

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1

Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.)

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В январе 2023 г. ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology — Европейское общество специалистов по репродукции человека и эмбриологии) выпустило обновленные рекомендации по привычному невынашиванию взамен предыдущей версии 2017 г. Все изменения и дополнения рекомендаций в руководстве были сформулированы после оценки наиболее качественных и актуальных доказательств, появившихся в литературе, и их обсуждения экспертной группой. Авторами данной статьи выполнен разбор основных пунктов обновленных рекомендаций ESHRE. В работе обсуждается, появились ли новые стратегии в ведении пациенток с привычным невынашиванием, стоит ли их брать на вооружение практикующему врачу и отличаются ли они от рекомендаций Российского общества акушеров-гинекологов, регламентирующих действия российских врачей при работе с пациентками с соответствующим диагнозом. На основании проведенного анализа авторы приходят к выводу, что экспертные группы, составившие клинические рекомендации по привычному невынашиванию, солидарны по большей части в принципиальных вопросах. В некоторых вопросах российские рекомендации выглядят более разумными, а по некоторым вопросам рекомендации, вероятно, будут пересмотрены с учетом новых данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: привычное невынашивание, привычный выкидыш, беременность, ESHRE, клинические рекомендации, РОАГ, вспомогательные репродуктивные технологии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):219–225. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1.

Current discourse on recurrent pregnancy loss (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines "Recurrent Pregnancy Loss" 2021, materials of the World Congress of ESHRE 2023)

Yu.E. Dobrokhotova, P.A. Kuznetsov, L.S. Dzhokhadze

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In January 2023, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) has released updated recommendations on recurrent pregnancy loss to replace the previous 2017 version. All changes and addendum to the recommendations in the guidelines were formulated after evaluating the most qualitative and relevant evidence that appeared in the literature and their discussion by an expert group. The authors of this article have analyzed the main points of the updated ESHRE recommendations. The article discusses whether new tactics have appeared in the patient management with recurrent pregnancy loss, whether they should be adopted by a practicing physician, and whether they differ from the recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists regulating the actions of Russian medical specialists during the work with female patients having the appropriate diagnosis. Based on the analysis, the authors concluded that the expert groups that compiled clinical recommendations on recurrent pregnancy loss are mostly in solidarity on fundamental issues. On the one hand, the Russian recommendations look more reasonable in some issues, but on the other, the recommendations are likely to be revised taking into account new data.

KEYWORDS: recurrent pregnancy loss, habitual abortion, pregnancy, ESHRE, clinical recommendations, RSOG, assisted reproductive technologies.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. Current discourse on recurrent pregnancy loss (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines "Recurrent Pregnancy Loss" 2021, materials of the World Congress of ESHRE 2023). Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(3):219–225 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1.

ВВЕДЕНИЕ

В январе 2023 г. ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology — Европейское общество специалистов по репродукции человека и эмбриологии) выпустило обновленные рекомендации по привычному невынашиванию взамен предыдущей версии 2017 г. Экспертный совет проанализировал 1419 статей с упоминанием «привычной потери беременности» или «привычного выкидыша», вышедших в период с 31 марта 2017 г. по 28 февраля 2022 г. в базах PUBMED/MEDLINE, с учетом этого массива новых данных в рекомендации и были внесены коррективы.

Все изменения и дополнения рекомендаций в руководстве были сформулированы после оценки наиболее качественных и актуальных доказательств, появившихся в литературе, и их обсуждения экспертной группой, которая учитывала соотношение пользы и вреда, предпочтения пациенток и опыт клиницистов [1].

В Российской Федерации в настоящее время действуют клинические рекомендации (КР) «Привычный выкидыш», которые разработаны Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ) и утверждены Минздравом России в феврале 2022 г.¹ Они обязательны к выполнению и регламентируют врачебные действия при работе с пациентками с соответствующим диагнозом.

В данной статье мы рассмотрим основные пункты обновленных рекомендаций ESHRE и попробуем разобраться, появились ли новые стратегии в ведении пациенток с привычным невынашиванием, стоит ли их брать на вооружение практикующему врачу и отличаются ли они от рекомендаций РОАГ.

Эпидемиология

Несмотря на то, что исследований в области привычного невынашивания много, примерно в половине случаев мы по-прежнему не можем ответить на вопрос, какая причина или совокупность причин привела к очередной потере беременности. Но даже когда есть наиболее вероятная причина, предложить действенные меры по предотвращению повторных потерь, увеличивающие вероятность живорождения, удается далеко не всегда. Пока для пациенток с привычным невынашиванием не так много терапевтических опций с однозначно доказанной эффективностью, но данные накапливаются, и часть из них из чисто научной сферы переходит в нашу ежедневную клиническую практику. В протоколе ESHRE некоторые тезисы помечены оговоркой «рекомендовано только в ходе клинических исследований», пока они приведены только для ознакомления с новостями в этой сфере и не должны использоваться в рутинной клинической практике. В ближайшее время часть из них могут перейти в разряд «рекомендовано» — для применения в практической работе врача, остальные же навсегда останутся только частью научного поиска с обозначением «не рекомендовано».

