

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. И.М. СЕЧЕНОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Ланцакова Полина Евгеньевна

Новые подходы к диагностике, лечению и реабилитации женщин  
с неразвивающейся беременностью

*14.01.01 – акушерство и гинекология*

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук,  
Каграманова Жанна Арутюновна

Москва - 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                                                                                     | 3   |
| ГЛАВА 1. 1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе<br>неразвивающейся беременности (обзор литературы).....                                                                          | 11  |
| 1.2. Современные подходы к ведению пациенток с неразвивающейся беременностью.....                                                                                                                  | 30  |
| ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И<br>МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ                                                                                                                 |     |
| 2.1. Общая характеристика исследуемых пациенток с неразвивающейся беременностью.....                                                                                                               | 40  |
| 2.2. Методы исследования .....                                                                                                                                                                     | 45  |
| 2.3. Методы статистической обработки результатов. ....                                                                                                                                             | 53  |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ                                                                                                                                                       |     |
| 3.1. Результаты комплексного обследования женщин с неразвивающейся беременностью<br>разных типов на ранних сроках основной группы .....                                                            | 54  |
| 3.2. Влияние факторов риска на патогенез анэмбрионии в раннем сроке беременности.....                                                                                                              | 66  |
| 3.3. Факторы риска и патогенетические особенности аномалии развития плодного яйца и<br>длительности его персистенции в полости матки после замирания при НБ по типу гибели<br>эмбриона.....        | 82  |
| 3.4. Группы крови как фактор риска при различных типах неразвивающейся беременности на<br>ранних сроках .....                                                                                      | 100 |
| 3.5. Разработка нового малоинвазивного лечебно-диагностического метода мануальной вакуум-<br>аспирации под контролем видеогистероскопии .....                                                      | 106 |
| 3.6. Клинико-морфологический и ультразвуковой мониторинг при неразвивающейся<br>беременности на ранних сроках для обоснования персонализированного лечения и<br>реабилитации .....                 | 110 |
| 3.7. Оптимизация и патогенетическое обоснование алгоритма персонализированной<br>диагностики, лечения, реабилитации и прегравидарной подготовки женщин после<br>неразвивающейся беременности ..... | 117 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....                                                                                                                                      | 129 |
| Выводы .....                                                                                                                                                                                       | 146 |
| Практические рекомендации .....                                                                                                                                                                    | 148 |
| Список используемых сокращений .....                                                                                                                                                               | 150 |
| Список литературы .....                                                                                                                                                                            | 152 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

По данным современной литературы тема диссертационной работы представляет совокупность актуальных вопросов акушерства, гинекологии, микробиологии и иммунологии и является современной в контексте проводимых комплексных исследований.

Неразвивающаяся беременность (НБ) остается одним из наиболее важных вопросов современного акушерства. В структуре репродуктивных потерь доля НБ составляет 10-20%, а среди самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре – 45-88% (Стрижаков А.Н., 2007; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Подзолкова Н.М., 2013; Салов И.А., 2010).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1995), под неразвивающейся беременностью понимают гибель эмбриона или раннего плода с длительной задержкой его в полости матки (шифр О02.1). Согласно последним данным мировой литературы, НБ включена в понятие синдрома потери плода, помимо принятого ранее термина «привычное невынашивание» (Стрижаков А.Н., 2007; Радзинский В.Е., 2009).

Установить истинную причину «замершей беременности» удастся не всегда. Наиболее часто в качестве основных причин неразвивающейся беременности рассматривают хромосомные аномалии, инфекционные заболевания, гормональные, иммунные нарушения. (Стрижаков А.Н., 2007; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Подзолкова Н.М., 2013; Салов И.А., 2010; Агаркова И.А., 2010; Доброхотова Ю.Э., 2002; Макацария А.Д., 2009; Ордянец И.М., 2018; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010).

Одной из ведущих причин неразвивающейся беременности на ранних сроках принято считать генетический фактор. Согласно Марковой Ж.Г. и соавт. (2016) хромосомные аномалии у абортусов при НБ выявляются в 74,7% случаев и представлены анеуплоидиями и полиплоидиями. Гибель эмбриона может быть обусловлена патологическим развитием зиготы, эмбриона, плода или структурными нарушениями в генетической программе развития плаценты (Тихомирова С.В. и соавт., 2015; Маркова Ж.Г. и соавт., 2016).

К ранним репродуктивным потерям приводят иммунные нарушения, в основе которых лежат аутоиммунные и аллоиммунные механизмы. Одним из вариантов аутоиммунных нарушений является антифосфолипидный синдром, частота которого, по данным литературы, при невынашивании беременности составляет 27%-35,0% (Айрапетов Д. Ю., 2012; Михалевич С.И. и соавт., 2012).

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилии, которые, подобно антифосфолипидному синдрому (АФС),

сопровожаются тромбоэмболическими осложнениями при беременности и приводят к потере беременности на любом ее этапе (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2010).

Одной из причин НБ являются гормональные нарушения, все многообразие которых проявляется на уровне эндометрия недостаточностью лютеиновой фазы. На долю эндокринных нарушений приходится от 30,0% до 78,2 % (Михалевич С.И. и соавт., 2012). Снижение уровня прогестерона в крови во 2 фазу менструального цикла обуславливает незавершенную гравидарную трансформацию эндометрия. Однако решающее значение имеет не абсолютное содержание стероидных гормонов и морфологическая структура эндометрия, а количество и качество функционально полноценных рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия (Балханов Ю.С., 2010; Ашхаб М.Ф. и соавт., 2002).

