



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.5.007>



Мицкевич Е.А. ✉, Дивакова Т.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Реабилитация репродуктивной функции у пациентов с самопроизвольным выкидышем при истмико-цервикальной недостаточности в анамнезе

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идея, сбор данных, обработка результатов, статистическая обработка, формулировка выводов и рекомендаций, написание и оформление публикации – Мицкевич Е.А.; идея, формулировка выводов и рекомендаций – Дивакова Т.С.

Подана: 03.10.2022

Принята: 17.10.2022

Контакты: mitskevichkatsiaryna@gmail.com

Резюме

Цель. Определить объем, эффективность медицинской диагностики и помощи для реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки у пациентов с самопроизвольным выкидышем на фоне истмико-цервикальной недостаточности.

Материалы и методы. В исследование были включены 294 женщины. Основную группу составил 91 пациент с самопроизвольным выкидышем на фоне ИЦН, группу сравнения – 103 пациента со срочными родами на фоне ИЦН, контрольную группу – 100 женщин со срочными родами без ИЦН. Изучены анамнестические данные, особенности течения настоящей беременности, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Выполнена оценка влияния изученных факторов на сроки завершения беременности. Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2016) и STATISTICA (версия 12.0).

Результаты. Немодифицируемыми факторами риска самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН являются: ИЦН в анамнезе, самопроизвольный выкидыш в позднем сроке в анамнезе, преждевременные роды в анамнезе; высокий паритет родов; повторные медицинские аборт и вакуум-аспирации; хирургические вмешательства с расширением цервикального канала; НДСТ средней и тяжелой степени. Модифицируемыми факторами риска, в отношении которых можно выполнить первичную и вторичную профилактику невынашивания у пациентов с ИЦН, оказались: интергенетический интервал менее 1 года; врожденные аномалии развития матки; гиперпролактинемия; нарушения менструального цикла; никотиновая зависимость; дисплазия шейки матки во время настоящей беременности; бессимптомная бактериурия во время настоящей беременности. Использование ПК с 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола в течение 12 месяцев позволяет снизить риск самопроизвольного выкидыша в 2 раза, выполнить диагностические и лечебные процедуры для реабилитации репродуктивной функции при наличии высокой приверженности и профиле безопасности в 79,2% случаев. Персонализированная программа реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки у пациентов

с самопроизвольным выкидышем на фоне ИЦН в анамнезе, включающая интергенетический интервал не менее 12 месяцев, коррекцию врожденных аномалий развития матки, нарушений менструального цикла, санацию хронических очагов инфекции, донацию микроэлементов и витаминов согласно индивидуальным потребностям, позволяет снизить невынашивание беременности на 19,0% и повысить число срочных родов на 26,7%.

Заключение. Прогнозирование особенностей гестации у пациентов с невынашиванием беременности и ИЦН в анамнезе, выбор оптимального объема оказания медицинской диагностики и помощи во время интергенетического интервала и на этапе прегравидарной подготовки будут способствовать снижению репродуктивных потерь.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, самопроизвольный выкидыш, реабилитация репродуктивной функции, прегравидарная подготовка

Ekaterina A. Mitskevich ✉, Tatiana S. Divakova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Rehabilitation of Reproductive Function in Patients with Miscarriage and Cervical Insufficiency in History

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: idea, data collection, processing of results, statistical processing, conclusions and recommendations, writing and design of the publication – Mitskevich E.; idea, conclusions and recommendations – Divakova T.

Submitted: 03.10.2022

Accepted: 17.10.2022

Contacts: mitskevichkatsiaryna@gmail.com

Abstract

The aim. To determine the structure and effectiveness of medical diagnostics and care for the rehabilitation of reproductive function and preconception in patients with miscarriage and cervical insufficiency in history.

Materials and methods. The study included 294 women. The main group consisted of 91 patients with miscarriage and cervical insufficiency in history, the comparison group – 103 patients with term delivery and cervical insufficiency in history, the control group – 100 women with term delivery cervical insufficiency. The anamnestic data, features of the current pregnancy, the results of laboratory and instrumental research methods were studied. The impact of the studied factors on the timing of the completion of pregnancy was assessed. Statistical analysis of the obtained data was carried out using computer programs Microsoft Excel (from the Microsoft Office 2016 package) and STATISTICA (version 12.0).

Results. Non-modifiable risk factors for miscarriage and cervical insufficiency in history are: history of cervical insufficiency, history of miscarriage in the second trimester, history of premature birth; high parity of childbirth; repeated medical abortions and vacuum aspirations; surgical interventions with the expansion of the cervical canal; moderate and severe degree of undifferentiated connective tissue dysplasia. Modifiable risk factors for which it is possible to perform primary and secondary prevention of miscarriage in

patients with cervical insufficiency were: intergenetic interval less than 1 year; congenital anomalies in the development of the uterus; hyperprolactinemia; menstrual irregularities; nicotine addiction; cervical dysplasia during present pregnancy; asymptomatic bacteriuria during present pregnancy. The use of oral contraceptive with 0.15 mg of desogestrel and 0.03 mg of ethinyl estradiol for 12 months can reduce the risk of miscarriage by 2 times, perform diagnostic and therapeutic procedures for the rehabilitation of reproductive function with high adherence and a safety profile in 79.2% of cases. A personalized program for the rehabilitation of reproductive function and preconception in patients with miscarriage against the background of cervical insufficiency in history, including an intergenetic interval of at least 12 months, correction of congenital anomalies in the development of the uterus, menstrual disorders, sanitation of chronic foci of infection, donation of microelements and vitamins according to individual needs, allows to reduce miscarriage by 19.0% and increase the number of term deliveries by 26.7%.

Conclusion. Predicting the features of gestation in patients with miscarriage and a history of cervical insufficiency, choosing the optimal structure of medical diagnostics and care during the intergenetic interval and at the stage of preconception preparation will help reduce reproductive losses.