При изучении и сравнении протоколов ESHRE и РОАГ появляется немало поводов для размышлений. Дискуссионные вопросы возникают уже на этапе определения. Диагноз «Привычная потеря беременности» (в России принят термин «привычный выкидыш» (ПВ)), по мнению экспертов ESHRE, следует рассматривать в случае двух или более самопроизвольных прерываний беременности от момента зачатия до 24 нед. **В России порогом жизнеспособности является срок 22 нед.**, т. е. с 22 нед. прерывание беременности называется уже родами², а не выкидышем. В учитываемые потери эксперты ESHRE не включают внематочные беременности, случаи трофобластической болезни, а также неудачи имплантации в протоколах экстракорпоральной оплодотворения (ЭКО). Биохимические беременности следует учитывать при подсчете, так как риски повторных потерь после них тоже возрастают. Следует обратить внимание на то, что в определении отсутствует

слово «подряд», т. е. даже если между двумя выкидышами случились своевременные роды, это не «обнуляет» ситуацию и пациентка подлежит обследованию.

Привычным выкидышем российские КР называют две клинические потери беременности до 22 нед. Кстати, и здесь нет указаний на потери, произошедшие «подряд», хотя многие специалисты до сих пор трактуют определение именно так. Это не единственная «серая зона» терминологии. Понятие «клиническая беременность» поясняется в КР «Привычный выкидыш» как «беременность, диагностированная путем визуализации при УЗИ одного или более плодных яиц/плодов, или наличие достоверных клинических признаков беременности. Термин применяется в отношении как маточной, так и эктопической беременности». То есть получается, что, согласно нашим КР, мы должны включать в случаи ПВ внематочные беременности. В следующей версии определение, вероятно, будет уточнено и сомнений в этом вопросе не останется. Но в отношении **биохимических беременностей** все однозначно: они **явно не должны учитываться по российским критериям.**

Обе группы экспертов, и российские, и европейские, солидарны в том, что для постановки диагноза достаточно двух непоследовательных выкидышей. Почему же теперь двух выкидышей стало достаточно, годами мы говорили о привычной потере лишь после трех потерянных беременностей? Да и необязательность последовательности этих потерь очень непривычна для нас, ведь наличие доношенной беременности и живорождения в анамнезе, казалось бы, существенно меняет прогноз.

По данным исследования E. Van den Boogaard et al. [2], частота выявления антифосфолипидного синдрома (АФС) у пациенток с привычным выкидышем не зависит от того, подряд были потеряны беременности или нет, а также от того, 2 или 3 выкидыша было в анамнезе у женщины. В большом ретроспективном исследовании было показано, что распределение сопутствующих факторов риска у пар, потерявших 2 и 3 беременности, было одинаковым [3]. Также важно отметить, что из всех пар с ПВ не больше чем у 10% будут зафиксированы ≥ 2 непоследовательных потерь беременности, у остальных пациенток потери будут идти подряд. Поэтому включение таких пар в список подлежащих обследованию и лечению существенно картину не изменит [4].

Еще немного о терминологии. Первичным ПВ мы называем ситуацию, когда у женщины случилось 2 выкидыша, а ни одного случая доношения беременности до порога жизнеспособности не было. Вторичный ПВ — ≥ 2 выкидышей после хотя бы одной беременности, продолжавшейся более 24 (в России более 22) нед.

Точную распространенность ПВ оценить очень сложно. В одном исследовании среди женщин, которые ретроспективно сообщили о своих предыдущих беременностях, среди тех, кто пытался забеременеть в третий и более раз, 0,8% столкнулись с ПВ [5]. В другом исследовании 1,4% женщин с ≥ 2 предыдущими беременностями подходили под критерии ПВ [6], а в датском исследовании, основанном на анкетировании женщин с ≥ 2 беременностями, также у 0,8% зафиксировали ПВ [7]. Таким образом, распространенность ПВ среди женщин с двумя и более беременностями в анамнезе составляет от 0,8 до 1,4%. Однако все эти исследования проведены достаточно давно, в то время, когда методы

¹ Клинические рекомендации. Привычный выкидыш. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/721_1 (дата обращения: 12.06.2023).

² ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 12.06.2023).

