

## Обзор литературы

УДК 618.39

### ФАКТОРЫ РИСКА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Н. В. Батрак\*<sup>1</sup>,****А. И. Малышкина<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук**<sup>1</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

#### РЕЗЮМЕ

В обзоре описаны факторы, приводящие к привычной потере беременности (генетические, эндокринные, иммунные, инфекционные и др.), обсуждаются механизмы их влияния, а также различные психологические и психиатрические последствия рецидивирующих спонтанных аборт, которые негативно влияют на течение последующей беременности и родов. Рациональный учет данных факторов определяет направленность профилактических мероприятий, в том числе прегравидарную подготовку у женщин группы риска.

**Ключевые слова:** факторы риска, привычное невынашивание беременности, стресс, инфекции, иммунные нарушения, генетические факторы.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): [batrkn@inbox.ru](mailto:batrkn@inbox.ru)

Одной из наиболее важных проблем современной медицины, отрицательное воздействующей на репродуктивное здоровье женщины и обуславливающей высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности, является невынашивание беременности [6], частота которого не имеет тенденции к снижению и составляет 10–25% от всех беременностей. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении данной патологии, частота самопроизвольных выкидышей остается стабильной и достаточно высокой. По мере увеличения числа спонтанных выкидышей резко возрастает риск прерывания последующих беременностей. При этом риск последующего самопроизвольного выкидыша в том же гестационном сроке достигает 18,6–49,2% [34]. Привычный выкидыш определяется ВОЗ как три и более ранние потери беременности на сроке до 20 недель с массой плода менее 500 г. Это состояние представляет собой своеобразный индикатор нездоровья женщины и ее репродуктивной системы в частности, так как указывает на наличие в организме матери факторов, неуклонно приводящих к отторжению и гибели плода [6]. В последние годы в зависимости от акушерского анамнеза выделяют две формы привычного невынашивания: первичное, при котором все беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами, и вторичное,

при котором в анамнезе наряду с выкидышами были медицинские аборты, роды, внематочная беременность. У женщин, не имеющих живых детей, т. е. страдающих первичным привычным невынашиванием, вероятность выкидыша выше и составляет 40–45% после третьего самопроизвольного прерывания [1, 43].

Привычные потери беременности представляют собой актуальную проблему современного акушерства, так как являются полиэтиологическим состоянием, объединяющим различные нарушения как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом. Этиология невынашивания беременности разнообразна и зависит от многих факторов. Одни из них приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Среди основных причин самопроизвольного прерывания беременности выделяют генетические факторы (хромосомные аномалии [1, 21, 22]), инфекции, передаваемые половым путем [16] (в основном хронические персистирующие инфекции, протекающие на фоне иммунодефицитного состояния пациентки), врожденную и приобретенную патологию матки (внутриматочные перегородки, синехии, полипы эндометрия, подслизистая миома матки, седловидная, двурогая матка [33, 36, 37]), эндокринные факторы (гиперандро-

гения различного генеза, неполноценная лютеиновая фаза, заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников [15]), иммунные нарушения [9, 18, 26]. В последнее время гипотетическими причинами прерывания беременности названы гипергомоцистеинемия [15], гиперпролактинемия [23], инсулинорезистентность [15, 24], ожирение [13, 25], неудовлетворительные показатели спермограммы [41]. Однако в 50% случаев этиология остается неустановленной [10].

Для успешного развития беременности необходимым является: морфологическая, структурная и функциональная состоятельность органов-мишеней, обеспеченность организма половыми стероидами, синхронность развития эндометрия и продукта зачатия, отсутствие гемореологических и иммунологических конфликтов. Любые факторы, нарушающие это равновесие, могут приводить к невынашиванию беременности.

В настоящее время превалирует точка зрения, согласно которой симптомокомплекс привычных ранних потерь плода в большинстве случаев вызван не одной причиной, а сочетанием различных факторов, при которых происходит срыв компенсаторных механизмов, обеспечивающих защиту плода от отторжения материнским организмом [6].