Keywords: cervical insufficiency, spontaneous miscarriage, rehabilitation of reproductive function, preconception preparation

■ ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья и поведение будущих родителей до зачатия, в интергенетический период, имеет важное значение для течения беременности и здоровья ребенка [1–5]. Оптимизация стратегии в отношении здоровья и образа жизни во время прекоцепции жизненно важна, поскольку некоторые из факторов, влияющих на исходы родов, проявляются на ранних стадиях беременности, нередко до того, как женщина узнает о беременности и будет находиться под медицинским наблюдением [6–8]. Существует ряд модифицируемых негативных факторов, которые невозможно нивелировать в краткосрочной перспективе, и, следовательно, устранение этих факторов является одной из целей прекоцептивной подготовки. К ним относятся сбалансированное питание, контроль веса, прекращение курения, употребления алкоголя, а также лечение инфекций, передающихся половым путем, у обоих супругов [9–15]. Все это также может оптимизировать фертильность, повышая тем самым вероятность естественного зачатия [8, 10, 12–18].

Увеличение возраста женщин, реализующих репродуктивную функцию, накопление патологических состояний гинекологической сферы и соматических заболеваний, необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий определяют портрет пациента, обращающегося за рекомендациями о планировании беременности [3, 8, 10, 11]. Однако если для условно здоровых женщин минимальный рекомендованный объем обследования определен и валидизирован, то у пациентов с невынашиванием беременности и ИЦН объем медицинской помощи разнообразен, неоднороден и дискуссионен [17–20]. Понимание особенностей течения беременности у женщин с ИЦН, которая имеет связь с невынашиванием беременности, позволит оказывать медицинскую помощь персонализированно, учитывая

индивидуальные особенности анамнеза, на основе принципов доказательной медицины, представленных в национальном клиническом протоколе и международных руководствах [21–25]. Все вместе обеспечит выбор активной тактики, которая позволит выполнить диагностику, профилактические и лечебные мероприятия интергенетического периода своевременно и эффективно.

Комплексное и целостное обследование состояния здоровья женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, которые в настоящее время планируют беременность, является важной задачей организации специализированной помощи для реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки на основании индивидуальных факторов риска. Вторичная цель настоящего исследования – оценить результаты использования программы реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки у пациентов с самопроизвольным выкидышем на фоне ИЦН.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить объем, эффективность медицинской диагностики и помощи для реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки у пациентов с самопроизвольным выкидышем на фоне истмико-цервикальной недостаточности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для установления определяющих особенностей течения гестации у пациентов с невынашиванием беременности и ИЦН в исследование были включены 294 женщины. Основную группу составил 91 пациент с самопроизвольным выкидышем на фоне ИЦН. В основной группе 29 пациентов (подгруппа А) после самопроизвольного выкидыша получали определенную нами персонифицированную медицинскую диагностику и помощь согласно факторам риска для реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки, 32 пациента (подгруппа Б) после самопроизвольного выкидыша получали медицинскую диагностику и помощь согласно протоколам Республики Беларусь [23]. В группу сравнения были включены 103 пациента со срочными родами на фоне ИЦН, в контрольную группу – 100 женщин со срочными родами без ИЦН. Необходимым условием участия в проспективном исследовании было информированное согласие пациента. Все пациенты получали стационарное лечение в учреждениях здравоохранения Витебской области в 2016–2022 гг.: УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «Новополоцкая центральная городская больница». Изучены анамнестические данные, особенности течения настоящей беременности, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, сроки дебюта ИЦН. Выполнена оценка влияния изученных факторов на сроки завершения беременности.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2016) и STATISTICA (версия 12.0). При нормальном распределении величин применяли методы параметрической статистики. Результаты исследований представлены в виде: $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего. Достоверность различий (p) между сравниваемыми группами



признана значимой по критерию t (Стьюдента – Фишера) при вероятности безошибочного прогноза $\geq 95\%$ ($p < 0,05$). В случае отличного от нормального распределения данных для дальнейшего анализа применяли методы непараметрической статистики. Результаты исследований представлены в виде: Me (25–75%), где Me – медиана. Достоверность различий качественных признаков в исследуемых группах определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Для расчета вероятности исходов использовали относительный риск (ОР, ДИ 95%). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин в группах исследования достоверно не различался ($31 \pm 7,8$ года). Образование, семейный статус, характер труда, индекс массы тела в группах исследования также были сопоставимы.

Изучили особенности генеративной функции во всех группах пациентов (рис. 1).

Полученные результаты показали, что наиболее значимыми для самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН во время настоящей беременности являются следующие анамнестические данные: ИЦН в анамнезе; преждевременные роды в анамнезе; высокий паритет родов (≥ 3); инструментальное прерывание беременности; самопроизвольный выкидыш в позднем сроке.

