

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Можейко Л.Ф., Веремеева О.П.

*Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В представленном статье проанализированы данные современной литературы и результаты собственных исследований причин неразвивающейся беременности, включая генетические аномалии и хромосомную патологию, а также наиболее часто встречающиеся факторы риска.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, замершая беременность, внутриутробная гибель плода, анэмбриония, плодное яйцо.

Введение. В условиях неблагоприятной демографической ситуации проблема невынашивания беременности имеет важное медико-социальное значение [1]. За последнее десятилетие частота неразвивающейся беременности увеличилась с 10–20 % до 45–88,6 % [2]. Невынашивание беременности по-прежнему остается актуальной медицинской и социально значимой проблемой, так как прерывание желанной беременности всегда является психологической катастрофой для семьи, нередко приводит к бесплодному браку, оказывая негативное влияние на демографическую ситуацию в Республике Беларусь. Вместе с тем эту проблему можно рассматривать как продолжение естественного отбора на этапе внутриутробного развития, когда прерывание неблагоприятной беременности в ранние сроки расценивается как естественный процесс, защищающий человечество от генетически обусловленного вырождения. При этом хромосомные нарушения являются ведущими, но не единственными причинами, приводящими к ранним потерям беременностей. Таким образом, в медицинской практике сформировалась двойственность в понимании невынашивания беременности: с одной стороны – это медицинская патология, которая требует активных лечебных вмешательств, направленных на сохранение желанной беременности, с другой стороны – это физиологический процесс, способствующий элиминации генетически неполноценных беременностей [3, 4].

Общеизвестно, что наиболее частыми причинами неразвивающейся беременности являются хромосомные аномалии эмбриона, врожденные аномалии матки, инфекционные и воспалительные заболевания, нарушение процесса имплантации плодного яйца, нейроэндокринные расстройства [3]. По мнению большинства исследователей, нарушение эмбрионального развития и гибель плода происходит ввиду хромосомных и геномных мутаций, среди которых лидируют трисомии (52–63 %), полиплоидии (17–21 %), моносомии (11–13 %) [2, 3, 7]. Причем чем старше возраст матери, тем они чаще встречаются. Также следует отметить, что с увеличением возраста женщины возрастает риск анеуплоидии, что сопровождается необратимой потерей беременности. Как свидетельствуют результаты исследований последних лет, в ранние сроки риск потери беременности в возрасте 21–25 лет составляет 8,9 %, достигая 74,7 % у женщин старше 45 лет. При этом гораздо чаще сбалансированные структурные хромосомные аномалии встречаются при привычном невынашивании беременности (5 %) в сравнении с нормальной популяцией (0,34 %) [7, 8].

Материалы и методы. В гинекологическом стационаре УЗ «1 ГКБ» г. Минска проведен анализ причин неразвивающейся беременности в ранние сроки беременности в период с 2023 по 2025 годы. В исследование были включены 35 пациенток в возрасте 23–42 лет с разным уровнем дохода и образования. Для установления возможной причины невынашивания оценивали следующие факторы риска: возраст, курение, употребление алкоголя, стрессовые ситуации, а также сопутствующую соматическую и генитальную патологии. В исследуемой группе средний возраст женщин составил $34,2 \pm 5,1$ лет

с распределением по возрастным группам: в группу от 23 до 27 лет включены 8 (22,8 %) пациентов; в группу 28–32 лет – 7 (20,0 %); 33–37 лет – 12 (34,3 %) и в группу 40–42 лет – 8 (22,9 %) женщин.

Наиболее высокая доля неразвивающихся беременностей приходилась на возрастную группу женщин от 33 до 42 лет – более половины (57,2 %) всех случаев, что подтверждает тенденцию к увеличению неразвивающейся беременности у женщин старше 30-летнего возраста. При этом наши результаты свидетельствуют, что у 22 (63 %) женщин именно первая беременность была неразвивающейся. У остальных 13 (37 %) пациентов наблюдались повторные случаи неблагоприятных исходов беременности, что свидетельствует о наличии рецидивирующих факторов риска и подчеркивает необходимость проведения комплексного обследования таких пациентов для своевременного выявления факторов риска и их коррекции с целью снижения вероятности повторных неблагоприятных исходов беременности.

На основании проведенного исследования нами выявлена высокая частота различных факторов риска, ассоциированных с неблагоприятными исходами. Согласно собственному опыту и литературным данным, курение во время беременности увеличивает вероятность неразвивающейся беременности в 1,5–2 раза, а наличие хронического стресса – в 1,3–1,8 раз [3, 4, 5].