выявления очень ранней потери беременности были далеки от совершенства. Если бы эти исследования были повторены сегодня, распространенность ПВ, вероятно, была бы больше.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ОЦЕНКА РИСКА

Когда пациентка обращается за помощью, уже после первичной беседы врач должен оценить вероятность живорождения при следующей беременности. Какие же факторы должны быть учтены?

Возраст. Протокол ESHRE предписывает необходимость информировать пациенток, что риск невынашивания минимален в возрасте 20–35 лет, а после 40 лет он существенно возрастает.

Возраст женщины старше 40 лет является общепризнанным фактором риска женского бесплодия, аномалий плода, мертворождения и акушерских осложнений [8, 9]. На основе компьютерного моделирования с включением данных о вероятности потери беременности после зачатия в зависимости от возраста было показано, что для построения семьи с двумя детьми с вероятностью 90% паре следует начинать попытки зачать ребенка, пока женщина не старше 31 года. Если пара не рассматривает ЭКО, то для достижения той же вероятности начинать стоит и вовсе в возрасте не старше 27 лет. Для создания семьи с одним ребенком парам следует начинать попытки до возраста 35 лет (до 32 лет, если не рассматривают ЭКО) [10].

У женщин с ПВ вероятность живорождения снижается по мере увеличения возраста. После 35 лет риск еще одной потери при наличии ПВ в 2 раза выше, чем до 35 лет [11].

Метаанализ, проведенный в 2020 г., показал, что и возраст отца имеет значение: с увеличением его возраста риск выкидыша повышается — относительный риск для возрастных групп 30–34 года, 35–39 лет, 40–44 и 45+ составил 1,04, 1,15, 1,23 и 1,43 соответственно [12]. Однако исследований, которые изучили бы влияние возраста отца на риск невынашивания при ПВ, эксперты не обнаружили.

Возможно, в перспективе определение и будет уточняться, но в настоящий момент полезно обратить внимание на пациенток, потерявших 2 беременности, не только с точки зрения обследования (например, определить антитела к фосфолипидам, хотя формально 2 потери — еще не критерий АФС), но и с точки зрения оказания им психологической помощи [13].

Эксперты ESHRE рекомендуют рассчитывать прогноз, основываясь на возрасте женщины и ее акушерском анамнезе, включая количество предыдущих потерь беременности, живорождения и их последовательность.

Хронический эндометрит. В последние годы очень часто пациенткам ставят диагноз «хронический эндометрит», что очень сомнительно, учитывая отсутствие общепризнанных стандартов диагностики и лечения этого заболевания. Хронический эндометрит характеризуется плазмноклеточной инфильтрацией эндометрия, связанной с рядом патогенных микроорганизмов. По данным отдельных работ, распространенность хронического эндометрита у женщин с ПВ колеблется от 7 до 58% случаев [14–16]. Распространенность зависит от метода обнаружения: высокие показатели получены при проведении гистероскопии и/или иммуногистохимии с использованием антител к CD138 [17–19]. Однако единственное исследование, в котором сравнивалась распространенность хронического эндометрита с фертильным контролем, не выявило

никаких существенных различий между здоровыми женщинами и женщинами с ПВ [20].

Есть данные, что антибиотики уменьшают выраженность эндометрита с последующим улучшением показателя живорождения [14, 15]. Однако эта концепция не была проверена в рандомизированных контролируемых исследованиях. Исходя из результатов этих работ, эксперты ESHRE подчеркивают необходимость дальнейших исследований (в том числе проспективных обсервационных и рандомизированных контролируемых), прежде чем рекомендовать женщинам с ПВ обследование на хронический эндометрит. Российские эксперты согласны с европейскими: **«Не рекомендовано рутинно направлять пациентку на проведение биопсии эндометрия с целью уточнения причины ПВ».** Но пациенткам **«с идиопатическим ПВ, повторными неудачами имплантации после переноса эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий и/или УЗ-признаками хронического эндометрита» рекомендовано иммуногистохимическое исследование эндометрия для определения экспрессии поверхностного антигена плазматических клеток CD138 при биопсии эндометрия с целью уточнения причины ПВ.** При этом в КР не уточняется, каковы должны быть УЗ-признаки хронического эндометрита, также не ясно, следует ли рассматривать повторные неудачи имплантации как ПВ. Надо подчеркнуть, что роль инфекционного фактора при привычном выкидыше на данный момент очень спорна, а диагноз «хронический эндометрит» в российской практике может относиться к очень разным клиническим ситуациям.