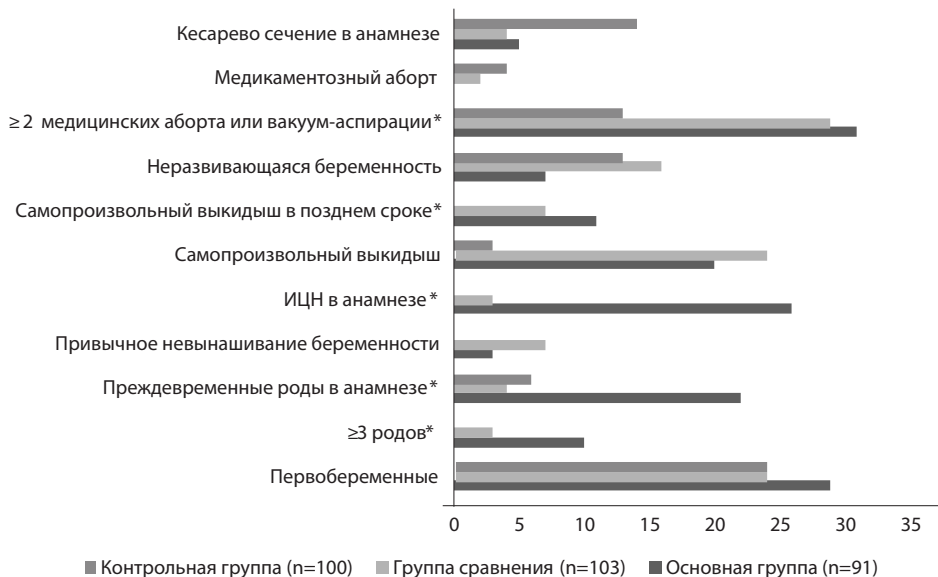


Рис. 1. Характеристика генеративной функции у пациентов в группах исследования

Примечание: * обозначены критерии и данные, показавшие статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Fig. 1. Characteristics of the generative function in patients in the study groups

Note: * indicates criteria and data, showing statistically significant differences ($p < 0.05$).

Обращает на себя внимание сопоставимое число первобеременных во всех сравниваемых группах; количество же многорожавших женщин (≥ 3 родов) в группах исследования статистически значимо различалось: 21, 8 и 7 женщин ($\chi^2=14,419$; $p<0,001$). Среди повторнобеременных женщин сравнили продолжительность интергенетического интервала накануне настоящей беременности. Она составила более 2 лет у 27, 63 и 53 женщин ($\chi^2=21,022$; $p<0,001$), 1–2 года у 21, 14 и 19 женщин ($\chi^2=4,848$; $p=0,089$), менее 1 года у 14, 2 и 4 женщин ($\chi^2=18,873$; $p<0,001$) в группах исследования соответственно.

Важной характеристикой пациентов с ИЦН являлось высокое количество медицинских аборт и вакуум-аспираций, особенно в сравнении с преобладающими медикаментозными прерываниями беременности у здоровых женщин. Такие показатели могут свидетельствовать о проблемах планирования семьи, использования надежных методов контрацепции и осведомленности женщин о преимуществах медикаментозного прерывания беременности.

Результаты исследования наличия гинекологических заболеваний у пациентов сравниваемых групп представлены на рис. 2.

Распространенность в группах и подгруппах исследования рубцовой деформации шейки матки, первичного и вторичного бесплодия, эктопической беременности,

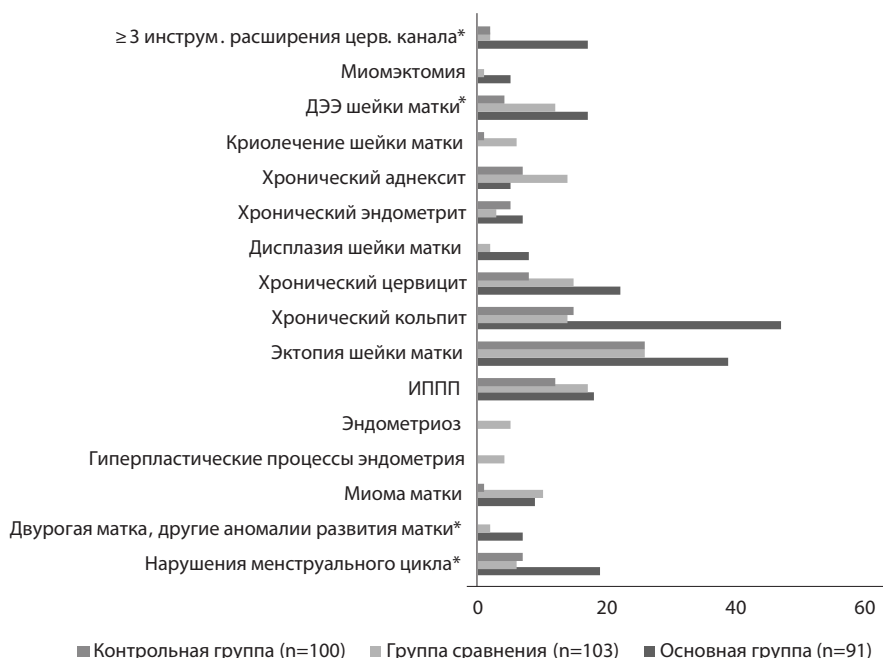


Рис. 2. Частота гинекологических заболеваний у пациентов

Примечание: * обозначены критерии и данные, показавшие статистически значимые различия ($p<0,05$).

Fig. 2. The frequency of gynecological diseases in patients

Note: * indicates criteria and data, showing statistically significant differences ($p<0.05$).

объемных образований яичников, диффузных и очаговых заболеваний молочной железы была незначительной и статистически сопоставимой. Важными критериями, характеризующими пациентов основной группы, оказались врожденные аномалии матки, нарушения менструального цикла. Достоверно лидирующими для высокого риска невынашивания беременности на фоне ИЦН оказались хирургические вмешательства на шейке матки (ДЭЭ), в том числе с расширением цервикального канала (≥ 3 раза).

Соматический и эндокринный статус беременных, включенных в исследование, представлен на рис. 3.

Полученные результаты свидетельствовали о слабой корреляции соматической и эндокринной патологии с развитием ИЦН. Значимыми оказались хронический холецистит, ЖКБ, а также гиперпролактинемия. Некоторые патологические состояния для риска формирования ИЦН достигали критического значения: малые аномалии сердца, миопия и хронический аутоиммунный тиреоидит. Другая обширная патология, включая хирургические, травматологические, неврологические, аутоиммунные и эндокринные заболевания, встречалась редко.

Никотиновая зависимость у пациентов с ИЦН диагностирована чаще, особенно в основной группе (9,9%), однако значения не достигли статистической достоверности ($p=0,056$).