В нашей выборке все пациентки также имели сочетание указанных факторов риска, что обусловило высокую встречаемость неразвивающейся беременности. Так, у 24,3 % женщин отмечалось курение, у 42,9 % – высокий уровень стрессовых факторов в быту и у 28,6 % – наличие сопутствующих заболеваний. Совокупность этих факторов способствует синергетическому увеличению вероятности развития НРБ и подчеркивает необходимость комплексного подхода к медицинской профилактике при ведении таких пациентов, что согласуется с данными других авторов [5, 6, 7].

Для установления возможных причин невынашивания в исследуемой группе женщин нами проведено исследование полученного соскоба и биологического материала неразвивающейся беременности на численные хромосомные аномалии методом NGS (Next Generation Sequencing). Полученные результаты свидетельствуют, что у 18 (51,43 %) эмбрионов были выявлены различные формы трисомии (5 – по хромосоме 13; 2 – по хромосоме 15; 2 – по хромосоме 16; 2 – по хромосоме 19; 2 – по хромосоме 22 и 5 – по хромосоме 21), у 4 (11,43 %) эмбрионов отмечен мозаицизм по половым хромосомам, а у 13 (37,14 %) эмбрионов нарушений в кариотипе не выявлено.

Общеизвестно, что инфекционный фактор играет значимую роль при развитии неразвивающейся беременности, так как эмбриональные клетки, децидуа с их высокой метаболической активностью представляют собой среду для размножения микроорганизмов, в результате чего и происходит нарушение дифференцировки зародышевых листков, эмбриопатии и гибель эмбриона [2]. Доказано, что возбудителями внутриутробной инфекции являются более 27 видов бактерий, вирусы, паразиты, 6 видов грибов, 4 вида простейших и риккетсии [3]. Для обозначения группы внутриутробных инфекций, вызывающих поражения центральной нервной системы плода предложена аббревиатура TORCH – toxoplasmosis (токсоплазмоз), other (другие инфекции), rubella (краснуха), cytomegalia (цитомегаловирус), herpes simplex (герпесная инфекция).

Результаты собственных исследований на TORCH инфекции в группе пациентов с неразвивающейся беременностью позволили выявить токсоплазмоз у 1 (25 %) пациентки и герпетическую инфекцию у 3 (75 %) женщин. Проведенное бактериологическое исследование посева из влагалища у исследуемых пациенток с неразвивающейся беременностью позволило диагностировать избыточный рост бактерий в 22 (62,8 %) случаях; *Staphylococcus* – у 7 (31,7 %) женщин, *E. Coli* – у 5 (22,7 %), *Staphylococcus* в сочетании с *E. Coli* – у 3 (13,6 %), *Enterococcus* – у 2 (9,1 %), а также их сочетание у 5 (20 %) женщин, что подтверждает негативную роль условно-патогенной флоры в развитии нарушений микробиоценоза влагалища и ранних репродуктивных потерь.

Кроме того, важная роль в невынашивании беременности принадлежит экстрагенитальной патологии, причем особого внимания заслуживает гипергомоцистеинемия, патология системы крови (наследственные тромбофилии,

антифосфолипидный синдром), эндокринные нарушения (гиперандрогения, дислипидемия, заболевания щитовидной железы), а также дефицит витамина Д [2]. Также следует помнить о роли фолиевой кислоты, в синтезе ДНК, РНК и метаболизме аминокислот, о преобразовании ее в активную молекулу 5-метилтетрагидрофолат – важный субстрат активной фолиевой кислоты в печени, участвующий в дальнейшем во многих метаболических реакциях, включая превращение гомоцистеина в метионин, биосинтез глицина из серина и биосинтез молекул-предшественников ДНК [3]. В метаанализе, проведенном Рамазановой Ф.У. с соавт. (2022), включавшем 1588 женщин с репродуктивными потерями, указано на статистически значимые полученные данные о полиморфизме гена метилен тетрагидрофолат редуктазы, повышающем риск невынашивания беременности. Отмечено, что в 45 % случаев причиной возникновения неразвивающейся беременности является гипергомоцистеинемия, в частности, мутация метилен тетрагидрофолат редуктазы [1, 5].

