Barlocco A, Grimi B et al. Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A: 1434-42.
14. Carp HJA, Feldman B, Oelsner G et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril,* 2004, 81: 1296-301.
15. Werner M, Reh A, Grifo J et al. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29: 817-20.
16. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 2012, 27: 2297-303.
17. Chen I, Jhangri GS, Chandra S Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(6): 564.e18.
18. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 2011, 29: 514-21.
19. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study. *Fertil Steril*, 2013, 99: 1916-22.
20. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol,* 2010, 115: 1256-62.
21. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*, 1997, 337: 148-53.
22. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *The Cochrane Database of Systemic Reviews,* 2006: CD000112.
23. Hutton B, Sharma R, Fergusson D et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: A systematic review. *BJOG*, 2007, 114: 134-42.
24. Silver R, Zhao Y, Spong Y et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 14-20.
25. Said JM, Higgins J, Moses E et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 5-13.
26. Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort. *PLoS ONE*, 2014, 9(5): e96495.
27. Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2011, 118: 730-40.
28. Airoldi JA. Inherited thrombophilia: in book Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012: 207-2014.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice bulletin No. 113. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 212-222.
30. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 962-968.
31. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876-82.
32. Penta M, Lukic A, Conte MP et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *New Microbiol*, 2003, 26: 329-37.
33. Bothuyne-Queste E et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2012, 41(3): 262-270.
34. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2004. 176 с.
35. Colao A et al., Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clinical Endocrinology*, 2008, 68: 66-71.
36. Melmed F et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*, 2013.
37. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ). Гиперпролактинемия, 2013.
38. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol,* 2007, 66: 309-21.
39. Soldin OP, Chung SH, Colie C. The Use of TSH in Determining Thyroid Disease: How Does It Impact the Practice of Medicine in Pregnancy? *J Thyroid Re,* 2013: 148-157.
40. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 104: S20-4.
41. Ramin N, Thieme R, Fischer S et al. Maternal diabetes impairs gastrulation and insulin and IGF-I receptor expression in rabbit blastocysts. *Endocrinology*, 2010, 151: 4158-67.
42. Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E et al. Maternal factors predictive of first–trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn*, 2013, 123: 21-8.
43. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes,* 2012, 5: 133.
44. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2. *Endocr. Pract.,* 2015, 21(12): 1415-1426.
45. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав России, 2015. 22 с.
46. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3-5, 2012. 2012. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2012. 14 p.
47. Qi Q et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome. *Chin. J. Med. Genet*., 2015, 32(3): 400-404.
48. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: Role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One*, 2013, 8: e64446.
49. Kamenov Z. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(2): 131-5
50. Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2011, 96: 522-529.
51. Johnson NP, Hummelshoj L for the World Endometriosis Society Montpellier. Consortium Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*, 2013, 28(6): 1552-1568.
52. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 357: 108-18.
53. Bergquist A, Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: Comparison of different cycle phases and ages. *Hum Reprod*, 1993, 8: 2211-7.


Полный список литературы
вы можете запросить в редакции.