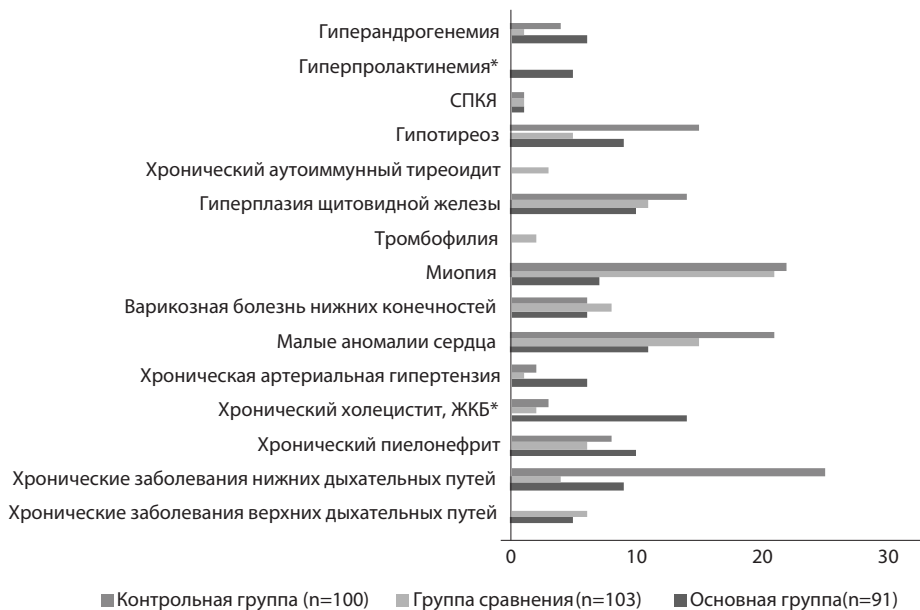


Рис. 3. Соматический и эндокринный статус у пациентов групп исследования

Примечание: * обозначены критерии и данные, показавшие статистически значимые различия ($p<0,05$).

Fig. 3. Somatic and endocrine diseases in patients of study groups

Note: * indicates criteria and data, showing statistically significant differences ($p<0.05$).

Таблица 1

Распространенность НДСТ и степень ее тяжести у пациентов групп исследования

Table 1

The prevalence of undifferentiated connective tissue dysplasia and its severity in patients of study groups

Критерий	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	χ^2 ; p
	n (%)	n (%)	n (%)	
НДСТ	43 (47,3)	45 (43,7)	31 (31,0)	5,991; 0,053
– легкой степени	18 (19,8)	28 (30,8)	19 (19,0)	2,389; 0,303
– средней степени*	4 (4,4)	10 (9,7)	16 (16,0)	7,044; 0,030
– тяжелой степени*	21 (23,1)	7 (6,8)	6 (6,0)	17,110; <0,001

Примечание: * обозначены критерии и данные, показавшие статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Note: * indicates criteria and data, showing statistically significant differences ($p < 0.05$).

Нами также оценена распространенность НДСТ среди изучаемых пациентов. Для определения наличия патологии использовали таблицу значимости клинических маркеров НДСТ Т.И. Кадуриной (2008 г.), ранжирование признаков НДСТ у беременных по информативности Н.В. Керимкуловой (2015 г.) (табл. 1).

Распространенность НДСТ в основной группе была выше, наибольшие показатели отмечены по НДСТ средней и тяжелой степени.

Результаты изучения особенностей течения беременности у пациентов групп исследования представлены на рис. 4.

Статистически значимыми ($p \leq 0,05$) оказались различия в группах по наличию дисплазии шейки матки во время настоящей беременности и бессимптомной бактериурии. Максимальные значения распространенности дисплазии шейки матки во время беременности в 1-й подгруппе согласовывались с высокой заболеваемостью ИППП, воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища как во время беременности, так и до нее. Иные осложнения беременности, такие как гестационный сахарный диабет, низкая плацентация, гепатоз беременных, были крайне мало распространены либо не зарегистрированы из-за прерывания беременности до 22 недель, что не позволило определить расхождение в группах исследования.

Дебют ИЦН в основной группе исследования составил $Me = 17$ (15; 20) недель гестации. Понимание этой тенденции особенно важно для определения группы риска самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН, поскольку прогнозировать и выявлять данную патологию, особенно у первобеременных женщин, довольно сложно.

В основной группе оценили соответствие объективного и ультразвукового статуса шейки матки. В 237 случаях (79,0%) результаты осмотра соответствовали заключению УЗИ. У 202 (66,7%) пациентов заболевание было выявлено во время второго ультразвукового скрининга. В основной и группе сравнения преобладали реализация ИЦН по типу укорочения шейки матки – 189 (63,0%) пациентов, по типу раскрытия цервикального канала на всем протяжении – 58 (19,3%) пациентов, сочетание признаков – 53 пациента (17,7%). В основной группе укорочение шейки матки было у 32 (35,2%) пациентов, раскрытие цервикального канала на всем протяжении – у 10 (11,0%) пациентов, сочетание признаков – у 49 (53,8%) пациентов. В группе сравнения укорочение шейки матки было у 78 (75,7%) пациентов, раскрытие

