

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

**Унанян А.Л.<sup>1</sup>, Пивазян Л.Г.<sup>1</sup>, Закарян А.А.<sup>1</sup>, Пойманова О.Ф.<sup>2</sup>, Бондаренко Е.Н.<sup>2</sup>, Ищенко А.И.<sup>1</sup>**  
**ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**  
**В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**



<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Женская консультация № 7, 119049, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Унанян Ара Леонидович, д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, e-mail: 9603526@mail.ru

*Привычное невынашивание беременности (ПНБ) характеризуется потерей двух или более беременностей у женщин репродуктивного возраста. Данная проблема встречается у 1–2% супружеских пар и не имеет тенденции к снижению. К настоящему моменту описано несколько этиологических механизмов ПНБ. Целью данного обзора является оценка влияния различных факторов риска на исход ПНБ.*

*Ключевые слова:* привычное невынашивание беременности; ожирение; витамин D; алкоголь.

*Для цитирования:* Унанян А.Л., Пивазян Л.Г., Закарян А.А., Пойманова О.Ф., Бондаренко Е.Н., Ищенко А.И. Привычное невынашивание беременности в современном мире (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8. № 1. С. 12–19. doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-1-12-19>

**Unanyan A.L.<sup>1</sup>, Pivazyan L.G.<sup>1</sup>, Zakaryan A.A.<sup>1</sup>, Poimanova O.F.<sup>2</sup>, Bondarenko E.N.<sup>2</sup>, Ishchenko A.I.<sup>1</sup>**  
**RECURRENT PREGNANCY LOSS IN THE MODERN WORLD (LITERATURE REVIEW)**

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Women's Consultation No. 7, 119049, Moscow, Russian Federation

*Recurrent pregnancy loss (RPL) is the loss of two or more pregnancies of reproductive women. This problem affects approximately 1–2% of couples and has not the tendency to decrease. Several etiology factors of RPL have been described so far. The objective of this review is to evaluate the impact of different risk factors on the outcome of RPL.*

*Keywords:* recurrent pregnancy loss; obesity; vitamin D; alcohol.

*For citation:* Unanyan AL, Pivazyan LG, Zakaryan AA, Poimanova OF, Bondarenko EN, Ishchenko AI. Recurrent pregnancy loss in the modern world (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2021;8(1):12-19. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-1-12-19>

*For correspondence:* Ara L. Unanyan, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: 9603526@mail.ru

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

**Information about authors:**

Unanyan A.L., <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

Pivazyan L.G., <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>

Ishchenko A.I., <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Received 19.12.2020  
Accepted 13.01.2021

Исторически привычное невынашивание беременности (ПНБ) определялось как потеря трёх последовательных беременностей или более при сроке менее 20 нед [1]. Однако в последние десятилетия предложены различные концепции этой акушерской патологии. Некоторые считают число предыдущих выкидышей, независимо от того, были ли они последовательными [2]. Наиболее подходящим определением ПНБ является: «два последовательных выкидыша или более до 22-й недели беременности» (гестационный возраст 21 неделя + 6 дней) [3]. ПНБ может быть класси-

фицировано также как первичное (без предшествующей беременности, длящейся более 20 нед) или вторичное (с предшествующей беременностью, длящейся более 20 нед). Частота ПНБ, описанная в литературе, существенно варьирует – от 0,5 до 2,3%, что может быть связано с различными определениями и различными методологиями, используемыми в статистическом расчёте [2]. Помимо существования многих определений, неопределённость в отношении заболеваемости ПНБ также связана с неизвестным числом невыявленных выкидышей.

ПНБ – это состояние, вызывающее большую тревогу и беспокойство у вовлечённых пар. Факторами риска являются увеличение материнского возраста, количество предыдущих выкидышей, материнские дистресс-факторы образа жизни, дисфункция щитовидной железы и аномалии матки. К другим известным факторам риска относятся материнский антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия и наличие родительских хромосомных нарушений [3].

К сожалению, у 50% пациенток причину ПНБ не удаётся определить, то есть примерно в половине случаев ПНБ является необъяснимым, идиопатическим заболеванием [4]. Однако даже несмотря на тщательную оценку для выявления предполагаемых факторов риска и патофизиологических механизмов, часто остаётся непонятна цель, на которую можно направить конкретную терапию или профилактику. Следовательно, женщины, имеющие диагноз ПНБ, часто подвергаются лечению, основанному на теоретических гипотезах, без доказанной эффективности [3].

Описано несколько патогенных механизмов, связанных с ПНБ, включая патологию матки, эндокринные и метаболические проблемы, генетические аномалии, приобретённую и наследственную тромбофилию и иммунологические факторы.

Связь между врождёнными пороками развития матки и ПНБ хорошо документирована. Приобретённые пороки развития матки (полипы эндометрия, субмукозные миомы, спайки матки) распространены у женщин с ПНБ, но клиническая связь не ясна. Нарушения гормонов щитовидной железы и количества антител к тиреопероксидазе (ТПО) влияют на фолликулогенез, сперматогенез, оплодотворение и эмбриогенез, поддерживая роль нарушений тиреоидных гормонов и аутоиммунитета щитовидной железы в невынашивании беременности. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), по-видимому, связан с потерей беременности, и показано, что резистентность к инсулину более распространена у женщин с ПНБ.