Антифосфолипидный синдром. Пациенткам с ПВ **рекомендуется обследование на АФС, в этом вопросе сомнений давно нет. Российские КР полностью совпадают с протоколом ESHRE в этом аспекте.**

Иммунологические аспекты. В европейских рекомендациях по иммунологическому скринингу относительно изучения HLA была внесена небольшая поправка по сравнению с рекомендациями 2017 г. Определение HLA рутинно по-прежнему не рекомендуется, но в очень специфических обстоятельствах и в узкой этнической группе это может иметь значение [21]. В недавнем крупном исследовании «случай — контроль», включающем 1078 европеоидных женщин с ПВ и 2066 пациенток группы контроля, было обнаружено, что аллель HLA-DRB1*07 связана с увеличением риска ПВ (относительный риск 1,29 у гетерозиготных пациенток и 2,27 — у гомозиготных). В данном исследовании частота HLA-DRB1*07 существенно не различалась между пациентками с первичным и вторичным ПВ, также частота встречаемости аллели не менялась при увеличении количества выкидышей [22]. На данный момент клиническое значение этих находок не понятно.

Эксперты ESHRE также считают целесообразным обследовать пациенток с ПВ на антиядерные антитела (АНА). АНА представляют собой группу аутоантител против компонентов клеточного ядра, связывающихся с белками, нуклеиновыми кислотами и комплексами «белок — нуклеиновые кислоты». Наличие высоких титров АНА (>1:160) тесно связано с аутоиммунными заболеваниями, которые в свою очередь связаны с неблагоприятными исходами беременности. Циркуляция АНА может встречаться и среди здоровых, при этом распространенность варьирует от 5,92 до 30,8% в зависимости от исследуемой популяции. Однако было показано, что частота ПВ в 3 раза выше у пациенток с АНА в концентрации более 1:160 [23, 24].

Европейские эксперты считают, что не следует рутинно направлять материал плода при потере беременности на генетическое исследование. Это возможно для поиска причины выкидыша, но вряд ли улучшит прогноз.

Если такое исследование все же проводится, то целесообразно использовать метод сравнительной геномной гибридизации. При выявлении аномалий показана консультация генетика для решения вопроса о кариотипировании родителей. Российские эксперты при наличии возможности рекомендуют проводить кариотипирование абортивного материала, как и кариотипирование родителей. Решение о проведении последнего принимается после оценки факторов риска.

Заболевания матки. Следует оценить анатомию матки для выявления аномалий ее строения, которые встречаются в 10–15% у пациенток с ПВ, что существенно превышает их распространенность в общей популяции. Предпочтительным скрининговым методом является 3D УЗИ, также можно использовать соногистероскопию или гистеросальпингографию, а в ряде случаев и МРТ. Во всех этих вопросах оба руководства солидарны. Европейские эксперты, основываясь на последних данных о том, что аденомиоз связан с более высокой частотой потери беременности, даже если это не ПВ [25, 26], посчитали важным подчеркнуть это и добавили рекомендацию о **проведении 2D УЗИ для исключения аденомиоза**. Эта рекомендация больше относится к расчету прогноза при ПВ, нежели к выбору лечения.

Эндокринные нарушения. Соглашаются оба руководства и в рекомендациях относительно эндокринного обследования. **Обязательно исключение заболеваний щитовидной железы, для этого следует сдать кровь на тиреотропный гормон (ТТГ) и антитела к тиреопероксидазе (ТПО)**. При отсутствии симптомов гиперпролактинемии уровень пролактина не имеет клинического значения, также целесообразно оценивать овариальный резерв, уровни андрогенов и лютеинизирующего гормона (это не позволит улучшить прогноз для следующей беременности). Определение уровня прогестерона в сыворотке и обследование для выявления неполноценности лютеиновой фазы также не имеют принципиального значения ввиду отсутствия стандартизированных подходов к диагностике и четких критериев.

Гиперкоагуляция. Известно, что несколько генетических мутаций увеличивают риски тромбозов и тромбоземболий, к ним относятся мутация фактора V (лейденская мутация), мутация протромбина, дефицит протеина С, протеина S и антитромбина III. Даже в случае венозной тромбоземболии ценность анализа на врожденные тромбофилии является спорной [27], хотя все же рекомендуются проведение этого обследования и дальнейшая антикоагулянтная терапия. Но есть ли смысл в обследовании пациенток с ПВ без эпизода тромбоза в анамнезе на врожденные тромбофилии, как это часто происходит в клинической практике? С одной стороны, действительно показано, что у женщин с лейденской мутацией риск невынашивания беременности повышен, но в то же время эффективного метода профилактики не существует: низкомолекулярные гепарины (НМГ) не улучшают исходы беременности и не повышают вероятность живорождения. Остальные виды врожденной тромбофилии вообще не связаны с увеличением риска ПВ, да и распространенность наследственных тромбофилий у женщин с ПВ неясна. Именно