Среди патогенетических факторов возникновения неразвивающейся беременности необходимо особо отметить структурно-функциональную неполноценность эндометрия в зоне имплантации в связи с предшествующими выскабливаниями слизистой оболочки эндометрия (Шуршалина А.В., Демура Т.А., 2011).

Выскабливание слизистой оболочки матки после прервавшейся беременности впоследствии является причиной эндометрита, сальпингоофорита, гормональных нарушений, приводящих к развитию спаечного процесса, бесплодия (Петров Ю.А., 2011; Пансатова Д.У. 2013).

Как известно, основу патогенеза НБ, составляет хронический эндометрит, так как воспалительная реакция всегда сопровождает отторжение некротизированных ворсин хориона. У женщин с невынашиванием беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 61,0-73,1% случаев (Плясунова М.П., Хлыбова С.В., 2013; Побединская О.С., 2011).

Хронический эндометрит (ХЭ) обуславливает нарушения менструального цикла, репродуктивной функции, бесплодие, неудачные попытки ЭКО и ПЭ, невынашивание беременности, осложнения течения беременности и родов (Петров Ю.А., 2011).

Клинически бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и вирусов. Сочетанная урогенитальная инфекция, часто протекающая в субклинической форме, — одна из важных причин потери беременности. По данным литературы, смешанная вирусно-бактериальная инфекция обнаружена у 52,5% пациенток с НБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При анэмбрионии обнаружено сочетание вирусной инфекции с мико- и уреоплазмами (42,8%), гонококками (33,3%), хламидиями (23,8%), причем отмечается преобладание инфекции ВПГ (28%) над ЦМВ (10,5%) (Агаркова И.А., 2011; Рустанович Ю.Г., 2013). Персистирующая инфекция в эндометрии характеризуется

морфофункциональными нарушениями с развитием хронического эндометрита, приводящие к нарушению развития эмбриона (Унанян А.Л., 2012; Тирская Ю. И., 2008).

Роль патологии эндометрия в патогенезе НБ несомненна. Ведь именно адекватное морфофункциональное состояние эндометрия является одним из основных факторов, обеспечивающих успешную имплантацию и развитие эмбриона (Бессмертная В.С., 2009).

До сих пор не разработан комплексный алгоритм обследования и лечения женщин после перенесенной НБ, нет четких критериев поэтапной диагностики хронического эндометрита и программы восстановления репродуктивного здоровья женщины с наличием хронического эндометрита и повреждением рецепторного аппарата (Гурбангельдиева Д.Ч., 2015).

Существующая тактика лечения женщин при неразвивающейся беременности – инструментальное удаление плодного яйца при выскабливании полости матки, приводят к распространению инфекции в более глубокие слои эндометрия и миометрия, хронизации процесса, травматизации слизистой оболочки матки и усугублению имеющихся патогенетических нарушений, осложнению течения беременности, развитию синдрома Ашермана (СА) (Макаренко Т.А., 2016; Шуршалина А.В., 2007; Ящук А.Г. и соавт., 2013).

Последнее время широко обсуждается вопрос о применении антипрогестинов и простагландинов для лечения неразвивающейся беременности, но существующие нарушения сократительной способности матки и гемостазиологические нарушения, которые возникают при НБ, требуют четких критериев отбора для проведения медикаментозного прерывания НБ (Захарова Е.А., 2017).

Использование мануальной вакуум – аспирации под контролем гистероскопии, при лечении НБ ранних сроков, может оказаться «золотой серединой». Использование гибких пластиковых канюль менее травматично для воспаленного эндометрия, полностью удаляется плодное яйцо, отсутствует продолжительное кровотечение, что наблюдается при медикаментозном прерывании беременности, снижается риск возникновения таких осложнений как остатки плодного яйца и плацентарный полип, эндометрит, что в дальнейшем требует дополнительного вхождения в полость матки и лечения (Сидельникова В.М., 2010).

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о целесообразности совершенствования алгоритмов для дифференциального подхода к лечению НБ, выработки комплексной диагностики причин НБ, морфологических и иммуногистохимических критериев хронического эндометрита – как основы патогенеза НБ и критериев рецептивности эндометрия, что позволит обосновать дифференцированный подход к комплексной терапии и реабилитации на этапе прегравидарной подготовки.

### **Цель исследования:**

на основании современных высокоинформативных методов диагностики дать оценку факторов риска в патогенезе НБ, разработать систему персонализированного подхода к комплексной диагностике, лечению, реабилитации женщин после перенесенной НБ на ранних сроках гестации, а также прегравидарной подготовке, для улучшения репродуктивного здоровья и исходов последующей беременности.