Пролактин может играть роль в поддержании функции жёлтого тела и секреции прогестерона, но механизм все ещё не ясен, и исследования не нашли последовательных доказательств связи между пролактином и ПНБ. Генетические аномалии являются признанной причиной случайного и привычного невынашивания беременности. Распространённость хромосомных аномалий при последующем выкидыше после предшествующего ПНБ составляет 39%, что сопоставимо с распространённостью в единичном случайном самопроизвольном аборте. Не существует чёткой связи между наследственной тромбофилией и ПНБ, но есть связь между антифосфолипидным синдромом (АФС), приобретённой тромбофилией и ПНБ. У таких пациенток следует проверять уровень антифосфолипидных антител. Приблизительно 20% женщин с ПНБ имеют аутоиммунные состояния, такие

как антифосфолипидный синдром, а также клеточные иммунные аномалии, включая повышенные уровни естественных клеток-киллеров, цитотоксичность и отношение Т-хелперов Th1/Th2. Некоторые исследования также предполагают снижение уровня регуляторных Т-клеток (Treg), которые способствуют иммунной толерантности во время беременности, и повышение уровня Th17-клеток, участвующих в воспалительных реакциях, в периферической крови женщин с ПНБ. Таким образом, ауто- и клеточные иммунные ответы, по-видимому, связаны с ПНБ [4].

### ПНБ и субклинический гипотиреоз (СКГ)

Изменения эндокринного и метаболического статуса во время беременности могут способствовать изменению уровня гормонов щитовидной железы. Изменения функции щитовидной железы у беременных могут объясняться несколькими причинами, а именно: 1) относительный дефицит йода во время беременности; 2) влияние хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на активацию функции щитовидной железы – стимуляция секреции гормонов щитовидной железы, которые могут ингибировать функцию аденогипофиза и подавлять уровни тиреотропина; 3) повышение уровня эстрогена во время беременности, увеличение сывороточного тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) и повышение концентрации общего тироксина в сыворотке; 4) влияние плаценты на дейодирование тироксина. Таким образом, нормальные контрольные диапазоны тиреотропного гормона (ТТГ) для беременных женщин отличаются от норм для небеременных женщин. Чтобы избежать путаницы с эутиреоидной функцией аномалий щитовидной железы, необходимо использовать конкретные контрольные диапазоны ТТГ и гормонов щитовидной железы во время беременности.

В последнее время в нескольких исследованиях показана взаимосвязь между СКГ при беременности и неблагоприятными исходами, включая преждевременную отслойку плаценты и гестационный сахарный диабет. Тем не менее влияние СКГ на риск выкидыша остаётся не ясным. По сравнению с пациентами с эутиреозом у женщин с нелеченным СКГ на ранних сроках беременности риск выкидыша в 1,9 раза выше, что позволяет предположить, что СКГ полезен для прогнозирования невынашивания беременности. Однако для выявления его механизмов могут потребоваться дальнейшие исследования по этому вопросу.

В руководящих принципах американской тиреоидной ассоциации (АТА) 2011 г. и руководящих принципах ТЕС 2012 г. рекомендовано, чтобы конкретные контрольные диапазоны для ТТГ на ранних, средних и поздних стадиях беременности составляли 0–2,5 мМЕ/л; 0,2–3,0 мМЕ/л и 0,3–3,0 мМЕ/л соответственно, что широко принято международным сообществом. Однако несколько недавних исследований

показали, что более разумно установить специфические для беременности диагностические критерии на основе локальных уровней ТТГ, поскольку оценка функции щитовидной железы широко варьирует в зависимости от региона и расы. Настоящий анализ включал исследования с использованием различных диагностических критериев, а также сравнивал результаты стандарта АТА и конкретного стандарта. Высказано предположение, что при любом из критериев после диагностики СКГ риск выкидыша возрастёт (ОШ 2,04; АТА 1,58; конкретный стандарт). Кроме того, частота выкидышей на основе стандарта АТА выше, чем на основе конкретного стандарта [5].

Недавно S. Maraka и др. [6] в систематическом анализе сообщили, что беременность с СКГ тесно связана с более высокой смертностью плода (частотой выкидышей и мёртворождением). Данные, полученные в 3 индивидуальных исследованиях, основанных на конкретных диапазонах ТТГ, которые включали 7 случаев невынашивания беременности у 917 больных с СКГ и 131 случай у 23 778 здоровых женщин, не выявили достоверной разницы между больными с СКГ и здоровыми лицами (ОР 1,38; 95% ДИ 0,65–2,96;  $p = 0,40$ ). Каждое из этих исследований не выявило существенных различий в риске выкидыша между больными с СКГ и здоровыми женщинами (контролем). Кроме того, в соответствии с критериями АТА проведён мета-анализ, включивший 158 случаев невынашивания беременности у 2630 больных с СКГ и 322 случая у 22 528 здоровых женщин. Это свидетельствует о повышенном риске выкидыша у таких беременных женщин по сравнению со здоровыми лицами контрольных групп (ОР 2,07; 95% ДИ 1,70–2,53;  $p < 0,01$ ). Эти результаты предполагают, что выкидыш может быть обнаружен из-за использования определённых критериев СКГ. Следовательно, для беременности более полезно, если уровни ТТГ контролируются на уровне ниже 2,5 мМЕ/л на ранних сроках беременности.