Прерывание беременности и последующее выскабливание стенок полости матки являются причинами воспалительных заболеваний гениталий, спаечного процесса, патологии матки и маточных труб, гормональных нарушений и бесплодия. У женщин с привычным невынашиванием беременности выявлена высокая частота хронического эндометрита, антибактериальное лечение которого коррелирует с улучшением репродуктивных исходов [17, 18]. Следует отметить, что у большинства пациенток обследование и лечение приходится осуществлять во время беременности, зачастую на поздних сроках, что не всегда позволяет своевременно выявить и устранить имеющиеся нарушения, несмотря на доказанную высокую эффективность прегравидарной терапии. Результаты фундаментальных исследований показали, что формирование внутриутробных нарушений начинается на ранних сроках гестации, когда нездоровье женщины, состояние эндометрия обуславливают неполноценное развитие эмбриона, плода и внезародышевых структур. Одним из основных факторов, приводящих к самопроизвольному аборту, является дисбаланс фетоплацентарного комплекса [4, 6]. Высокий уровень перинатальной и детской заболеваемости при угрозе прерывания определяется высокой частотой плацентарной недостаточности, которая развивается в 47,1–84,8% наблюдений у данного контингента беременных. Угроза преры-

вания беременности, являясь как причиной, так и следствием возникновения плацентарной недостаточности, ведет к развитию хронической гипоксии плода, синдрома задержки развития плода, к рождению ребенка с низкой массой тела [7, 8, 40].

В последние годы много внимания уделяется изучению отдаленных последствий привычного невынашивания в анамнезе. Выявлено, что для женщин с потерями в анамнезе характерно не только осложненное течение последующей беременности (преждевременные роды, развитие гестационного диабета, синдром задержки развития плода, отслойка плаценты, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, низкая оценка по шкале Апгар [7, 8]) и послеродового периода, связанное с высоким риском артериальных и венозных тромбозов [20], но и развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия в более позднем возрасте [26], заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, гастрит, жировая дистрофия печени), атопического дерматита [38], двусторонней нейросенсорной тугоухости [44].

В условиях демографического кризиса в России становится крайне актуальным создание оптимальных условий для сохранения здоровья женщины, а также решения вопросов рациональной тактики ведения беременности и родов [6, 10, 11, 18]. Одним из направлений является выделение среди беременных групп риска и их мониторинг. Это позволит использовать все возможные профилактические и лечебные мероприятия, обеспечить междисциплинарный подход [4, 6, 10, 11, 18].

Факторами риска самопроизвольного выкидыша являются возраст матери и отца старше 35 лет [22], алиментарные факторы [2, 3, 19, 45], социально-бытовые факторы [12, 27, 46], воздействие табачного дыма, стресс [29, 30]. Выявлено, что низкий уровень образования, курение, прием алкогольных напитков, высокий паритет, неблагоприятные профессиональные факторы, низкий социально-экономический статус повышают риск невынашивания беременности [5, 14, 27, 28, 41, 42, 46]. Условия труда оказывают определенное влияние на течение беременности. Установлена прямая зависимость преждевременного прерывания беременности от профессии матери, характера труда, от наличия профессиональных вредностей, даже при условии облегченного труда в период гестации. Невынашивание беременности чаще встречается у женщин, занятых физическим трудом, сочетающих труд с учебой [5]. Исследования последних лет показали связь привычной потери беременности с избыточной массой тела [13, 25]. Фактором риска рецидиви-

рующих спонтанных аборт является семейный анамнез: спонтанный аборт среди пар, в семейном анамнезе которых происходили самопроизвольные выкидыши, наблюдался в 2–3 раза чаще по сравнению с общей популяцией [28]. Эндометриоз, хронические заболевания органов репродуктивной системы и мочевыводящих путей также могут быть причиной данной патологии [17].