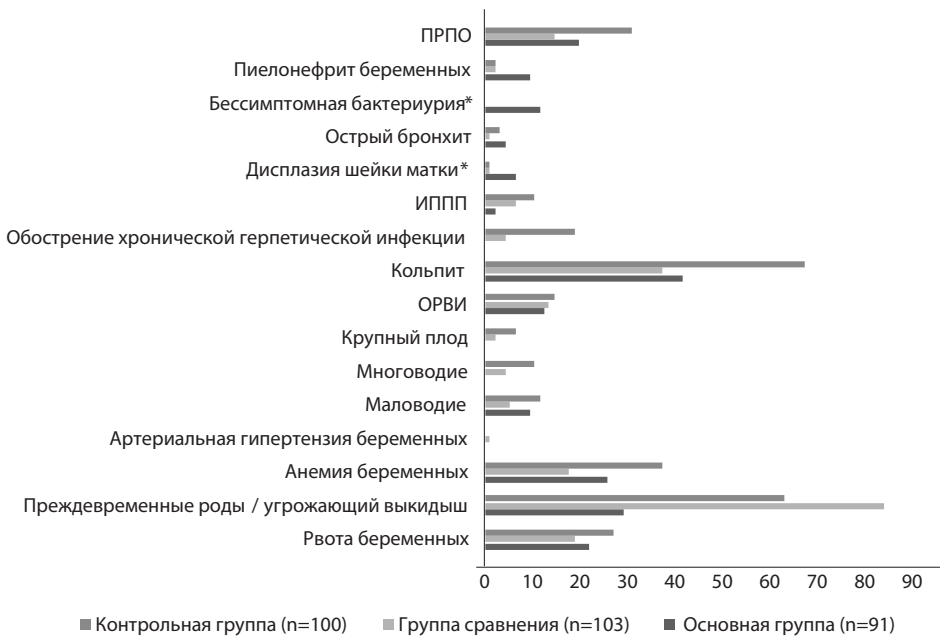


Рис. 4. Осложнения беременности у пациентов групп исследования

Примечание: * обозначены критерии и данные, показавшие статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Fig. 4. Complications of pregnancy in patients of study groups

Note: * indicates criteria and data, showing statistically significant differences ($p < 0.05$).

цервикального канала на всем протяжении – у 9 (8,7%) пациентов, сочетание признаков – у 16 (15,5%) пациентов.

Были изучены основные маркеры воспалительного процесса, тесно ассоциированного с прогрессированием ИЦН и досрочным прерыванием беременности. При сравнении количества лейкоцитов в ОАК и С-реактивного белка (СРБ) в БАК в 20 и 32 недели беременности были получены сопоставимые результаты. В основной группе в 20 недель беременности лейкоцитоз составил $Me=10,0$ (4,1; 15,6), СРБ – $Me=4,6$ (0; 9,0). В группе сравнения и контрольной группе соответствующие показатели в 20 недель беременности были $Me=8,9$ (3,9; 18,5) и $Me=10,1$ (4,9; 16,2); $Me=3,6$ (0; 7,8) и $Me=3,2$ (0; 10,4), в 32 недели беременности – $Me=9,7$ (5,2; 17,6) и $Me=11,0$ (5,7; 14,8); $Me=4,0$ (0; 6,8). Указанные показатели не превышали нормативных значений в динамике в группах исследования вне зависимости от исходов беременности в сравнении с контрольной группой. Такие результаты свидетельствуют об отсутствии валидизированных, доступных и информативных маркеров воспалительного процесса, позволяющих подтвердить хориоамнионит и прогнозировать неблагоприятные исходы беременности у пациентов с ИЦН.

При изучении эффективности применения различных методов лечения ИЦН выявлено, что акушерский разгружающий пессарий был использован у 108 (55,7%) пациентов, вагинальный серкляж – у 23 (11,9%) пациентов. Гормональную терапию получал 171 (88,1%) пациент. Сочетание гормональной терапии, вагинального серкляжа и акушерского разгружающего пессария было использовано у 15 (7,7%) пациентов. Такой подход комбинированного использования всех известных методов коррекции ИЦН практикуется до настоящего времени в некоторых учреждениях здравоохранения, несмотря на то, что результаты научных исследований последних лет свидетельствуют об увеличении количества осложнений беременности, связанных с инфицированием хориона и амниотических оболочек [24].

Из-за сроков дебюта заболевания и прерывания беременности в основной группе было сложно провести сравнительный анализ эффективности методов лечения ИЦН. Гормональную терапию получали 80 (87,9%) пациентов с продолжительностью Ме=11 (3; 20) дней, акушерский разгружающий пессарий был введен 15 пациентам (16,5%), вагинального серкляжа не было. Такие результаты связаны с широкой распространенностью воспалительных заболеваний нижних отделов полового тракта во время беременности у пациентов данной группы, требующих санации и контроля излеченности. Поэтому сроки самопроизвольного выкидыша на фоне прогрессирующей ИЦН и противовоспалительной терапии не позволили выполнить серкляж или использовать пессарий.

Все из 91 случая позднего самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН произошли в стационаре. У 69 (75,8%) пациентов самопроизвольный выкидыш начался с преждевременного разрыва плодных оболочек, у 22 (24,2%) – с развития регулярной родовой деятельности. Послеоперационный период протекал без особенностей. Не отмечено таких осложнений, как перфорация матки, кровотечение, септические. Средняя продолжительность госпитализации составила $7,2 \pm 3,8$ дня.

Результатом анализа особенностей анамнеза, осложнений и исходов беременности основной, контрольной и групп сравнения определены факторы, определяющие высокий риск самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН: ИЦН в анамнезе (ОР=2,5; 95% CI 2,1–3,1); преждевременные роды в анамнезе (ОР=1,9; 95% CI 1,4–2,4); высокий паритет (≥ 3 родов) (ОР=2,2; 95% CI 1,9–2,6); самопроизвольный выкидыш в позднем сроке (ОР=2,3; 95% CI 1,9–2,6); межгравидарный период менее 1 года (ОР=1,9; 95% CI 1,4–2,7); ≥ 2 медицинских аборта и вакуум-аспирации (ОР=1,7; 95% CI 1,3–2,3); врожденные аномалии развития матки (ОР=2,2; 95% CI 1,9–2,6); ≥ 3 хирургических вмешательства с расширением цервикального канала (ОР=2,1; 95% CI 1,7–2,6); гиперпролактинемия (ОР=2,2; 95% CI 1,9–2,5); нарушения менструального цикла (ОР=1,6; 95% CI 1,2–2,1); НДСТ средней и тяжелой степени (ОР=1,8; 95% CI 1,4–2,4); никотиновая зависимость (ОР=1,7; 95% CI 1,2–2,3); дисплазия шейки матки во время настоящей беременности (ОР=1,9; 95% CI 1,3–2,6); бессимптомная бактериурия во время настоящей беременности (ОР=2,3; 95% CI 1,9–2,7).