В настоящее время остаётся спорным, следует ли лечить беременных с СКГ. Руководящие принципы АТА рекомендуют, чтобы Ат-ТПО-положительных пациенток (с положительным результатом теста на антитела к тиреопероксидазе) с ТТГ  $> 2,5$  мЮ/л и нормальным FT4 или пациенток с ТТГ  $> 10,0$  мЮ/л лечили L-тироксином (L-T4). Для Ат-ТПО-отрицательных пациенток с ТТГ  $> 2,5$  мМЕ/л нет достаточных доказательств для поддержки лечения L-T4. В руководящих принципах TES рекомендуется, чтобы женщины с ТТГ  $> 2,5$  мМЕ/л и нормальным FT4, независимо от положительности теста на Ат-ТПО, принимали лечение L-T4. Настоящее исследование показало, что у беременных с СКГ, которые проходили лечение L-T4, частота выкидышей была значительно ниже, чем у пациенток с СКГ без лечения, тогда как между пациентками, получавшими лечение, и здоровыми людьми не наблюдалось существенных различий.

Это обстоятельство указывает на то, что уровень лечения СКГ во время беременности должен быть улучшен, так как это помогает избежать выкидыша. Между тем риск выкидыша значительно выше у беременных женщин с СКГ, но не Ат-ТПО-положительных, что говорит о том, что мы также не можем игнорировать ведение отдельных пациенток с СКГ.

Аутоантитела щитовидной железы являются важными показателями для оценки состояния аутоиммунитета щитовидной железы. Ат-ТПО играют роль в повреждении щитовидной железы, активируя комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и уничтожающий эффект Т-клеток. Аутоиммунный тиреоидит считается основной причиной СКГ. D. Glinoer [7] показал, что аутоантитела щитовидной железы указывают на нарушение иммунной функции, которое вызывает невынашивание при нестабильной имплантации плаценты. R. Negro и др. [8] предположили, что аутоантитела щитовидной железы подразумевают плохую функцию щитовидной железы во время беременности, что может привести к клиническому и субклиническому гипотиреозу, увеличивая риск выкидыша. В частности, пациентки с СКГ с положительностью Ат-ТПО имели значительно более высокий риск выкидыша, чем отдельные пациентки с СКГ. Следовательно, в этих популяциях требуется больше внимания, и L-T4 следует рассматривать на ранней стадии, чтобы предотвратить неблагоприятные исходы беременности.

### Влияние витамина D на ПНБ

Витамин D, или кальциферол – жирорастворимый витамин, который в основном синтезируется в коже под воздействием солнечных лучей и в меньшей степени получается из рациона. Дермальный синтез является основным природным источником витамина D, но его производство зависит от таких факторов, как тип кожи, широта, сезон, время суток, площадь открытого тела, время воздействия, загрязнение окружающей среды и возраст. При воздействии ультрафиолетовых (солнечных) лучей 7-дегидрохолестерин превращается в витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). В растениях витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) вырабатывается из эргостерола. Люди могут метаболизировать и витамин D<sub>3</sub>, и витамин D<sub>2</sub>, но последний менее эффективен. Витамин D в основном связывается с витамин-D-связывающим белком, а также с сывороточным альбумином и липопротеинами для транспорта в печень. В печени витамин D подвергается первому ферментативному превращению митохондриальной формой 25-гидроксилазы, в результате чего образуется 25-гидроксивитамин D, или 25(OH)D (кальцидиол), основная циркулирующая форма витамина D. Второе ферментативное превращение происходит в основном в почках под действием 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1)

и 24 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP24), что приводит к образованию 1,25-дигидроксивитамина D, или 1,25(OH)<sub>2</sub>D (кальцитриола), активного метаболита витамина D. Действие 1,25(OH)<sub>2</sub>D опосредовано его специфичностью и высоким сродством к рецепторам витамина D, ядерным рецепторам, которые регулируют транскрипцию генов в тканях-мишенях. Рецепторы витамина D существуют не только в органах, участвующих в регуляции фосфата кальция, но и в других тканях и клетках, таких как мононуклеарные клетки, строма эндометрия, эндотелиальные клетки сосудов,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, кератиноциты и нервная ткань.