Врожденные и приобретенные аномалии матки в виде седловидной и двурогой матки, миомы матки, полипа эндометрия, внутриматочных синехий, перегородок, диагностированных при помощи гистероскопии, являются фактором риска привычного невынашивания беременности [33, 36, 37].

Алиментарные факторы также влияют на риск привычного невынашивания. Хотя большая часть беременных питается регулярно, принимает горячую пищу, немалая доля не придерживается принципов рационального питания [2], что приводит к увеличению частоты осложнений беременности (преэклампсия, невынашивание, анемия), задержке внутриутробного развития плода и патологии новорожденного. При анемии риск невынашивания беременности составляет 65,6% [8]. Недостаток микронутриентов в результате недостаточного потребления мяса, рыбы, фруктов и овощей может быть фактором риска перинатальной смертности [39]. Доказано, что умеренное потребление рыбы при беременности связано с более низким риском преждевременных родов. Недостаточное употребление молочных продуктов, мяса, яиц, особенно в I триместре, может стать причиной преэклампсии, острого жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени, врожденных дефектов развития [45], дефектов нервной трубки [35].

Все это обуславливает необходимость пристального внимания к данной проблеме специалистов различного профиля и необходимость проведения масштабной научно-просветительской работы среди беременных начиная с ранних сроков [10, 11].

Невынашивание беременности, оказывая влияние на уровень рождаемости, перинатальной и ранней детской смертности, имеет также и психосоциальный аспект, так как несостоявшаяся беременность, рождение недоношенного ребенка, его болезнь или смерть становятся тяжелой психической травмой, нередко приводящей к отказу от последующей беременности.

У пациентов с рецидивирующими спонтанными абортами развиваются различные психологические и психиатрические последствия в виде тревоги, депрессии, посттравматического стрессово-

го расстройства [29], которые негативно влияют на течение последующей беременности и родов. В свою очередь, стресс является фактором риска рецидивирующих потерь беременности [11], поскольку приводит к ингибированию выработки прогестерона, к возникновению дефекта иммунной толерантности у матери и вследствие этого к отторжению плода [30]. После проведения психотерапии уровень тревоги и депрессии в группе женщин с привычным невынашиванием беременности снижается [29].

При анкетировании супружеских пар с привычным невынашиванием беременности выявлено развитие соматических заболеваний, отказ от последующей беременности, ухудшение семейных отношений [37], что явилось следствием психологического стресса. Таким образом, медико-психологическую реабилитацию супругов нужно проводить с целью повышения адаптации в браке и подготовки к новой беременности [41]. Выявлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе определялись низкое качество физического и психического здоровья, повышенный уровень тревожности [27]. Согласно данным других исследований, женщины имели более высокий уровень тревоги, депрессии, индивидуального и социального стресса по сравнению с мужчинами. Установлено, что у женщин с одним выкидышем в анамнезе последующая беременность протекала на фоне эмоциональной устойчивости, психологической стабильности и уверенности женщины в благоприятном исходе беременности, тогда как женщины с привычным невынашиванием в анамнезе не могли точно оценить свое эмоциональное состояние, были не уверены в благоприятном исходе развивающейся беременности, чаще страдали депрессивными расстройствами [31]. Выявлено, что уровень депрессии у женщин с прервавшейся беременностью был сопоставим с таковым у пациенток с внематочной беременностью [32]. Однако у женщин с вторичным привычным невынашиванием уровень депрессии значительно возрастал с увеличением количества выкидышей.