### **Задачи исследования:**

1. Установить частоту и факторы риска возникновения неразвивающейся беременности на основании данных анамнеза. Определить роль инфекционных, гормональных, генетических нарушений, показателей системы гемостаза у пациенток с неразвивающейся беременностью.
2. По ультразвуковым критериям определить сроки аномального развития, длительности персистенции в полости матки плодного яйца после замирания, как фактора, потенциально определяющего патогенетические особенности состояния эндометрия, при НБ по типу анэмбрионии и гибели эмбриона.
3. Изучить морфологические особенности гравидарного эндометрия по характеру и степени выраженности воспалительных изменений у женщин с НБ. Сопоставить данные клинико-лабораторных методов и результатов морфологического исследования гравидарного эндометрия и хориальной ткани.
4. Разработать алгоритм комплексной диагностики, тактику лечения и реабилитации пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, определить показания для выполнения малоинвазивного метода мануальной вакуум-аспирации.
5. Оценить эффективность комплексной терапии с применением мануальной вакуум-аспирации хориальной и децидуальной ткани под контролем гистероскопии с последующей иммуномодулирующей и противовирусной терапии, с помощью ультразвукового, морфологического мониторинга, иммуногистохимии, оценки рецептивности эндометрия.
6. Изучить отдаленные результаты эффективности комплексного лечения хронического эндометрита у женщин с неразвивающейся беременностью для благоприятной реализации последующей беременности и ее исхода.

### **Научная новизна**

Впервые определена комплексная оценка частоты НБ и этиологических факторов риска (группа крови, возраст, инфекционные, гормональные, нарушения в системе гемостаза, генетические).

Впервые на основании оригинальных, специально разработанных математических методов с использованием ультразвуковых критериев НБ и данных по срокам обращения пациенток в стационар, изучены патогенетические особенности сроков аномального развития ПЯ, длительности персистенции замершего ПЯ в полости матки, степень отставания размеров ПЯ и уровня  $\beta$ -ХГЧ от нормы по СВД ПЯ, эмбриона по КТР с уровнем  $\beta$ -ХГЧ в крови, определены корреляционные связи данных показателей у пациенток в зависимости от типа НБ.

Проведена оценка морфофункционального состояния гравидарного эндометрия и хориальной ткани при НБ разных типов по характеру и степени выраженности в них: дисциркуляторных нарушений, воспалительных изменений и некротических признаков на этапе первичного лечения. Определена степень десинхронизации процессов дифференцировки эндометрия, характеризующих нарушение рецептивности на этапе реабилитации (второй менструальный цикл) с помощью иммуногистохимического исследования в сочетании с ультразвуковым мониторингом состояния эндометрия.

Выявлена причинно-следственная связь в патогенезе НБ трех типов, на основании чего был разработан алгоритм комплексной диагностики возможных причин, условий и персонализированного лечения НБ, дано обоснование реабилитации, в зависимости от признаков прерывания беременности, результатов комплексного динамического ультразвукового и морфологического мониторинга.

Впервые разработан новый лечебно-диагностический малоинвазивный способ мануальной вакуум-аспирации под контролем видеогистероскопии с санацией полости матки у пациенток с НБ разных типов в раннем сроке гестации.

### **Научно-практическая значимость работы**

Представлены для внедрения в практическое здравоохранение, в качестве неинвазивного маркера дифференцированной диагностики между АН и ГЭ, результаты определения патогенетических особенностей различной степени отставания размеров, как ПЯ, так и уровня  $\beta$ -ХГЧ от нормы данных показателей. Обоснован и разработан клинико-морфологический и ультразвуковой мониторинг эффективности первичного лечения после перенесенной НБ. Разработан и внедрен в практику персонализированный алгоритм диагностики, лечения и реабилитации пациенток с разными типами НБ. Разработан и внедрен лечебно-диагностический малоинвазивный способ мануальной вакуум-аспирации под контролем видеогистероскопии с санацией полости матки у пациенток с НБ разных типов в раннем сроке гестации.

Первый ультразвуковой скрининг предложен в сроке 8-9 нед. беременности. Обоснована необходимость проведения патоморфологического исследования на 7 день

2-ого менструального цикла для контроля эффективности первичного лечения и необходимости последующей прегравидарной подготовки.

Для верификации причины НБ и рационального обследования пациенток предложен алгоритм обследования в течение 2-6 месяцев (в соответствии с менструальными циклами), с последующей прегравидарной подготовкой в течение 3 месяцев.

Предложенная нами тактика ведения пациенток с НБ в анамнезе позволила увеличить благоприятные исходы последующей беременности до 77%.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Неразвивающаяся беременность на раннем сроке является многофакторным состоянием, включающим, как одновременно инфекционные, гормональные, нарушения в системе гемостаза, так и хромосомные аномалии, влияющие на патогенез аномального развития плодного яйца, длительность персистенции в полости матки после замирания и развитие эндометрита.

2. Сравнительный динамический ультразвуковой и морфологический мониторинг эффективности первичного лечения (мануальная вакуум аспирация под контролем видеогистероскопии) определяет причинно-следственную связь этиологии (факторы риска) с патогенезом (хронический эндометрит, нарушение рецептивности), что имеет клиническое значение для разработки и обоснования персонализированной терапии, реабилитации, прегравидарной подготовки.

3. Лечебно-диагностический малоинвазивный способ мануальной вакуум - аспирации под контролем видеогистероскопии с санацией полости матки у пациенток с НБ разных типов является профилактикой спаечного процесса в полости матки, по сравнению с традиционным хирургическим методом, имеет высокую эффективность лечения, что позволяет сохранить репродуктивную функцию женщины.

4. Определение эффективности первичного лечения с помощью пайпель-биопсии эндометрия (на 7-8 дни 2-ого менструального цикла), УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия на 22-23 дни менструального цикла; назначение в качестве прегравидарной подготовки препаратов прогестерона во 2 фазу в течение 3 циклов повышает вероятность наступления и вынашивания последующей беременности до доношенного срока после перенесенной НБ, эффективность составляет до 77%.