Показано, что активная форма витамина D играет классическую роль в регуляции гомеостаза кальция, фосфора и метаболизма костей. Помимо этой крайне необходимой функции, недавно установлено, что витамин D играет важную роль в модуляции иммунной системы путём регуляции секреции гормонов, иммунной функции, дифференцировки клеток и пролиферации. Витамин D участвует как в реакциях врождённого иммунитета, так и в реакциях адаптивного иммунитета, стимулируя первый и подавляя второй. Врождённый иммунитет включает активацию toll-подобных рецепторов в моноцитах, макрофагах и эпителиальных клетках различных тканей и органов, повышая способность макрофагов противостоять внутриклеточным бактериям. В адаптивной иммунной системе витамин D снижает активность Th1-клеток, уменьшая выработку гамма-интерферона (INF- $\gamma$ ), интерлейкинов IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и повышает активность клеток Th2, увеличивая продукцию IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. Витамин D также оказывает ингибирующее действие на клетки Th17 и стимулирующее действие на регуляторные T-клетки за счёт активации белка, участвующего в иммунных реакциях, фактор, который поддерживает дифференцировку и рост этих клеток. В дендритных клетках витамин D ингибирует их дифференцировку, созревание и снижает их иммуностимулирующую способность. Витамин D также подавляет пролиферацию B-клеток, дифференцировку плазматических клеток и выработку иммуноглобулинов.

В последние годы растёт интерес к роли витамина D в репродуктивной физиологии. Метаболизм витамина D во время беременности характеризуется физиологическим увеличением уровней материнского кальцитриола и кальцидиола, доступных для оптимального неонатального 25(OH)D статуса и повышением материнского уровня витамин D-связывающего белка. Материнский 25(OH)D проникает через плаценту и представляет собой основное соединение витамина D у плода. Эти изменения происходят в системе кровообращения и плаценте, что позволяет предположить, что плацента является важным местом метаболизма витамина D во время беременности. Во время нор-

мальной беременности адаптивная иммунная система матери подавляется, тогда как врождённая иммунная система относительно стимулируется. Эти изменения во взаимодействии между матерью и плодом благотворно влияют на иммунную толерантность и предотвращают отторжение плода. Нормальная беременность характеризуется сдвигом иммунного ответа от типа 1 к типу 2.

Что касается иммуномодулирующего действия витамина D, высказано предположение, что он может играть роль в иммунной регуляции на границе между матерью и плодом, способствуя адекватным уровням воспалительного ответа для децидуализации и имплантации. Несколько исследований обнаружили рецепторы витамина D, ферменты метаболизма витамина D и витамин D-связывающего белка в децидуальной ткани, тканях плаценты и эндометрии. Кроме того, некоторые исследования показали, что витамин D может оказывать прямое влияние на вероятность успеха репродуктивного лечения. В недавнем систематическом обзоре, включающем 11 исследований, изучали связь между состоянием витамина D и репродуктивными результатами. Исследователи продемонстрировали, что высокий статус витамина D связан с большими шансами на успешное репродуктивное лечение. Таким образом, диагностика и лечение дефицита витамина D у женщин, планирующих вспомогательное репродуктивное лечение, может быть полезна для оптимизации исходов беременности.

Несколько обзоров обнаружили высокую распространённость дефицита витамина D во всём мире. Дефицит витамина D, по-видимому, является основной проблемой общественного здравоохранения в мире для всех возрастных и этнических групп, даже для тех, кто проживает в странах с низкой широтой и высокой солнечной экспозицией. Европейское исследование оценило уровень распространённости дефицита витамина D, который вызывает озабоченность. Во всём мире дефицит витамина D присутствует более чем у половины беременных женщин и новорождённых. Дефицит витамина D классически характеризуется остеомалацией, остеопорозом и переломами костей, но низкие уровни витамина D связаны также с сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассеянным склерозом, хроническими инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, онкологическими заболеваниями и диабетом. Эффекты дефицита витамина D во время беременности связаны с некоторыми неблагоприятными исходами беременности, такими как преэклампсия, гестационный диабет, ограничение роста плода, материнские инфекции и преждевременные роды [4]. Согласно Кокрановскому обзору (2016 г.), доказательства того, следует ли рекомендовать витамин D в качестве части плановой дородовой помощи всем женщинам для улучшения исходов у матери и ребёнка, остаются не ясными [9].

Опубликовано несколько исследований о связи между дефицитом витамина D и самопроизвольным абортom (СА). Yi. Zhang и др. [5] в систематическом обзоре и метаанализе, который включал 5 когортных исследований [10–14], пришли к выводу, что чрезвычайно низкий уровень 25(OH)D (менее 20 нг/мл) был в значительной степени связан с повышенным риском СА в I триместре. Таким образом, тяжёлый материнский дефицит витамина D может быть изменяемым фактором риска в раннем эмбриональном развитии. W. Ноу и др. [15] обнаружили, что наличие одной или более истории неудачной клинической беременности в I триместре было связано с дефицитом витамина D, у 97% женщин с одним или более СА концентрация сыворотки 25(OH)D была ниже 30 нг/мл. Это исследование предполагает, что низкие уровни витамина D у женщин с неудачной клинической беременностью в анамнезе могут предрасполагать к повышенному риску СА.