Большинство установленных факторов риска не являлись модифицируемыми и были связаны с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом: ИЦН, самопроизвольный выкидыш в позднем сроке, преждевременные роды в анамнезе; высокий паритет; повторные медицинские аборт и вакуум-аспирации; хирургические вмешательства с расширением цервикального канала; НДСТ средней и тяжелой степени.

Модифицируемыми критериями, в отношении которых можно выполнить первичную и вторичную профилактику невынашивания у пациентов с ИЦН в интергенетический интервал менее 1 года, оказались: врожденные аномалии развития матки; гиперпролактинемия; нарушения менструального цикла; никотиновая зависимость; дисплазия шейки матки во время настоящей беременности; бессимптомная бактериурия во время настоящей беременности.

Одной из главных проблем пациентов с выкидышем на фоне ИЦН, особенно при привычном невынашивании, являлась многофакторность патологии, требовавшая расширенного обследования и лечения. В то же время в соответствии с нашими данными беременность, случившаяся в течение года после выкидыша, являлась самостоятельным фактором риска невынашивания. Именно поэтому в качестве надежного метода контрацепции, необходимого для планирования беременности, был выбран с учетом критериев приемлемости монофазный пероральный контрацептив (ПК), содержащий 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола. Основное контрацептивное действие ПК заключается в ингибировании синтеза гонадотропинов и подавлении овуляции. Кроме того, за счет повышения вязкости цервикальной слизи замедляется движение сперматозоидов через цервикальный канал, а изменение состояния эндометрия препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Этинилэстрадиол является синтетическим аналогом эндогенного эстрадиола. Дезогестрел обладает выраженным гестагенным и антиэстрогенным действием, подобным эндогенному прогестерону, слабой андрогенной и анаболической активностью. ПК с 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен: повышает концентрацию ЛПВП в плазме крови, не влияя при этом на содержание ЛПНП. При приеме препарата значительно сокращаются потери менструальной крови (при исходной меноррагии), нормализуется менструальный цикл, отмечается благоприятное воздействие на кожные покровы, особенно при наличии вульгарных угрей.

Благодаря определению значимых факторов риска неблагоприятных исходов беременности у пациентов с ИЦН, а также в соответствии с рекомендациями национального протокола и международных руководств стало возможным предложить пациентам высокого риска по невынашиванию беременности с формированием ИЦН персонифицированную программу реабилитации репродуктивной функции после самопроизвольного выкидыша и прегравидарной подготовки беременности при планировании последующей (см. приложение).

29 женщин из основной группы (подгруппа А) приняли участие в наблюдении после самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН. Результаты их обследования и лечения, согласно персонифицированной программе, оценили в сравнении с 32 пациентами, наблюдавшимися после потери беременности в соответствии с протоколами Республики Беларусь (подгруппа Б).

В подгруппе А 24 женщины с учетом профиля безопасности с целью контрацепции и планирования беременности получали ПК, в том числе 3 из них для коррекции нарушений менструального цикла. Прием ПК женщинами с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом имел высокую приверженность и профиль безопасности: 19 (79,2%) женщин полностью закончили рекомендованный курс. Средняя продолжительность межгравидарного периода составила $18,2 \pm 4,6$ месяца.

Таблица 2

Реализация репродуктивной функции у пациентов после самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН в подгруппах исследования

Table 2

Realization of reproductive function in patients after miscarriage and cervical insufficiency in subgroups of the study

Критерий	Подгруппа А	Подгруппа Б	X ² ; p
	n (%)	n (%)	
Беременность наступила	28 (96,6)	27 (84,4)	2,543; 0,111
Исходы беременности			
Неразвивающаяся беременность	1	2	0,432; 0,522
Самопроизвольный выкидыш до 12 недель	2	2	0,006; 0,941
Самопроизвольный выкидыш после 12 недель	1	5	3,319; 0,069
Преждевременные роды 22–28 недель	–	–	–
Преждевременные роды 28–32 недели	1	1	0,003; 0,959
Преждевременные роды 32–36 недель	1	3	1,238; 0,266
Срочные роды*	22 (78,6)	14 (51,9)	4,340; 0,038

Примечание: * обозначены критерии и данные, показавшие статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Note: * indicates criteria and data, showing statistically significant differences ($p \leq 0,05$).

В подгруппе Б ПК принимали 6 (18,8%) пациентов ($\chi^2=13,757$; $p<0,001$), средняя продолжительность межгравидарного периода составила $12,4 \pm 2,7$ месяца ($p=0,304$).

Трем пациентам с привычным невынашиванием беременности для уточнения диагноза было выполнено 3D-УЗИ органов малого таза, 1 из них – дополнительно МРТ органов малого таза. У 2 подтвердился диагноз частичной перегородки в матке, по поводу чего выполнена гистерорезектоскопия с иссечением перегородки.

На этапе планирования беременности всем 29 женщинам рекомендован прием препаратов йода 150 мг/сут не менее 3 месяцев. Для диагностики скрытых форм дефицита микроэлементов и витаминов пациенты были обследованы для определения гомоцистеина, 25(ОН) витамина D и ферритина в крови. У 15 (61,7%) женщин выявлены биохимические признаки генетических дефектов фолатного цикла, у 13 (44,8%) – дефицит витамина D, у 9 (31,0%) – признаки анемии. Указанные пациенты получали метилфолат, витамин D и препараты железа не менее 3 месяцев.