в связи с вышеприведенными данными **эксперты ESHRE не рекомендуют сдавать анализ на врожденные тромбофилии пациенткам с ПВ при отсутствии других показаний. В российских же КР рекомендованы обследование на лейденскую мутацию, мутацию протромбина и оценка активности протеина S.**

Мужской фактор. Эксперты ESHRE предлагают оценивать фрагментацию ДНК сперматозоидов, что может помочь в выяснении причины ПВ. **В КР Минздрава России рекомендовано проведение спермограммы мужа**, причем уточнено, что обследование мужчин проводит врач-уролог, руководствуясь КР, разработанными Российским обществом урологов. Но почему-то ссылка под этим тезисом ведет к КР «Мужское бесплодие», где нет ни слова о ПВ³. Так что пока объем обследования мужчин в России не регламентирован. Хотя роль мужчины, его возраста и состояния здоровья все четче прослеживается в проблеме привычного невынашивания.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Модификация образа жизни. Целью профилактических или терапевтических мероприятий должно быть увеличение частоты живорождения. Некоторые рекомендации очевидны и получают лишь больше подтверждений с течением времени. Однозначно увеличить вероятность вынашивания беременности позволит отказ женщины от курения и ограничение потребления алкоголя, также рекомендуется снижение массы тела у пациенток с ожирением и увеличение массы тела у пациенток с дефицитом массы тела. Масса тела партнера, его курение и потребление алкоголя также могут снижать вероятность вынашивания, поэтому модификация образа жизни показана не только женщинам, но и мужчинам.

Антифосфолипидный синдром. По рекомендациям ESHRE **при подтвержденном АФС показан прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут до зачатия, а с момента подтверждения беременности предлагается добавить к терапии НМГ**. Такая тактика согласуется с результатами Кокрейновского обзора [28], который свидетельствует о том, что комбинация НМГ и ацетилсалициловой кислоты увеличивает шанс живорождения для пациенток с АФС. **В российских КР при АФС рекомендуется назначать НМГ с установления факта беременности, а ацетилсалициловую кислоту лишь с 12 нед.** Отсроченное назначение ацетилсалициловой кислоты может существенно снизить эффективность лечения и идет вразрез со всеми подходами, принятыми в мире в отношении лечения АФС. Причиной такого решения российских экспертов, по всей видимости, является запись в инструкции по медицинскому применению ацетилсалициловой кислоты о том, что она противопоказана в I триместре беременности. К сожалению, инструкция вряд ли будет изменена, несмотря на многолетний опыт применения ацетилсалициловой кислоты в I триместре и доказанную безопасность ее в низких дозах [29]. В такой ситуации выходом может стать направление пациенток с ПВ и АФС к профильным специалистам (гематолог, ревматолог), которые начнут терапию ацетилсалициловой кислотой своевременно, опираясь на собственные КР.

Гипотиреоз. Терапия левотироксином повышает вероятность живорождения при гипотиреозе. А вот при нор-

³ Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/5_2 (дата обращения: 12.06.2023).

мальном уровне ТТГ, но повышенной концентрации антител к ТПО эффективность левотироксина не была подтверждена в ходе двух крупных исследований, проведенных в последние 5 лет [30, 31]. В связи с этим не рекомендовано назначение левотироксина пациенткам с эутиреозом даже при циркуляции антител к ТПО.

Гистерорезекция. Что касается гистероскопической резекции перегородки в контексте ПВ, то в протоколе 2017 г. рекомендовано дальнейшее изучение вопроса. С тех пор было проведено одно небольшое рандомизированное контролируемое исследование [32], которое показало отсутствие пользы от использования гистероскопической резекции перегородки для снижения частоты потери беременности. Было признано актуальным обновить рекомендации, но на данный момент невозможно однозначно ответить на вопрос, следует проводить операцию или нет, так как данные ограничены. Поэтому итоговая формулировка рекомендации оказалась такой размытой: рассечение внутриматочной перегородки может улучшить исход следующей беременности. Российские эксперты согласны, что при наличии внутриматочной патологии (полипы эндометрия, синехии, перегородки в полости матки) и необходимости хирургического лечения гистероскопия является методом выбора.

Метропластика при двурогой матке или других врожденных аномалиях не рекомендована.

Серкляж. У пациенток с ПВ II триместра по механизму истмико-цервикальной недостаточности следует рассмотреть профилактический серкляж или динамическую оценку длины шейки матки. Российские специалисты, помимо этого, рекомендуют направлять пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью вследствие оперативного удаления значительной части шейки матки, а также с неэффективным вагинальным серкляжем в анамнезе на проведение абдоминального серкляжа на этапе преградивидарной подготовки.