### Ожирение и привычное невынашивание беременности

Число людей с ожирением во всём мире с 1975 г. утроилось. В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых людей ( $\geq 18$  лет) во всём мире имели избыточный вес. Это тревожное увеличение числа случаев избыточного веса и ожирения в последние десятилетия стало серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всех странах, особенно из-за высокого риска их связи со многими другими заболеваниями и смертностью. Последние статистические данные показали, что две трети женщин в возрасте старше 20 лет в Соединённых Штатах имеют индекс массы тела (ИМТ) более или равный  $25 \text{ кг/м}^2$ , то есть имеют избыточный вес или страдают ожирением, и 36% людей в США классифицируются как страдающие ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ). Таким образом, избыточный вес и ожирение также являются причиной для беспокойства среди специалистов в области репродуктивной медицины из-за более высокого риска возникновения этих состояний, вызывающих осложнения в перигестационном периоде. Такие осложнения включают невынашивание беременности, гибель плода, врождённые пороки развития, макросомию плода, гестационный диабет, преэклампсию, осложнения при вагинальных родах, более высокие показатели частоты кесарева сечения, тромбозомболические осложнения, послеродовую инфекцию и трудности при грудном вскармливании. Механизмы, ответственные за потерю беременности у женщин с избыточным весом и ожирением с ПНБ в анамнезе, плохо изучены. Учитывая большое число женщин детородного возраста с избыточным весом, и в свете того факта, что причина многих случаев ПНБ не установлена, необходимо выявить какие-либо связи между ожирением и ПНБ, в патофизиологии потери беременности в этих случаях должны быть определены

чёткие терапевтические меры для улучшения результатов у таких пациенток.

Исследования продемонстрировали связь между избыточным весом, ожирением и случайными выкидышами при естественных беременностях (тех, которые не требовали вспомогательных репродуктивных методов).

По данным ВОЗ, число женщин с избыточным весом и ожирением в Соединённом Королевстве и в других регионах мира выше, чем отмечалось во включённых исследованиях. Ожирение оказывает большое влияние на женскую фертильность, поскольку связано не только с потерей беременности, но и с супружеским бесплодием. Следовательно, этот факт может объяснить разницу между распространённостью наблюдаемого ожирения у женщин с повторным выкидышем и в общей популяции.

Мало что известно о связи между избыточным весом, ожирением и ПНБ. В двух исследованиях, включённых в этот статистический анализ, использовались аналогичные критерии включения (3 или более последовательных выкидыша) и одна и та же система классификации для определения избыточного веса и ожирения. Было возможно установить положительную взаимосвязь между ожирением и ПНБ, но не между избыточным весом и ПНБ. Негативное влияние ожирения на женскую фертильность наблюдалось также во время беременностей, возникающих в результате аутологичных циклов в случаях вспомогательной репродукции (с переносом новых эмбрионов). В большом исследовании, в котором оценивалось влияние ИМТ на все аутологичные циклы нового оплодотворения *in vitro* (ЭКО) в США в 2008–2013 гг. (494 097 циклов, 402 742 переноса, 180 855 беременностей), установлено, что женщины с ожирением имели статистически более низкую вероятность внутриутробной беременности (ОР 0,94; 95% ДИ 0,94–0,95) и живорождений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,86–0,88). Ожирение было связано со значительно более высоким риском выкидыша (ОР 1,23; 95% ДИ 1,20–1,26). Аномалии гипоталамо-гипофизарной системы имеют прямое влияние на качество ооцитов, развитие эмбрионов и восприимчивость эндометрия. Это – возможные физиопатологические механизмы, ответственные за невынашивание беременности у женщин с избыточным весом. Эмбрионы, сформированные из яйцеклеток женщин с избыточным весом и ожирением, демонстрировали более низкий потенциал развития после ЭКО, а также более низкую скорость образования бластоцисты. Чтобы сравнить восприимчивость эндометрия у женщин с избыточным и с нормальным весом, в исследованиях были оценены результаты циклов вспомогательной репродукции, в которых переносились эмбрионы, полученные от доноров яйцеклеток с нормальным весом [2]. J. Bellver и др. [16] изучили результаты 9587 циклов овуляции у доноров с нормальным весом

и наблюдали более низкую частоту имплантации, более низкую частоту беременности и меньшее число живорождений среди реципиентов с ожирением, хотя частота выкидышей была одинаковой. В недавнем метаанализе E.S. Jungheim и соавт. [17] пришли к выводу, что ожирение не влияло на результаты ЭКО у женщин, которые использовали ооциты от доноров с нормальным весом, предполагая, что качество ооцитов, а не восприимчивость эндометрия может быть основным фактором, влияющим на результаты ЭКО у женщин с ожирением, использовавших аутологичные ооциты. Другая возможность заключается в том, что механизмы, связанные с невынашиванием беременности у женщин с ожирением, запускаются на постимплантационной фазе, в которой задействованы собственные механизмы. Некоторые иммунологические нарушения обсуждались как возможные причины идиопатического ПНБ; эти расстройства чаще всего проявляются в первые недели беременности. Среди основных изученных иммунологических механизмов особое значение имеют следующие: гиперактивность естественных клеток-киллеров; дисбаланс Th1 и ответа Th2, с преобладанием ответа Th1 и низкой концентрацией регуляторных Т-клеток CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>. Ожирение является состоянием хронического воспаления, о чём свидетельствуют многочисленные маркеры, такие как высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Сходство в иммунологических профилях женщин с ожирением и женщин с идиопатическим ПНБ в анамнезе может служить отправной точкой для объяснения высокого риска акушерских осложнений в этих группах женщин, начиная от сложности имплантации эмбриона и заканчивая осложнениями в родах и в послеродовом периоде. В свете прямой связи между избыточным весом и различными акушерскими осложнениями контроль веса стал необходимостью в консультировании для пар до зачатия, потому что это сложный фактор риска.