### **Апробация результатов исследования**

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», Москва, 2017 г.; VI Общероссийском конгрессе «Ранние сроки беременности. Проблемы ВРТ», Москва; 2017 г.; V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 2019 г.; XXXIII Школе «Перинатальная медицина с курсом неонатологии Российского Общества акушеров - гинекологов» РОАГ в г. Ставрополь, 2019 г.;

Результаты и материалы работы доложены и одобрены на заседании кафедры акушерства гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2019 г. Москва).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### **База проведения научного исследования**

• Клинический центр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), УКБ № 4, гинекологическое отделение, зав. отд. Ищенко А.А.

Москва, улица Доватора, дом 15, корпус 1, 84992451293, 84956229828

• Кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский Университет), зав. каф. Коган Е.А. ул. Трубецкая, д.8, стр.1; 5 этаж, каб. 579; 8-499 248 75 00

• Клинический центр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский Университет), лаборатория молекулярной генетики человека ул.Трубецкая, д.8, стр.1; 5 этаж, каб. 579; 8-499 248 75 00.

### **Личное участие автора**

Автором самостоятельно разработан план, программа исследования, определены базы и объекты исследования, авторская анкета, проведен сбор материала по теме диссертации, проводилось лечение и прегравидарная подготовка с последующим наблюдением за нормальной беременностью до 12 недель, выполнена систематизация, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Осуществлено научное обоснование, разработка

и внедрение комплекса мероприятий в учебный процесс и в практическое здравоохранение. Доля личного участия составила более 90%.

Диссертационная работа выполнена совместно НОКЦ «Репродуктивное здоровье женщины» НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии лечебного факультета, далее переименован в Институт клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках основного направления научной деятельности кафедры.

**Название комплексной темы:** «Разработка и внедрение высокотехнологичных методов прогнозирования и профилактики поражения ЦНС у новорожденных при ранних преждевременных родах» (номер гос. регистрации **01201168237**).

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Материалы и результаты диссертации используются в практической работе на клинических базах кафедры и в учебном процессе в УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Публикации результатов работы**

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также зарубежной печати, индексируемой в международной базе данных Scopus.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав: обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), результаты собственных исследований (глава 3), а также обсуждения полученных результатов (глава 4), выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего источников, в том числе – иностранных авторов.

Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, иллюстрирована 56 рисунками.

## ГЛАВА 1

### 1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Одной из важнейших проблем современного практического акушерства и гинекологии является невынашивание беременности. Ранние репродуктивные потери составляют 80% всех потерь беременности (до 12 недель беременности) (Камлюк А.М., 2010). В современной литературе репродуктивные потери объединяют под понятием «синдром потери плода» (Макацария А.Д., 2009; Селихова М.С. и соавт., 2012; Богданова Г.С., 2012).

Частота привычной потери беременности составляет от 5 до 20% (Айрапетов Д.Ю., 2012; Радзинский В.Е. и соавт., 2009; Сидельникова В.М., 2002). Это имеет большую клиническую значимость, поскольку ухудшает прогноз для последующей нормальной беременности (Богданова Г.С., 2012). Согласно последним клиническим протоколам от июля 2016 года – привычная потеря беременности – это три и более выкидыша подряд у одной женщины.

Несостоявшийся выкидыш (неразвивающаяся беременность, замершая беременность, missed abortion, pregnancy loss) составляет 10-20% от всех случаев репродуктивных потерь и в 27,4% случаев приводит к привычной потере беременности (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2006; Серова О.Ф., 2001; Салов И.А., 2010; Kutteh W.H., 1999; Rodger L. Bick, 1998). В 45–89% случаев репродуктивных потерь на неразвивающуюся беременность приходится в первом триместре (Богданова Г.С., 2012; Сайфиддинова Ф.А., 2012; Селихова М.С., 2012).

Всвязи с увеличением доли НБ в структуре ранних репродуктивных потерь и последующим неблагоприятным репродуктивным прогнозом, (Боровкова Л.В., 2012; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2006), в современной литературе широко освещены вопросы по изучению этиологии и патогенеза неразвивающейся беременности, выявлению роли различных причинных факторов (Абжаилова А.Р. и соавт., 2012; Айрапетов Д. Ю., 2012; Доброхотова Ю.Э., 2010; Сидельникова В.М., 2002). Кроме того, в 20-40% случаев причина потери беременности остается до конца неизвестной после полного обследования семейной пары (Абжаилова А.Р. и соавт., 2012; Долгая Г.В., 2010; Сидельникова В.М., 2002). Поэтому изучение возможных факторов риска, как со стороны матери и отца, так и эмбриона является чрезвычайно интересным и важным (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2010).

Несмотря на современные методы диагностики, разработку новых методов лечения и прегравидарной подготовки при неразвивающейся беременности (НБ) ее частота не снижается (Серова О.Ф., Милованов А.П., 2001; Сидельникова В.М., 2007). Вопросы патогенеза, диагностики и лечения при НБ в литературе освещены неоднозначно, а изложенные результаты исследований недостаточно полно решают данную проблему.