Трем супружеским парам с привычным невынашиванием беременности рекомендована консультация уролога, 2 мужчин получали специализированное лечение.

Спустя 30 месяцев у 28 (96,6%) пациентов подгруппы А, прошедших реабилитацию репродуктивной функции и прегравидарную подготовку согласно предложенному алгоритму, констатирована маточная беременность ранних сроков (табл. 2).

В соответствии с полученными результатами частота невынашивания в подгруппе А снизилась на 19,0%. Статистически значимыми оказались различия по числу срочных родов (на 26,7% больше в подгруппе А), что являлось отражением эффективности персонифицированной программы реабилитации репродуктивной функции после самопроизвольного выкидыша и прегравидарной подготовки при планировании последующей беременности.



■ ВЫВОДЫ

1. Немодифицируемыми факторами риска самопроизвольного выкидыша на фоне ИЦН являются: ИЦН в анамнезе, самопроизвольный выкидыш в позднем сроке в анамнезе, преждевременные роды в анамнезе; высокий паритет родов; повторные медицинские аборты и вакуум-аспирации; хирургические вмешательства с расширением цервикального канала; НДСТ средней и тяжелой степени. Модифицируемыми факторами риска, в отношении которых можно выполнить первичную и вторичную профилактику невынашивания у пациентов с ИЦН, оказались: интергенетический интервал менее 1 года; врожденные аномалии развития матки; гиперпролактинемия; нарушения менструального цикла; никотиновая зависимость; дисплазия шейки матки во время настоящей беременности; бессимптомная бактериурия во время настоящей беременности.
2. Использование ПК с 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола в течение 12 месяцев позволяет снизить риск самопроизвольного выкидыша в 2 раза, выполнить диагностические и лечебные процедуры для реабилитации репродуктивной функции при наличии высокой приверженности и профиле безопасности в 79,2% случаев.
3. Персонализированная программа реабилитации репродуктивной функции и преконцептивной подготовки у пациентов с самопроизвольным выкидышем на фоне ИЦН в анамнезе, включающая интергенетический интервал не менее 12 месяцев, коррекцию врожденных аномалий развития матки, нарушений менструального цикла, санацию хронических очагов инфекции, донацию микроэлементов и витаминов согласно индивидуальным потребностям, позволяет снизить невынашивание беременности на 19,0% и повысить число срочных родов на 26,7%.

Приложение

Программа реабилитации репродуктивной функции и прегравидарной подготовки у пациентов с самопроизвольным выкидышем на фоне истмико-цервикальной недостаточности

	Факторы риска	Самопроизвольный выкидыш на фоне ИЦН	Привычное невынашивание беременности на фоне ИЦН
Интергенетический интервал	Модифицируемые факторы риска		
	Интергенетический интервал	Охват надежными методами контрацепции ≥12 мес. (КОК)	
	Врожденные аномалии развития матки	При подозрении: 2D-УЗИ органов малого таза для исключения диагноза	Дополнительно: 3D-УЗИ органов малого таза, МРТ малого таза, гистероскопия для уточнения диагноза; при перегородке в матке – гистерорезектоскопия и метропластика. При двурогой матке, однорогой матке, полном удвоении матки хирургическое лечение не показано
	Гиперпролактинемия	При наличии симптомов (галакторея; циклическая масталгия; мастопатия; ановуляция; олигоменорея, аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения): определение уровня пролактина (пролактин дважды, при его значениях ≥700 мЕд/л – макропролактин, ТТГ, МРТ головного мозга), этиотропная терапия (бромкриптин, каберголин), консультация невролога, нейрохирурга по показаниям	

Продолжение таблицы

Интергенетический интервал	Нарушения менструального цикла	Гормональный профиль (с гормонами щитовидной железы), консультация эндокринолога по показаниям, коррекция выявленных нарушений	
	Никотиновая зависимость	Отмена табакокурения; консультация психолога, психотерапевта, нарколога по показаниям для выбора метода лечения	
	Дисплазия шейки матки во время настоящей беременности	Инфекционный скрининг (микроскопия, цитология, культуральный метод, ПЦР), санация; консультация онколога, хирургическое лечение по показаниям	
	Бессимптомная бактериурия во время настоящей беременности	ОАМ; посев мочи по показаниям; УЗИ почек, консультация нефролога, уролога по показаниям; санация	
	Немодифицируемые факторы риска		
	Длина шейки матки ≤2 см по данным УЗИ	Абдоминальный профилактический серкляж	
Прегравидарная подготовка	Неэффективность вагинального профилактического и лечебного серкляжа	–	Абдоминальный профилактический серкляж
	Аномалии развития матки, не позволяющие выполнить вагинальный серкляж	Абдоминальный профилактический серкляж	
	Модифицируемые факторы риска		
Нет факторов риска	Анамнез: соматический, эндокринный, наследственный, вредные привычки, вредные производственные факторы, бытовые условия, особенности пищевого поведения; прием медикаментов, аллергические реакции; менструальная функция; особенности сексуального поведения; паритет; трансфузионный анамнез, Rh-статус Объективный статус: ИМТ, АД, внешние признаки эндокринной патологии. Лабораторная диагностика: микроскопия влагалищного отделяемого, онкоцитология экто- и эндоцервикса, ПЦР на ИППП; ОАК, ОАМ, глюкоза крови; группа крови и резус-фактор; ВИЧ, RW; IgM и IgG к вирусу краснухи. Инструментальные исследования: УЗИ органов малого таза и молочных желез. Консультации специалистов: терапевт, стоматолог; эндокринолог по показаниям. Модификация образа жизни по показаниям. Вакцинация после консультации инфекциониста. Дотация витаминов и микроэлементов: – фолаты обоим супругам 400–5000 мкг/сут в зависимости от группы риска; – препараты железа по показаниям; – препараты йода, учитывая эндемичность региона, женщинам – 150 мкг/сут, мужчинам – 100 мкг/сут; – витамин D – 800–2000 МЕ/сут; – диета с достаточным содержанием полиненасыщенных жирных кислот либо докозагексаеновой кислоты 200–300 мг в сутки		Дополнительно: 25(OH) витамин D; гомоцистин в крови; ферритин
			Дополнительно: уролог по показаниям