Следовательно, в свете сходства иммунологических механизмов, связанных со случаями ПНБ и ожирения, важность диеты для иммуномодуляции во время женского репродуктивного процесса следует исследовать как терапевтическую меру, направленную на улучшение исходов беременности. Есть основания полагать, что диета играет главную и центральную роль в регулировании хронического воспаления. Некоторые специальные диетические компоненты могут влиять на воспаление, тем самым уменьшая или увеличивая потенциальный риск акушерских осложнений. Диеты с большим количеством красного мяса, молочных продуктов с высоким содержанием жира и простых углеводов связаны с высоким уровнем СРБ и ИЛ-6, которые являются иммунологическими маркерами, также наблюдаемыми при ожирении и ПНБ. С другой стороны, средиземноморская диета, которая в основном состоит из зерна, рыбы, фруктов, листовых

зелени, бобовых, умеренного количества алкоголя, оливкового масла и ограниченного количества красного мяса, связана с низким уровнем воспаления.

### Влияние алкоголя на ПНБ

Органы общественного здравоохранения рекомендуют полное воздержание от алкоголя для женщин, которые беременны или могут забеременеть [18], однако около 8–20% женщин употребляют алкоголь во время беременности, и более половины подвергаются воздействию алкоголя на раннем сроке беременности. Несмотря на заявленные ограничения, обзор 24 исследований подтверждает выводы о том, что никакое количество алкоголя, как известно, не является безопасным, и предоставляет конкретную информацию о дополнительном риске для каждого дополнительно употребляемого напитка в неделю.

Поскольку большинство выкидышей происходит на ранних сроках беременности, регистрация женщин вскоре после обнаружения беременности имеет решающее значение для получения репрезентативной выборки выкидышей. Шесть из 14 когортных исследований в этом обзоре либо не набирали наибольшее количество участников в I триместре, либо не сообщали о среднем гестационном возрасте при регистрации. Это ограничивает обобщаемость результатов для очень ранних потерь.

Во всех исследованиях воздействие алкоголя получено путём самоотчетов матери. Употребление алкоголя во время беременности является стигматизацией и отклонением от желаемого поведения, поэтому тенденция реагировать так, как это воспринимают другие, может повлиять на создание отчетов.

Потребление алкоголя обычно классифицируется как количество напитков, потребляемых в неделю. В этом соглашении не учитывается количество случайно выпитого алкоголя в неделю, непредвиденная доза или пьянство. Методы определения количества потребляемого алкоголя неодинаково учитывали содержание алкоголя по типу напитка и размеру напитка. Как беременные, так и женщины в общей популяции имеют тенденцию переоценивать размер стандартного напитка. В среднем содержание алкоголя в напитке, по оценкам женщин в общей популяции, на 43% больше, чем в стандартном напитке. В результате категории доз, используемые в анализе доза–ответ, вероятно, в разной степени приближаются к истинному воздействию. Неточность в определении дозы алкоголя уменьшает способность точно оценивать зависимость доза–ответ. Кроме того, 3 из 17 исследований с информацией о дозозависимых эффектах не были скорректированы с учётом возможных факторов. Тем не менее анализ подгрупп исследований с откорректированными оценками не отличался от оценки, включающей все дозозависимые эффекты (ОШ 1,05 vs 1,06) [19].

Одно исследование показало, что у женщин, которые пили только алкогольные напитки во время беременности, риск выкидыша более чем в 2 раза выше по сравнению с воздержавшимися, в то время как употребление только вина, только пива или комбинации алкогольных напитков не было связано с повышенным риском выкидыша [20]. Другое исследование не выявило связи между количеством бокалов вина или общего количества алкогольных напитков в неделю и риском выкидыша.