На современном этапе одной из главных задач акушерства и гинекологии является возможное улучшение репродуктивного здоровья женщины и мужчины, и уменьшение числа репродуктивных потерь вследствие не просто снижения распространенности невынашивания беременности, но и индивидуальной подготовки семейной пары к зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребенка. Основной задачей практического врача по ведению женщин с НБ является ранняя диагностика, качественное лечение, профилактика повторной НБ и отсутствие осложнений после перенесенной НБ (Бойко Е.Л. и соавт., 2014).

Своевременная диагностика НБ затруднена в связи с ее длительным скрытым течением. НБ является потерей желанной, часто повторной планируемой беременности, что негативно сказывается на эмоциональном состоянии женщины и ее семьи (Подзолкова Н.М. и соавт., 2013; Посисеева Л.В., 2012).

Все женщины, имеющие даже одну НБ, нуждаются в проведении комплексного лечения и обследования, с последующей реабилитацией и прегравидарной подготовкой к последующей нормальной беременности (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009; Селихова М.С., 2012; Стрижаков А.Н., 2007). Эффективность отдельных методик ведения пациенток, перенесших НБ, улучшающих исходы беременностей, доказана и изложена в опубликованных материалах (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013). Однако необходимы дальнейшие исследования, позволяющие создать оптимальный алгоритм тактики ведения пациенток с НБ в анамнезе.

Неразвивающаяся беременность – это комплекс патологических симптомов, включающих внутриутробную гибель плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения системы гемостаза (Агаркова И.А., 2010; Доброхотова Ю.Э., 2010; Радзинский В.Е., 2005). Все многообразие факторов, приводящих к потере беременности, объединяют в три основные группы:

1. Эмбриональные дефекты – хромосомные аномалии и тератогенные нарушения (ионизирующая радиация, краснуха, грипп, энтеровирусная инфекция, вирусный гепатит, цитомегалия, фармакологические препараты), которые препятствуют развитию эмбриона.
2. Материнские – инфекционные, анатомические, эндокринные, иммунологические, генетические изменения в материнской среде.
3. Отцовские – факторы, определяющие неполноценность сперматогенеза.

### **1.1.2. Факторы риска нарушения фертильности у мужчин**

В последнее десятилетие в ходе эпидемиологических и генетических исследований было показано, что самопроизвольный аборт может быть связан с изменениями морфологии сперматозоидов и целостности их ДНК.

Новый взгляд на этиопатогенез НБ и роль в ней мужского фактора открыл перспективное направление для разработки эффективных вмешательств, способных предотвратить часть репродуктивных потерь (Лычагин А.С. и соавт, 2017). При совместной подготовке семейной пары с перинатальными потерями к гестации, последующая беременность заканчивалась рождением здорового ребенка в 63,6% наблюдений, а при реабилитации только одной женщины — в 14,5% случаев (Агаркова И.А., 2010; Радзинский В.Е. и соавт., 2005).

К факторам, влияющим на мужскую фертильность относят: 1) неблагоприятные экологические факторы, 2) Табакокурение, злоупотребление спиртным, употребление наркотических средств; 3) Варикоцеле; 4) Алиментарные нарушения; 5) Инфекционные заболевания; 6) Соматические заболевания (Айрапетов Д.Ю., 2011; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2010). Следовательно, «отцовский материал» имеет важнейшее значение не только для возможности оплодотворения, но и для вынашивания беременности и рождения здорового ребенка (Лычагин А.С, Малинина О.Ю., 2017).

У партнеров женщин с привычным невынашиванием беременности отмечается высокий процент нарушений сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия и лейкоцитоспермия. В настоящее время известно, что многие составные компоненты семенной плазмы (гликоделин, слюно-спермальный глобулин, бета-глобулин) создают условия, необходимые для нормального функционирования и жизнеспособности сперматозоидов и формирования полноценного плодного яйца, и нарушение их параметров, так же можно рассматривать как одну из причин НБ (Подзолкова Н.М., 2013; Посисеева Л.В., 2012).

### **1.1.3. Хромосомные аномалии**

Известно, что около 50% случаев ранней остановки развития эмбриона обусловлено хромосомными аномалиями, такими как аутосомные трисомии, полиплоидия, моносомия X хромосомы и несбалансированные структурные перестройки (Айрапетов Д. Ю., 2011; Маркова Ж.Г. и соавт., 2016). Большинство из этих отклонений являются спорадическими и возникают *de novo*. Генетический анализ тканей плода имеет большое значение для установления основной причины НБ, так как влияет на дальнейшую тактику обследования супружеской пары, планирование последующей беременности (Маркова Ж.Г. и соавт., 2016). Кроме этого, процесс цитотрофобластической инвазии зависит как от женщины, так и от супруга (Kumar K., 2012; Robinson L., 2012).

По данным Гуменюк Е.Г и соавт. (2004) цитогенетическое исследование выявляет хромосомные нарушения в 63,4% случаев. В 81% случаев хромосомные нарушения диагностируются до 10 недель гестации. Особая роль в этиологии НБ принадлежит количественным изменениям хромосом (абберациям) (Айрапетов Д.Ю., 2011; Агаркова И.А., 2010).