■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Preconception care. Report of a regional expert group consultation. World Health Organization. 6–8 August 2013, New Delhi, India. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/912895/retrieve>
- Preconception care. Public Health Agency of Canada, 2019. Available at: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/maternity-newborn-care/maternity-newborn-care-guidelines-chapter-2-eng.pdf>
- Preconception Care. A guide for optimizing pregnancy outcomes. The American College of Obstetricians and Gynecologists. District II/NY. Available at: <https://www.health.ny.gov/publications/2026.pdf>
- Pregavid preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS). Version 2.0. М.: Editorial Board of Status Praesens, 2020. 128 p. Available at: https://praesens.ru/files/2020/brosyury/Protokol_MARS.pdf (in Russian)
- Shawe J., Patel D., Joy M., Howden B., Barrett G., Stephenson J. Preparation for fatherhood: A survey of men's preconception health knowledge and behaviour in England. PLoS One. 2019;14(3):e0213897. doi: 10.1371/journal.pone.0213897



6. De Castro Nascimento N, Borges A.L.V., Fujimori E. Preconception health behaviors among women with planned pregnancies. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(suppl 3):17–24. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0620
7. Ramos D.E. Preconception Health: Changing the Paradigm on Well-woman Health. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):399–408. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.001
8. Chivers B.R., Boyle J.A., Lang A.Y., Teede H.J., Moran L.J., Harrison C.L. Preconception Health and Lifestyle Behaviours of Women Planning a Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2020;9(6):1701. doi: 10.3390/jcm9061701
9. Remneva O, Yavorskaya S., Petrov A., Galchenko A., Dmitrienko K. The role of health resort factors in preconception preparation of patients with reproductive disorders. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2022;99(2):37–44. doi: 10.17116/kurort20229902137
10. Stephenson J., Vogel C., Hall J., Hutchinson J., Mann S., Duncan H. Preconception health in England: a proposal for annual reporting with core metrics. *Lancet.* 2019;393(10187):2262–2271. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30954-7
11. Goossens J., Van Hecke A., Beeckman D., Verhaeghe S. The intention to make preconception lifestyle changes in men: Associated socio-demographic and psychosocial factors. *Midwifery.* 2019;73:8–16. doi: 10.1016/j.midw.2018.12.006. Epub 2018 Dec 13.
12. Shaoying Y. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for Lliving Fetuses (LIFE) trial. *Trials.* 2020;21(1):771. doi: 10.1186/s13063-020-04716-1
13. Tough K.A. Pelvic Inflammatory Disease Workup. *MedScape.* 2021. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/256448-workup#c1>
14. Kristi A.T. What is the role of endometrial biopsy in the workup of pelvic inflammatory disease (PID)? *MedScape.* 2019. Available at: <https://www.medscape.com/answers/256448-25957/what-is-the-role-of-endometrial-biopsy-in-the-workup-of-pelvic-inflammatory-disease-pid>
15. Voroshilina E. Vaginal and endometrial microbiota: is there a correlation? *Human Reproduction.* 2021;36:2–3. Available at: https://dna-technology.ru/sites/default/files/reproduktiv_zd_a5.pdf (in Russian)
16. Saridogan E., O'Donovan O.P., David A.L. Preconception laparoscopic transabdominal cervical cerclage for the prevention of midtrimester pregnancy loss and preterm birth: a single centre experience. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(1):43–48.
17. Recurrent Pregnancy Loss guideline European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017. P. 153. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>
18. Li J., Song D., Feng X., Huang X., Xia E., Li T. The association of chronic endometritis with mid-trimester loss due to cervical incompetence and the outcome of laparoscopic cervical cerclage. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(5):1345–1351. doi: 10.1007/s00404-021-06029-3. Epub 2021 Apr 3.
19. Vigoureux S., Capmas P., Fernandez H. Surgical variance between post-conceptual and pre-conceptual minimally invasive trans-abdominal cerclage placement. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):289–290. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.030. Epub 2018 Oct 25.
20. Mitskevich E., Divakova T., Serzhantov D., Khalekova L. Prediction of obstetric complications in undifferentiated connective tissue dysplasia in pregnant women. *Protection of motherhood and childhood.* 2022;1(39):70–79. (in Russian)
21. Cervical insufficiency: clinical guidelines (treatment protocol) No. 15-4/10/2-7991: approved. Ministry of Health Ros. Federation December 28, 2018. Moscow, 2018. 42 p.
22. Diagnosis and Management of Cervical Insufficiency / Canterbury Health District Board, April, 2021. Available at: <https://edu.cdnhb.health.nz/Hospitals-Services/Health-Professionals/maternity-care-guidelines/Documents/GLM0055-236966-Cervical-Insufficiency.pdf> (in Russian)
23. Vilchuk K. Medical supervision and medical care for women in obstetrics and gynecology: clinical protocol: approved. Ministry of Health Rep. Belarus 19.02.2018. Minsk, 2018. 203 p. (in Russian)
24. Khodzhaeva Z. Premature birth: clinical guidelines: approved. Ministry of Health Ros. Federation. Moscow, 2020. 43 p. (in Russian)
25. Mitskevich E., Divakova T. The role of dynamic ultrasound cervicometry in the provision of medical care to pregnant patients with the risk of isthmio-cervical insufficiency. *Reproductive health. Eastern Europe.* 2021;11(5):590–604. (in Russian)