Расчёт времени воздействия алкоголя во время беременности, вероятно, играет решающую роль в определении риска выкидыша, но нет единого мнения о том, как использовать эту информацию при измерении риска. Более половины женщин употребляют алкоголь во время беременности, но большинство из них прекращают или резко сокращают его потребление после выявления беременности. Половина исследований в этом обзоре оценивала, произошло ли изменение употребления алкоголя по сравнению с показателем до беременности, однако эта информация редко включалась в оценку ассоциации. Чаще всего употребление алкоголя классифицировалось как потребление после выявления беременности, в то время как в некоторых исследованиях подсчитывалось среднее значение по беременности. Эти подходы ограничены, так как первый пренебрегает эффектом раннего воздействия алкоголя, а второй игнорирует тот факт, что большинство употреблений происходит на ранних сроках беременности, а затем быстро снижается после выявления беременности. Одно исследование оценило риск по неделям воздействия и продемонстрировало, что потребление трёх или более напитков в течение 8–10 недель беременности ассоциировано с наибольшим риском. В.А. Bailey и др. измерили влияние продолжительного употребления алкоголя во время беременности и обнаружили, что каждый дополнительный день воздействия увеличивал относительный риск выкидыша на 3% [21].

## Заключение

Субклинический гипотиреоз – фактор риска выкидыша у женщин на сроке до 20 нед беременности, и раннее лечение может снизить вероятность выкидыша. Частота выкидышей выше у изолированных пациенток с СКГ и ещё более увеличивается у беременных с СКГ и положительным результатом теста на аутоантитела к щитовидной железе.

Во всём мире дефицит витамина D во время беременности широко распространён, и в последних исследованиях сообщалось о связи между низким уровнем витамина D и ПНБ. Роль витамина D в репродуктивном здоровье подтверждается наличием рецепторов и ферментов, которые участвуют в метаболизме витамина D в эндометрии и децидуальной оболочке. Исследования показывают, что витамин D может играть

иммунорегуляторную роль, способствуя имплантации эмбриона и успешной беременности. Тем не менее остаётся неясным, есть ли польза от приёма витамина D только для женщин с ПНБ и низким уровнем витамина D или иммунологическими нарушениями, или для всех женщин с ПНБ; эта информация важна для клинической практики.

На основании данных, имеющихся в современной литературе, можно установить положительную взаимосвязь между ожирением и ПНБ. Мало что известно о механизмах, ответственных за потерю беременности у пациенток с избыточной массой тела, но общие иммунопатологические пути, по-видимому, существуют. Всё ещё недостаточно данных, чтобы доказать, что одних только вмешательств по контролю массы тела (таких как низкокалорийные диеты и физическая активность) достаточно для снижения частоты выкидышей.

Употребление алкоголя во время беременности увеличивает риск выкидыша, и это зависит от его дозы. Эти данные согласуются с рекомендациями общественного здравоохранения о том, что никакое количество алкоголя во время беременности не является безопасным. Постепенное снижение дозы алкоголя может привести к снижению риска. Информации о том, как структура употребления алкоголя на ранних сроках беременности влияет на риск, очень мало. Большинство женщин снижают дозы или прекращают употреблять алкоголь после обнаружения беременности, и риск, вероятно, зависит от того, когда во время беременности происходит употребление алкоголя.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976 // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977. Vol. 56. P. 247–253.
2. *Cavalcante M.B., Sarno M., Peixoto A.B., Araujo EJr, Barini R.* Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *J Obstet Gynaecol Res.* 2019. Vol. 45. N 1. P. 30–38. doi: 10.1111/jog.13799
3. *Rasmak Roepke E., Hellgren M., Hjertberg R., Blomqvist L., Mathiesen L., Henic E., et al.* Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analyses // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018. Vol. 97. N 8. P. 921–941. doi: 10.1111/aogs.13352
4. *Gonçalves D.R., Braga A.I., Braga J., Marinho A.* Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature // *Am J Reprod Immunol.* 2018. Vol. 80. N 5. P. e13022. doi: 10.1111/aji.13022
5. *Zhang Yi., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z.* Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. N 4. P. e0175708. doi: 10.1371/journal.pone.0175708
6. *Maraka S., Singh Ospina N.M., O’Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., Gionfriddo M.R., et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid.* 2016. Vol. 26. N 4. P. 580–590. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
7. *Glinoe D.* Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91. P. 2500–2502. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0834>