Женщинам с ПВ не следует рекомендовать хорионический гонадотропин человека, глюкокортикостероиды, жировую эмульсию, колониестимулирующие факторы и скретчинг эндометрия.

Витамин D. Возможно рекомендовать пациенткам с ПВ прием витамина D в группах дефицита.

Метформин. Данные, подтверждающих целесообразность назначения метформина всем пациенткам с нарушением толерантности к глюкозе, недостаточно.

Иммунотерапия. Недавно в высококачественном рандомизированном клиническом исследовании было установлено, что внутривенный иммуноглобулин в высоких дозах (400 мг/кг) в течение пяти дней подряд на ранних сроках беременности у женщин с четырьмя и более необъяснимыми потерями беременности значительно повышает вероятность живорождения [33]. Данное исследование признано экспертами ESHRE достаточно релевантным для адаптации рекомендации и предложения внутривенного введения иммуноглобулина для этой конкретной группы пациенток с ПВ (более четырех потерь в анамнезе). В российских КР информации об этом методе лечения нет.

Вспомогательные репродуктивные технологии (BPT). Предыдущие данные о том, что ИКСИ (ICSI, intracytoplasmic sperm injection — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) с использованием сперматозоидов, отобранных по гиалуронану (PICSI, Physiologic Intra Cytoplasmic Sperm Injection — физиологическое ИКСИ), снижает частоту потери беременности, были подтверждены недавним исследова-

ванием HABSelect [34, 35], особенно у женщин старше 35 лет. В 2017 г. подбор сперматозоидов не был рекомендован. В 2022 г. результаты испытания HABSelect нельзя было игнорировать: между членами экспертной группы ESHRE был достигнут консенсус о необходимости большего количества доказательств, чтобы рекомендовать это лечение для пар с ПВ, а в данной редакции рекомендаций формулировка была изменена с «не рекомендовано» на «нет доказательств в поддержку этого лечения».

Гестагенотерапия. В КР Минздрава России рекомендовано применение всем пациенткам с ПВ дидрогестерона или прогестерона до 20 нед. беременности. То есть эксперты посчитали, что эффективность и безопасность этих препаратов равнозначны и право выбора остается за лечащим врачом и пациенткой. Эксперты ESHRE на этот счет имеют другое мнение. **Только микронизированный прогестерон входит в список рекомендуемых при ПВ.** «Повысить вероятность живорождения у пациенток с тремя и более потерями беременности при наличии кровянистых выделений в текущую беременность может вагинальный прогестерон». Эта рекомендация изменена в сравнении с редакцией 2017 г., в которой применение прогестерона не было рекомендовано. **За 5 лет были опубликованы данные двух крупных исследований: Progesterone In Spontaneous Miscarriage (PRISM) [36] и метаанализ исследований PROMISE и PRISM [37].** Результаты исследований свидетельствуют, что вагинальное применение микронизированного прогестерона при наличии кровянистых выделений у пациенток с выкидышами в анамнезе повышает вероятность живорождения. **Особенно выраженным эффект был у пациенток с тремя и более предыдущими потерями беременности.**

Эффективность и безопасность применения вагинального микронизированного прогестерона в дозе 800 мг/сут при угрозе выкидыша у пациенток с потерями беременности в анамнезе были подтверждены исследованием PRISM [36] и метаанализом Кокрейновской библиотеки [38], и впоследствии данная терапия была включена в рекомендации Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) [39] как единственно рекомендованная для сохранения беременности при угрожающем выкидыше. С целью синхронизации международных и российских стандартов лечения в настоящее время на территории РФ проводится клиническое исследование III фазы NEWLIFE (PKI № 231 от 5.04.2022), по результатам которого ожидается регистрация показания «Угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта» для препарата угрожестан в дозе 800 мг/сут (капсулы вагинальные 400 мг интравагинально 2 р/сут).

Рекомендаций по приему дидрогестерона при привычном невынашивании европейские рекомендации не содержат. Эксперты даже дали отдельное пояснение, почему не считают возможным использование дидрогестерона для улучшения исходов беременности при ПВ, а именно высказали сомнения в качестве ряда работ, подтверждающих подобные выводы. В частности, это касалось индийского исследования по изучению эффективности дидрогестерона, проведенного в 2014 г. под руководством А. Kumar et al. [40], которое имело ряд серьезных методологических недочетов. Основная проблема: лечение не было начато сразу после подтверждения беременности, а только после ультразвукового исследования и подтверждения наличия сердцебиения у эмбрионов (средний срок беременности $6,5 \pm 1,1$ нед. и $6,5 \pm 1,2$ нед. для группы лечения и группы

плацебо соответственно). До этого срока у пациенток с ПВ значительная часть беременностей уже теряется. Следствием такого дизайна была высокая частота живорождения как в группе лечения (93%), так и в группе плацебо (83%), что не соответствует данным, полученным в других исследованиях по ПВ в группах плацебо, где частота потери беременности была около 30%.