Аберрации числа хромосом носят спорадический характер, риск их возникновения в последующей беременности составляет 1%. Основное число эмбрионов с абберрантным кариотипом гибнет в первую неделю беременности. В структуре хромосомной патологии в 25% выявлен синдром Дауна, в 19% встретились полиплоидии, в 16% – синдром Шерешевского-Тернера, синдром Патау и синдром Эдвардса в 11%, у 9,9% с НБ выявлен синдром Клайнфельтера и в 5,65 имели место структурные перестройки. Большинство аутосомных трисомий являются результатом отсутствия расхождения хромосом во время первого митотического деления овоцита, причем частота этого явления возрастает с возрастом матери.

Согласно Сидельниковой В.М. (2002), возраст матери не имеет решающего значения для других хромосомных аномалий, являющихся причиной остановки развития беременности. В 20-25% наблюдений с патологией кариотипа имеет место моносомия. Моносомия X вызывает аплазию эмбриона (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999; Сидельникова В.М., 2002). При моносомии 98% беременностей заканчиваются выкидышем и только 2% — родами ребенка с синдромом Тернера (Сидельникова В.М., 2002). Триплоидия и тетраплоидия встречаются с умеренной частотой, но те случаи триплоидии, при которых имеет место двойной родительский компонент, обычно приводят к частичному пузырному заносу. Важной структурной патологией хромосом является транслокация – качественные изменения хромосом (2–10%), которая может передаваться одним из родителей. Сбалансированную (компенсированную) транслокацию следует подозревать в тех случаях, когда в анамнезе у супругов есть указания на повторные неразвивающиеся беременности или самопроизвольные выкидыши (Радзинский В.Е., 2009).

С возрастом отца или матери естественный отбор ослабевает, поэтому чаще встречаются аномалии развития (Айрапетов Д.Ю., 2012; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999; Сидельникова В.М., 2002). По данным Марковой Ж.Г. и соавт. (2016) различные хромосомные аномалии выявлены в 51,4%. Долгое время стандартное цитогенетическое кариотипирование являлось традиционным методом установления хромосомного статуса плода при репродуктивных потерях. Однако данный метод имеет ряд ограничений, обусловленных особенностями ткани, используемой для анализа. Методы молекулярной цитогенетики дают возможность исследовать хромосомный набор клеток с исключением этапа их культивирования (Маркова Ж.Г. и соавт., 2016).

Таким образом, доля хромосомной патологии на ранних стадиях развития эмбриона высока (Никитина Т.В., 2011). Для выяснения причин хромосомных нарушений при НБ кроме кариотипирования материала, необходимо углубленное комплексное обследование, включающее исследование кариотипов обоих супругов с последующей консультацией генетика, желательно уже после первой неразвивающейся беременности (Гуменюк Е.Г., 2004).

#### 1.1.4. Возраст и экологические факторы

Во многих работах доказано, что **экологические факторы**, такие как стресс, образ жизни, факторы окружающей среды, курение, алкоголь, наркомания так же играют одну из главных ролей в остановки развития эмбриона. **Возраст матери** – один из важных факторов риска возникновения НБ. Из-за изменений в структуре брака в настоящее время отмечается рост женщин, планирующих роды в зрелом возрасте, что, по мнению ряда ученых, является самостоятельным фактором риска развития патологии у плода. По данным Долгой Г.В. (2010) причины НБ отличаются в различные возрастные периоды. В раннем репродуктивном возрасте это чаще всего гормональная недостаточность второй фазы цикла (42%), в активном репродуктивном периоде – урогенитальная инфекция (45%), в позднем репродуктивном возрасте – сочетание этих факторов (28%) (Серова О.Ф., Милованов А.П. и др., 2001).

#### 1.1.5. Эндокринные нарушения

По данным разных авторов, на долю эндокринных нарушений как фактора риска НБ приходится от 30,0% до 78,2% (Иванов И.И. и соавт., 2013). По другим данным составляют 8-20% (Подзолкова Н.М. и др., 2013; Стрижаков А.Н., 2007). Согласно данным В.П. Кулаженко (1991) эндокринные нарушения наблюдались у 68,5% женщин с НБ. Наиболее значимыми из эндокринных нарушений в структуре причин невынашивания беременности является недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), которая составляет до 85% случаев. (Илизарова Н.А., 2009; Радзинский В.Е., 2009).

Причины развития НЛФ могут быть разные, что требует дифференцированного подхода к лечению. При снижении уровня гонадотропин-рилизинг-гормона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), несоответствующем уровень ЛГ происходит образование неполноценного фолликула. Происходит преждевременная индукция мейоза, внутрифолликулярное перезревание и дистрофические изменения ооцита, что влечет за собой снижение концентрации эстрадиола в первую фазу менструального цикла. Как результат в дальнейшем – неполноценное желтое тело и сниженная продукция прогестерона приводит к отсутствию адекватной секреторной трансформации эндометрия (Айрапетов Д.Ю., 2011; Боровкова Л.В., 2012; Манухин И.Б., 2013; Подзолкова Н.М. и др., 2013).

По данным Подзолковой Н.М. (2008) полноценность секреторной трансформации зависит от определенного уровня эстрогенов (не ниже 200-300 нг/мл) в фазу пролиферации и достаточной концентрацией прогестерона в фазу секреции, не превышающем 4 нг/мл (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009; Кузнецова А.В., 2002; Подзолкова Н.М.,

Кузнецова И.В.,2008). В исследовании Доброхотовой Ю.Э. и соавт. (2010) было показано, что диагностика НЛФ возможна при морфологической оценке эндометрия.