Анализируя результаты коагулограммы при неразвивающейся беременности нами были отмечены гиперкоагуляционные сдвиги в основных показателях системы гемостаза (повышенная активность прокоагулянтов, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови). В связи с чем необходимо своевременная диагностика антифосфолипидного синдрома у пациенток при неразвивающейся беременности, так как определение антифосфолипидных антител у таких пациенток в десятки раз выше, чем в популяции. Оценивая эндокринную патологию, особая роль отводится гиперандрогении – патологическому состоянию организма, обусловленному избыточной продукцией андрогенов, синтезирующихся в надпочечниках и яичниках (адреногенитальный синдром, поликистоз яичников, гиперандрогения смешанного генеза). В отличие от более выраженных клинических форм, проявляющихся бесплодием, при неразвивающейся беременности ее причиной чаще являются стертые неклассические формы гиперандрогении, выявляемые при нагрузочных пробах. Причиной невынашивания в таких случаях является предлежание ветвистого хориона, так как имплантация происходит преимущественно в нижних отделах матки [2, 3, 4, 8]. Кроме того, следует учитывать роль дефицита витамина Д в генезе репродуктивных потерь. Существует мнение, что витамин Д является одним из иммунных регуляторов имплантации, так как, с одной стороны, он инициирует местную противовоспалительную реакцию, с другой – индуцирует рост децидуальной ткани, оказывая протективное действие на беременность [2]. В этой связи дефицит витамина Д большинство авторов расценивают как фактор риска неразвивающейся беременности. Согласно данным исследований Хаддад Х. с соавт. (2023), при снижении концентрации витамина Д ниже 50 нмоль/л частота неразвивающейся беременности увеличивается в 2 раза [2].

Заключение. Таким образом, согласно данным литературы и результатам собственных исследований, факторы, приводящие к неразвивающейся беременности, довольно разнообразны. Несмотря на доказанную роль хромосомных aberrаций в генезе невынашивания беременности, исследование кариотипов эмбриона и плода при указанной патологии в клинической практике проводится лишь sporadически, что обусловлено рядом объективных и субъективных причин. Вместе с тем большинство хромосомных аномалий, приводящих к преждевременному завершению беременности, наследственно не обусловлены и часто выявляются случайно. Возможно поэтому не существует четких критериев и методов своевременной и эффективной профилактики указанных нарушений при последующих беременностях, в том числе генетических.

Несмотря на тот факт, что значительная часть потерь при беременности остается необъяснимой, а причины нередко непредсказуемы, с целью профилактики привычного невынашивания беременности необходимо своевременно выявлять причины и факторы риска самопроизвольных выкидышей, включая неразвивающиеся беременности, что позволит оптимизировать алгоритм обследования супружеской пары до первого эпизода невынашивания беременности. При этом важна как медицинская, так и социальная пропаганда значимости прекоцепционной подготовки на уровне первичного звена акушерско-гинекологической помощи, своевременное выявление и адекватное лечение генитальной и экстрагенитальной патологии на прегравидарном этапе. Полученные нами

результаты проведенного исследования убеждают в необходимости разработки и внедрения в практику лечебно-профилактических мероприятий среди женщин репродуктивного возраста с учетом выявленных факторов риска, а также о важности ранней консультативной помощи профильных специалистов таким пациентам для своевременной диагностики и коррекции сопутствующей патологии, что позволит снизить частоту неразвивающихся беременностей и улучшить репродуктивные исходы, в связи с чем дальнейшие научные исследования в этом направлении следует продолжать.

Литература

1. Рамазанова, Ф.У. Роль полиморфизмов локусов в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование / Ф.У. Рамазанова, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2022. – № 3. – С. 46–61.
2. Хаддад, Х. Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Х. Хаддад, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – № 11. – С. 139–143.
3. Назирова, М.У. Особенности неразвивающейся беременности / М.У. Назирова, М.Х. Каттаходжаева, Н.Ж. Сулейманова // Central Asian journal of academic research. – 2024. – № 2. – Р. 29–34.
4. Pregnancy loss: A 40-year nationwide assessment / O. Lidegaard, A.P. Mikkelsen, P. Egerup [et al.] // Acta Obstetrics and Gynecology. – 2020. – № 11. – Р. 1492–1496.
5. Румянцева, З.С. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике повторных репродуктивных потерь / З.С. Румянцева, Э.Ю. Люманова, Н.И. Волоцкая [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 64–69.
6. Фролов, А.Л. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / А.Л. Фролов, В.А. Кулавский, Ф.М. Канева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 14. – С. 24–28.
7. Ковалев, В.В. Учебное пособие: Генетические аспекты невынашивания беременности / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева, Н.М. Миляева, И.В. Лаврентьева. – Екатеринбург, 2022. – 104 с.
8. Kaiser-Rogers, K.A. Usefulness and limitations of FISH to characterize partially cryptic complex chromosome rearrangements / K.A. Kaiser-Rogers, K.W. Rao, R.C. Michaelis [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2000. – № 95. – Р. 28–35.

RISK FACTORS AND CAUSES OF AN UNDEVELOPING PREGNANCY

Mozheiko L.F., Veremeeva O.P.

*Educational Institution Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

The presented article analyzes the data of modern literature and the results of own research on the causes of non-developing pregnancy, including genetic abnormalities and chromosomal pathology, as well as the most common risk factors.

Keywords: non-developing pregnancy, frozen pregnancy, intrauterine fetal death, anembryony, and the ovum.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 18

Минск
2025