Исследование А. Kumar et al. [40] в 2022 г. вовсе потеряло свое значение. По запросу ASRM (Американское общество по репродуктивной медицине) статья была отозвана. При проверке данных, представленных в статье, специалисты обнаружили ошибку и запросили первичные данные. Авторы наличие значительных ошибок признали, но внести исправления не смогли, поскольку не удалось предоставить исходные данные [33].

Таким образом, в настоящий момент надежных данных об эффективности дидрогестерона при ПВ нет.

На Всемирном конгрессе ESHRE, который прошел 25–28 июня 2023 г., были опубликованы в виде абстракта результаты французских исследований о безопасности дидрогестерона в рамках ВРТ. С использованием данных Vigibase (глобальная база данных ВОЗ о зарегистрированных потенциальных побочных эффектах лекарственных средств) было проведено сравнение полученных сообщений о врожденных дефектах развития детей у женщин, получавших дидрогестерон, по сравнению с другими лекарственными препаратами, используемыми при ВРТ. Также было проведено сравнение по сообщениям о врожденных дефектах потомства у женщин, получавших в ВРТ дидрогестерон и прогестерон. Первичный анализ выявил существенно более высокую частоту сообщений о врожденных пороках плода у женщин, получавших дидрогестерон в программах ВРТ, по сравнению с другими препаратами ((отношение шансов (ОШ) 5,4, 95% доверительный интервал (ДИ) (3,9–7,6)) и по сравнению с другими препаратами, применяемыми в ВРТ (ОШ 5,9, 95% ДИ (4,2–8,4)). При прямом сравнении с прогестероном обнаружено существенное увеличение частоты (более чем в 5 раз) сообщений о врожденных дефектах при применении дидрогестерона (ОШ 5,4, 95% ДИ (3,7–7,9) [41].

Исследователи считают, что врачи-клиницисты должны быть осведомлены о подобных данных, следует взвешивать риск и соблюдать осторожность при назначении дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы. Для надежной оценки риска или безопасности дидрогестерона необходимы дополнительные данные и исследования.

В российских КР есть несколько положений, которые не совпадают с европейскими, при этом их исполнение выглядит абсолютно обоснованным. Определение уровня глюкозы, которое не рекомендуют эксперты ESHRE, не имеет никаких побочных эффектов, не может повлечь за собой нежелательных явлений, при этом польза выявления сахарного диабета очевидна. Своевременная коррекция гликемии однозначно поможет улучшить исходы беременности.

Проведение клинического анализа крови и оценка уровня ферритина также позволят выявить пациенток с анемией и латентным дефицитом железа, своевременная коррекция которых абсолютно безопасна и при этом поможет снизить частоту осложнений беременности.

Российские специалисты, в отличие от своих европейских коллег, советуют пациенткам с ПВ пройти обследование на инфекции, передаваемые половым путем, что может быть полезно в ряде случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспертные группы, составлявшие клинические рекомендации по ПВ, солидарны по большей части в принципиальных вопросах. В некоторых вопросах российские рекомендации выглядят более разумными, а некоторые рекомендации, вероятно, будут пересмотрены с учетом новых данных, которые получены уже после выхода рекомендаций в свет. Эксперты РОАГ при разработке следующей версии, безусловно, примут во внимание рекомендации ESHRE, ведь жизнь и наука не стоят на месте.