Для удачной имплантации и развития беременности необходимо не только образование бластоцисты, способной имплантироваться, но и развитие полноценного эндометрия, с хорошим «окном имплантации», которое открывается на 20 день нормального менструального цикла и закрывается к 24 дню (Герасимова О.П., Милованов А.П.,2009; Шуршалина А.В., Демура Т.А.,2011).

Вследствие нарушения рецепторного аппарата эндометрия, когда слизистая матки не реагирует на нормальный уровень гормонов, продуцируемых яичниками, что наблюдается как показано рядом авторов при генитальном инфантилизме, пороках развития матки, гипоплазии матки, а также при хроническом эндометрите так же формируется НЛФ (Михалевич С.И. и соавт, 2012; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В.,2013). Маточные эффекты прогестерона и эстрогенов осуществляются через эстрогеновые (ER) и прогестероновые рецепторы (PR) (Буштырева И.О.,2009; Шуршалина А.В.,2007).

В исследованиях рецептивности эндометрия в норме в среднюю стадию фазы секреции наблюдается физиологическое снижение уровня ER в эндометрии. В литературе мы в основном встретили исследования рецептивности эндометрия при бесплодии у женщин и при невынашивании беременности (Толибова Г.Х. и соавт.2015; Крылова Ю.С. и соавт.,2013; Краснопольская К.В., Коган Е.А. и соавт.,2012; Казачкова Э.А. и др.,2015; Козырева Е.В. и др., 2016; Aboubakr M. Elnashar, 2004; Acache H.,2006).

Гликоделин – один из основных белков, который продуцируется железами эндометрия в период имплантационного окна и на ранних сроках беременности, обеспечивающий возможность взаимодействия гамет в период «окна имплантации». У фертильных женщин гликоделин не продуцируется в пролиферативной фазе цикла. (Манухин И.Б. и соавт.,2014). Координация этих процессов принадлежит эстрогенам и прогестерону (Герасимова О.П., Милованов А.П.,2009; Манухин И.Б. и соавт., 2014; Милованов А.П.,2011; Радзинский В.Е. и соавт., 2009; Arredondo F., 2006).

Для пациенток с гиперандрогенией (ГА) различного генеза более 50% беременностей прерывается в I триместре, причем у каждой третьей женщины выявлена НБ по типу гибели эмбриона, в каждом четвертом случае обнаруживают анэмбрионию (Агаркова И.А.,2013; Айрапетов Д. Ю.,2011; Гусейнова З.С.,2011; Иванов И.И. и соавт.,2013; Манухин И.Б. и соавт., 2015; Несяева Е.В.,2005; Подзолкова Н.М. и др.,2013; Стрижаков А.Н.,2007). Из них ГА смешанного происхождения диагностирована у 57,9% женщин, надпочечникового генеза – у 30,0%, яичникового происхождения – у 12,1% с НБ (Степанян Л.В. и соавт.,2011; Сидельникова В.М.,2007).



Избыточное содержание андрогенов ведет к гипоестрогении, что приводит к формированию НЛФ (Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., 2005). Полагают, что тестостерон тормозит сократительную активность миометрия, что способствует персистенции погибшего эмбриона в полости матки, при этом продолжается продукция трофобластом прогестерона и  $\beta$ -ХГЧ, что препятствует отторжению плодного яйца (Буткова О.И., 2003; Иванов И.И. и соавт., 2013; Малышева О.Г., 2013).

Функциональная гиперпролактинемия, нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет обязательно требует специфической гормональной коррекции (Посисеева Л.В., 2012; Иванов И.И. и соавт., 2013; Подзолкова Н.М., 2013) так как данная патология способствует недостаточной подготовке эндометрия к беременности в виде неполноценной децидуализации эндометрия, что приводит к нарушению имплантации плодного яйца и нарушению развития эмбриона (Степанян Л.В. и соавт., 2011; Яшук А.Г., 2013).

#### **1.1.6. Анатомические причины**

Среди структурных аномалий половых путей различают врождённые и приобретённые дефекты матки (Сидельникова В.М., 2009). По данным Дергуновой Е.Н. (2017) маточный фактор в структуре нарушений репродуктивной функции женщин оставляет 24–62%. Наиболее распространенной патологией врожденных дефектов матки у женщин с НБ является двурогая матка (37%), частичная или полная внутриматочная перегородка (22%), седловидная (15%) (Сидельникова В.М., 2009; Yamini Sharad Pokale, 2015). Приобретённые анатомические дефекты включают субмукозную миому матки, внутриматочные синехии, истмико-цервикальную недостаточность. По данным Абашова Е.И. (1999) миома матки встречается у 15% пациенток с НБ.

Абсолютное или относительное снижение уровня прогестерона в крови, наблюдаемое у женщин с миомой матки; особенности иммунитета, аутоиммунные нарушения; апоптоз; локальное повышение уровня простагландинов и провоспалительных цитокинов приводят к метаболической, рецепторной, сосудистой, иммунологической, тканевой несостоятельности миометрия, что нарушает имплантацию и развитие беременности (Мальцева А.Н., 2011). Миома матки у 80-85% больных сочетается с внутренним эндометриозом, что в свою очередь усугубляет изменения гормонального гомеостаза и морфофункциональную неполноценность эндометрия (Серова О.Ф., 2005).

Другое патологическое состояние, характеризующееся образованием спаек и соединительнотканых сращений эндометрия со склерозом и фиброзом его стромы, является Синдром Ашермана.