Таким образом, факторами риска привычного невынашивания беременности являются социально-бытовые, материальные, профессиональные особенности образа жизни женщин. Рациональный учет данных факторов определяет направленность профилактических мероприятий, в том числе прегравидарную подготовку у женщин группы риска с целью снижения объема медикаментозного лечения во время беременности и профилактики перинатальной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова, О. Н. Генетика невынашивания беременности / О. Н. Беспалова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1. – С. 81–95.
2. Гмошинская, М. В. Изучение пищевого поведения беременных женщин в Москве / М. В. Гмошинская, И. Я. Конь // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 3. – С. 115–118.
3. Гуркина, Е. Ю. Нарушения питания у беременных женщин / Е. Ю. Гуркина, С. А. Зорина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 6. – С. 37–39.
4. Краснополяский, В. И. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности / В. И. Краснополяский, Л. С. Логутова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 13–16.
5. Медведев, Б. И. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте / Б. И. Медведев, Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4(2). – С. 97–102.
6. Несяева, Е. В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е. В. Несяева // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
7. Сухих, Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
8. Abdel-Raouf Abdel-Aziz Afifi, R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / R. Abdel-Raouf Abdel-Aziz Afifi, D. K. Ali, H. M. Talkhan // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2013. – Vol. 43(1). – P. 125–132.
9. Abumaree, M. H. Trophoblast debris modulates the expression of immune proteins in macrophages: a key to maternal tolerance of the fetal allograft? / M. H. Abumaree, L. W. Chamley, M. Badri // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 94(2). – P. 131–141.
10. Alijotas-Reig, J. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage / J. Alijotas-Reig, C. Garrido-Gimenez // Obstet. Gynecol. Surv. – 2013. – Vol. 68(6). – P. 445–466.
11. Bashiri, A. Recurrent pregnancy loss – evaluation and treatment / A. Bashiri, S. Gete, M. Mazor // Harefuah. – 2011. – Vol. 150(11). – P. 852–875.
12. Beeckman, K. Predictive social factors in relation to preterm birth in a metropolitan region / K. Beeckman, S. van De Putte, K. Putman // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2009. – Vol. 88(7). – P. 787–792.
13. Boots, C. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review / C. Boots, M. D. Stephenson // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29(6). – P. 507–513.
14. Campillo, G. G. Self-concept during high-risk pregnancy and recurrent gestational loss / Campillo G.G., Bravo C.S., Lopez M.E. // Ginecol. Obstet. Mex. – 2008. – Vol. 76(3). – P. 143–150.
15. Chakraborty, P. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance / P. Chakraborty, S. K. Goswami, S. Rajani // PLoS One. – 2013. – Vol. 21. – P. 8.
16. Check, J. H. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4. Role of infection / J. H. Check // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 37(4). – P. 252–255.
17. Cicinelli, E. Chronic Endometritis Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women With Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome After Antibiotic Treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli // Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 21(5). – P. 640–647.
18. Coulam, C. B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? / C. B. Coulam, B. Acacio // Am. J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 67. – P. 296–304.
19. Derbyshire, E. Habitual caffeine intake in women of childbearing age / E. Derbyshire, S. Abdula // J. Hum. Nutr. Diet. – 2008. – Vol. 21(2). – P. 159–164.
20. Donckers, J. Unexplained first trimester recurrent pregnancy loss and low venous reserves / J. Donckers, R. R. Scholten, W. J. Oyen // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27(9). – P. 2613–2618.
21. Flynn, H. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages / H. Flynn, J. Yan, S. H. Saravelos // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40(1). – P. 109–116.
22. Grande, M. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage / M. Grande, A. Borrell, R. Garcia-Posada // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27(10). – P. 3109–3117.
23. Li, W. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage / W. Li, N. Ma, S. M. Laird // J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 33(3). – P. 285–288.
24. Li, Z. L. Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a meta analysis / Z. L. Li, H. F. Xiang, L. H. Cheng // Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. – 2012. – Vol. 47(12). – P. 915–919.
25. Lo, W. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo, R. Rai, A. Hameed // J. Family Community Med. – 2012. – Vol. 19(3). – P. 167–171.
26. Martinez-Zamora, M. A. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease / M. A. Martinez-Zamora, R. Cervera, J. Balasch // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 43(3). – P. 265–274.
27. Mevorach-Zussman, N. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study / N. Mevorach-Zussman, A. Bolotin, H. Shalev // J. Med. Perinat. – 2012. – Vol. 40(5). – P. 495–501.
28. Miskovic, S., Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples / S. Miskovic, V. Culic, P. Konjevoda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – Vol. 161(2). – P. 182–186.
29. Nakano, Y. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage / Y. Nakano, T. Akechi, T. A. Furukawa // Psychol. Res. Behav. Manag. – 2013. – Vol. 19. – P. 37–43.