Литература / References

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R., Christiansen O.B. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023;2023(1):hoad002. DOI: 10.1093/hropen/hoad002.
2. Van den Boogaard E., Cohn D.M., Korevaar J.C. et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2013;99(1):188–192. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.002.
3. Youssef A., Lashley L., Dieben S. et al. Defining recurrent pregnancy loss: associated factors and prognosis in couples with two versus three or more pregnancy losses. Reprod Biomed Online. 2020;41(4):679–685. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.05.016.
4. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Early Pregnancy Loss. Beard R.W., Sharp F., eds. Springer; 1988:9–17.
5. Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(2):140–146. DOI: 10.1016/s0002-9378(84)80164-7.
6. Stray-Pedersen B., Lorentzen-Styr A.M. The prevalence of toxoplasma antibodies among 11,736 pregnant women in Norway. Scand J Infect Dis. 1979;11(2):159–165. DOI: 10.3109/inf.1979.11.issue-2.12.
7. Socialforskningsinstituttets omnibusundersøgelse, oktober 1979. The Danish Data Archives No. 0363, Odense University. 1979. (Electronic resource.) URL: <https://digidata.rigsarkivet.dk/aflevering/35385> (access date: 03.07.2023) (in Dansk). DOI: 10.5279/dk-sa-dda-522.
8. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P. et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000;320(7251):1708–1712. DOI: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
9. Sauer M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. Fertil Steril. 2015;103(5):1136–1143. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.004.
10. Habbema J.D., Eijkemans M.J., Leridon H., te Velde E.R. Realizing a desired family size: when should couples start? Hum Reprod. 2015;30(9):2215–2221. DOI: 10.1093/humrep/dev148.
11. Lo W., Rai R., Hameed A. et al. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. J Family Community Med. 2012;19(3):167–171. DOI: 10.4103/2230-8229.102316.
12. Du Fossé N.A., van der Hoorn M.P., van Lith J.M.M. et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26(5):650–669. DOI: 10.1093/humupd/dmaa010.
13. Kolte A.M., Olsen L.R., Mikkelsen E.M. et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2015;30(4):777–782. DOI: 10.1093/humrep/dev014.
14. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod Sci. 2014;21(5):640–647. DOI: 10.1177/1933719113508817.
15. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril. 2014;101(4):1026–1030. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
16. McQueen D.B., Perfetto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015;104(4):927–931. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
17. Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E. et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril. 2016;105(1):106–110. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
18. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. Fertil Steril. 2011;95(3):1156–1158. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.061.

19. Russell P, Sacks G, Tremellen K, Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology*. 2013;45(4):393–401. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328361429b.
20. Liu Y, Wong K.K., Ko E.Y. et al. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clin Chem*. 2018;64(12):1743–1752. DOI: 10.1373/clinchem.2018.289306.
21. Nielsen H.S., Andersen A.M., Kolte A.M., Christiansen O.B. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: a confirmatory study. *Fertil Steril*. 2008;89(4):907–911. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.029.
22. Thomsen C.K., Steffensen R., Nielsen H.S. et al. HLA-DRB1 polymorphism in recurrent pregnancy loss: New evidence for an association to HLA-DRB1*07. *J Reprod Immunol*. 2021;145:103308. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103308.
23. Chen S., Yang G., Wu P. et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):534–543. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.016.
24. Cavalcante M.B., Costa Fda S., Araujo Júnior E., Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(9):1082–1086. DOI: 10.3109/14767058.2014.943175.
25. Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483–490.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
26. Stanekova V., Woodman R.J., Tremellen K. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(3):hoy011. DOI: 10.1093/hropen/hoy011.
27. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92–128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0.
28. Hamulyák E.N., Scheres L.J., Marijnen M.C. et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012852. DOI: 10.1002/14651858.CD012852.pub2.
29. Kozler E., Nikfar S., Costei A. et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1623–1630. DOI: 10.1067/mob.2002.127376.
30. Dhillon-Smith R.K., Middleton L.J., Sunner K.K. et al. Levothyroxine to increase live births in euthyroid women with thyroid antibodies trying to conceive: the TABLET RCT Levothyroxine to increase live births in euthyroid women with thyroid antibodies trying to conceive: the TABLET RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019. PMID: 31617987.
31. Van Dijk M.M., Vissenberg R., Fliers E. et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):322–329. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00045-6.
32. Rikken J.F.W., Kowalik C.R., Emanuel M.H. et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1260–1267. DOI: 10.1093/humrep/deab037.
33. Yamada H., Deguchi M., Saito S. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2022;50:101527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101527.
34. Miller D., Pavitt S., Sharma V. et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10170):416–422. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32989-1.
35. West R., Coomarasamy A., Frew L. et al. Sperm selection with PICSI improved live birth outcomes among older couples and was connected with sperm DNA quality affecting all treatment outcomes. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1106–1125. DOI: 10.1093/humrep/deac058.
36. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815–1824. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730.
37. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
38. Devall A.J., Papadopoulou A., Podesek M. et al. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD013792. DOI: 10.1002/14651858.CD013792.pub2.
39. NICE Guideline № 126. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544906/> (access date: 03.07.2023).
40. Kumar A., Begum N., Prasad S. et al. RETRACTED: Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357–1363.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
41. Henry A., Santulli P., Tréluyer J.M. et al. O-150 Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study. *Human Rep*. 2023;38(1):dead093.177. DOI: 10.1093/humrep/dead093.177.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Кузнецов Павел Андреевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

Контактная информация: Кузнецов Павел Андреевич, e-mail: poohsmith@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.07.2023.

Поступила после рецензирования 25.07.2023.

Принята в печать 15.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Pavel A. Kuznetsov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

Lela S. Dzhozadze — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

Contact information: Pavel A. Kuznetsov, e-mail: poohsmith@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 04.07.2023.

Revised 25.07.2023.

Accepted 15.08.2023.