Обзоры литературы

8. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. Vol. 91. P. 2587–2591. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603>
9. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 1. P. CD008873.
10. Zhou J, Su L, Liu M, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China // *Eur J Clin Nutr*. 2014. Vol. 68. Vol. 8. P. 925–930. doi: [10.1038/ejcn.2014.99](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.99)
11. Andersen L.B., Jorgensen J.S., Jensen T.K., et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first trimester miscarriage in the Odense Child Cohort // *Am J Clin Nutr*. 2015. Vol. 102. N 3. P. 633–638.
12. Schneuer F.J., Roberts C.L., Guilbert C., et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population // *Am J Clin Nutr*. 2014. Vol. 99. N 2. P. 287–295.
13. Aydogmus S., Kelekci S., Aydogmus H., et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women in a Turkish population and impact on perinatal outcomes // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015. Vol. 28. N 15. P. 1828–1832.
14. Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R., Napolitano P.G., Ippolito D.L. Vitamin D deficiency in early pregnancy // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. N 4. P. e0123763. doi: [10.1371/journal.pone.0123763](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123763)
15. Hou W., Yan X.-T., Bai C.-M., Zhang X.-W., Hui L.-Y., Yu X.-W. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss // *Eur J Clin Nutr*. 2016. Vol. 70. N 9. P. 1004–1008.
16. Bellver J., Pellicer A., Garcia-Velasco J.A., Ballesteros A., Remohi J., Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: Clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors // *Fertil Steril*. 2013. Vol. 100. P. 1050–1058.
17. Jungheim E.S., Schon S.B., Schulte M.B., DeUgarte D.A., Fowler S.A., Tuuli M.G. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: A systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod*. 2013. Vol. 28. P. 2720–2727.
18. Green P.P., McKnight-Eily L.R., Tan C.H., Mejia R., Denny C.H. Vital signs: alcohol-exposed pregnancies – United States, 2011–2013 // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016. Vol. 65. P. 91–97.
19. Sundermann A.C., Zhao S., Young Ch.L., Lam L.A., Jones S.H., Velez Edwards D.R., Hartmann K.E. Alcohol use in pregnancy and miscarriage: a systematic review and meta-analysis // *Alcohol Clin Exp Res*. 2019. Vol. 43. N 8. P. 1606–1616. doi: [10.1111/acer.1412](https://doi.org/10.1111/acer.1412)
20. Avalos L.A., Roberts S.C., Kaskutas L.A., Block G., Li D.K. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage // *Subst Use Misuse*. 2014. Vol. 49. P. 1437–1445.
21. Bailey B.A., Sokol R.J., et al. Prenatal alcohol exposure and miscarriage, stillbirth, preterm delivery, and sudden infant death syndrome // *Alcohol Res Health*. 2011. Vol. 34. N 1. P. 86–91.
4. Gonçalves DR, Braga A1, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13022. doi: [10.1111/aji.13022](https://doi.org/10.1111/aji.13022)
5. Zhang Yi, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175708. doi: [10.1371/journal.pone.0175708](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708)
6. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580–590. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
7. Glinoeir D. Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2500–2502. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0834>
8. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2587–2591. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603>
9. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD008873.
10. Zhou J, Su L, Liu M, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(8):925–930. doi: [10.1038/ejcn.2014.99](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.99)
11. Andersen LB, Jorgensen JS, Jensen TK, et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):633–638.
12. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(2):287–295. doi: [10.3945/ajcn.113.065672](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.065672)
13. Aydogmus S, Kelekci S, Aydogmus H, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women in a Turkish population and impact on perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(15):1828–1832.
14. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123763. doi: [10.1371/journal.pone.0123763](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123763)
15. Hou W, Yan X-T, Bai C-M, Zhang X-W, Hui L-Y, Yu X-W. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):1004–1008.
16. Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Ballesteros A, Remohi J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: Clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*. 2013;100:1050–1058.
17. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28:2720–2727.
18. Green PP, McKnight-Eily LR, Tan CH, Mejia R, Denny CH. Vital signs: alcohol-exposed pregnancies – United States, 2011–2013. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:91–97.
19. Sundermann AC, Zhao S, Young ChL, Lam LA, Jones SH, Velez Edwards DR, Hartmann KE. Alcohol use in pregnancy and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(8):1606–1616. doi: [10.1111/acer.1412](https://doi.org/10.1111/acer.1412)
20. Avalos LA, Roberts SC, Kaskutas LA, Block G, Li DK. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse*. 2014;49:1437–1445.
21. Bailey BA, Sokol RJ, et al. Prenatal alcohol exposure and miscarriage, stillbirth, preterm delivery, and sudden infant death syndrome. *Alcohol Res Health*. 2011;34(1):86–91.

REFERENCES

1. WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56:247–253.
2. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo E Jr, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):30–38. doi: [10.1111/jog.13799](https://doi.org/10.1111/jog.13799)
3. Rasmark Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Mathiesen L, Henic E, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):921–941. doi: [10.1111/aogs.13352](https://doi.org/10.1111/aogs.13352)

Поступила 19.12.2020

Принята к печати 13.01.2021

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Унаниян Ара Леонидович**, д.м.н., профессор [Ara L. Unanyan, MD, PhD, Professor], адрес: 119991, Россия, г. Москва; [address:119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: [9603526@mail.ru](mailto:9603526@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

**Пивазян Лаура Горовна** [Laura G. Pivazyan], e-mail: [laurapivazyan98@gmail.com](mailto:laurapivazyan98@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>

**Закарян Аракся Аршаковна** [Araksya A. Zakaryan], e-mail: [araksya.zakaryan99@mail.ru](mailto:araksya.zakaryan99@mail.ru)

**Пойманова Ольга Фёдоровна** [Ol'ga F. Poimanova], e-mail: [9603526@mail.ru](mailto:9603526@mail.ru)

**Бондаренко Екатерина Николаевна** [Ekaterina N. Bondarenko], e-mail: [9603526@mail.ru](mailto:9603526@mail.ru)

**Ищенко Анатолий Иванович**, д.м.н., профессор [Anatolii I. Ishchenko, MD, PhD, Professor], e-mail: [snegirevclinic@gmail.com](mailto:snegirevclinic@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>