30. Nepomnaschy, P. A. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans / P. A. Nepomnaschy, K. B. Welch, D. S. McConnell // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2006. – Vol. 103(10). – P. 3938–3942.
31. Ockhuijsen, H. D. Coping after recurrent miscarriage: uncertainty and bracing for the worst / H. D. Ockhuijsen, J. Boivin, A. van den Hoogen // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2013. – Vol. 39(4). – P. 250–256.
32. Purandare, N. Grieving after early pregnancy loss – a common reality / N. Purandare, G. Ryan, V. Ciprike // *J. Med. Ir.* – 2012. – Vol. 105(10). – P. 326–328.
33. Seckin, B. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages / B. Seckin, E. Sarikaya, A. S. Oruc // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2012. – Vol. 17(5). – P. 393–398.
34. Shapira, E. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss – epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome / E. Shapira, R. Ratzon, I. Shoham-Vardi // *J. Med. Perinat.* – 2012. – Vol. 40(4). – P. 389–396.
35. Shaw, G. M. Periconceptual dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring / G. M. Shaw, S. L. Carmichael, W. Yang // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160(2). – P. 102–109.
36. Souza, C. A. Office hysteroscopy study in consecutive miscarriage patients / C. A. Souza, C. Schmitz, V. K. Genro // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2011. – Vol. 57(4). – P. 397–401.
37. Sugiura-Ogasawara, M. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29(6). – P. 514–521.
38. Sugiura-Ogasawara, M. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan / M. Sugiura-Ogasawara, S. Suzuki, Y. Ozaki // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39(1). – P. 126–131.
39. Taddese, A. Z. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcome: a systematic review / A. Z. Taddese, T. A. Henok // *Nutr. J.* – 2013. – Vol. 12. – P. 20.
40. Van Oppenraaij, R. H. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review / R. H. Van Oppenraaij, E. Jauniaux, O. B. Christiansen // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15(4). – P. 409–421.
41. Vansenne, F. Knowledge and perceived risks in couples undergoing genetic testing after recurrent miscarriage or for poor semen quality / F. Vansenne, M. Goddijn, B. Redeker // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol. 23(4). – P. 525–533.
42. Xavier, R. B. Reproductive risk and family income: analysis of the profile of pregnant women / R. B. Xavier, C. B. Jannotti, K. S. da Silva // *Cien. Saude. Colet.* – 2013. – Vol. 18(4). – P. 1161–1171.
43. Yan, J. Consecutive repeat miscarriages are likely to occur in the same gestational period / J. Yan, S. H. Saravelos, N. Ma // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 24(6). – P. 634–638.
44. Yin, T. Bilateral sudden hearing loss following habitual abortion: a case report and review of literature / T. Yin, F. Huang, J. Ren // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 6(8). – P. 720–723.
45. Zeisel, S. H. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline / S. H. Zeisel // *Int. J. Womens Health.* – 2013. – Vol. 5. – P. 193–199.
46. Zhang, B. Y. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China / B. Y. Zhang, Y. S. Wei, J. M. Niu // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 108(2). – P. 135–138.

## RISK FACTORS FOR HABITUAL INCOMPLETE PREGNANCY

N. V. Batrak, A. I. Malyshkina

### ABSTRACT

The authors described the factors which resulted in habitual incomplete pregnancy (genetic, endocrine, immune, infectious and others), discussed the mechanisms of their influence also various psychological and psychiatric after-effects of recurrent spontaneous abortions, which negatively affected the course of followed pregnancy and birth. Rational regard for these factors determined the direction of preventive measures including pregravidity training in women from risk group.

**Key words:** risk factors, habitual incomplete pregnancy, stress, infections, immune disorders, genetic factors.