По данным В.Е. Радзинского (2009) Синдром Ашермана является случайной находкой у 12-15% женщин с привычным невынашиванием беременности (Сайфиддинова Ф.А., 2012). Наиболее частой причиной СА служат предшествующие механические травмы базального слоя эндометрия, вследствие различных хирургических вмешательств при прерывании беременности, в том числе НБ, использования внутриматочных контрацептивов, диагностических выскабливаний полости матки при маточных кровотечениях или полипах эндометрия, операций на полости матки (миомэктомия, метропластика) (Петров Ю.А., 2011; Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., 2007). Повреждение эндометрия может усугубляться присоединением инфекции и развитием эндометрита, особенно при увеличении времени задержки плодных оболочек после родов или хориальной и децидуальной ткани после выкидыша или НБ (Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., 2016).

Формирование осложнений после кюретажа матки в виде хронического, как правило, аутоиммунного эндометрита приводят к разнообразным патологическим процессам, как в самой матке, так и в остальных органах репродуктивной системы (Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., 2008; Сайфиддинова Ф.А., 2012). Персистирующий эндометрит препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки в стенку матки, нормальному ангиогенезу и эмбриогенезу. Далеко не у всех женщин проводится адекватная реабилитация после прерывания беременности.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что бережное удаление патологического плодного яйца при НБ и персонализированное лечение является одним из важных факторов в профилактике воспалительных осложнений и сохранения репродуктивного здоровья женщины.

#### **1.1.7. Гинекологические и соматические заболевания**

Гинекологические и соматические заболевания женщины оказывают большое влияние на состояние репродуктивного здоровья. По данным Boots С.Е. (2014) экстрагенитальные заболевания отмечены у 53,1% женщин с НБ. Первое место в структуре занимают заболевания желудочно-кишечного тракта (32%), второе – патология эндокринной системы (27%) и мочевыводящих путей (27%), третье – хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (12,1%) и заболевания сердечно-сосудистой системы (10%) (Буштырева И.О., 2009).

### 1.1.8. Инфекционные причины неразвивающейся беременности

Одной из основных причин НБ являются воспалительные заболевания органов малого таза, занимающие по-прежнему первое место в структуре гинекологических заболеваний (Сидельникова В.М., 2002; Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., 2008; Прилепская В.Н., 2014; Стрижаков А.Н., 2007; Юдаев В.Н. и соавт., 2010). Этому способствует высокий уровень репродуктивно-значимых внутриклеточных инфекций, возрастающая их устойчивость к антибактериальным препаратам, несостоятельность иммунной системы и социальное и экологическое неблагополучие (Каграманова Ж.А., 2014).

Разработка современных методов ранней диагностики и комплексной терапии воспалительных заболеваний матки после НБ позволит предупредить развитие осложнений, а восстановление неполноценного функционирования иммунной системы необходимо для усиления активности антибактериальной терапии (Каграманова Ж.А., 2014). В настоящее время среди воспалительных заболеваний органов малого таза преобладают хронические заболевания, отличающиеся бессимптомным рецидивирующим течением (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009; Радзинский В.Е. и соавт., 2009).

По современным представлениям наибольший удельный вес (до 66,3% по данным разных авторов в российской популяции) занимает хронический эндометрит (Подзолкова Н.М. и соавт., 2013; Сайфиддинова Ф.А., 2012). По данным Каграмановой Ж.А. (2014) частота эндометрита после родов составляет 20%, после кесарева сечения 45%, что несомненно отрицательно сказывается на последующей беременности.

Воспалительный процесс при эндометрите нередко ликвидируется спонтанно во время десквамации слизистой. Однако при внедрении в организм внутриклеточной инфекции, возникновение рецидивов эндометрита приводит к развитию дальнейших нарушений репродуктивной функции (Каграманова Ж.А., 2014).

Хронический эндометрит – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани возникающий в результате внутриматочной персистенции инфекции различной этиологии (Воропаева Е.Е., 2011; Ковалева Ю.В., 2010; Сидельникова В.М., 2010; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Ящук А.Г. и соавт., 2013).

На Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Куала-Лумпур (Малайзия, 2006) учёные приняли решение ставить знак равенства между НБ и хронического эндометрита во всех случаях без исключения (Милованов А.П., 2013). По данным Манухина И.Б. и соавт.

(2013) в большинстве случаев (до 60%) НБ возникает на фоне хронического эндометрита и является причиной его прогрессирования.

На Международном конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона, 2007) рекомендовано ставить диагноз и проводить лечение хронического эндометрита всем женщинам, перенёвшим хотя бы одну НБ (Гурбангельдиева Д.Ч. и соавт., 2011). При развитии хронического воспалительного процесса в эндометрии возникают не только морфологические изменения, но и нарушения иммунного статуса. (Манухин И.Б., 2013; Побединская О.С., 2011). В очаге воспаления увеличивается уровень различных цитокинов, что приводит к нарушению проницаемости базальных мембран.

Стаз крови, нарушение микроциркуляции в зоне повреждения приводят к развитию ишемии и гипоксии ткани, нарушению ангиогенеза, в дальнейшем – к склеротическим процессам. Нарушается процесс пролиферации и апоптоза клеток. Все вышеуказанные изменения приводят к нарушению процессов имплантации, инвазии и развития хориона и эмбриона, и в конечном итоге – к НБ (Макацария А.Д., 2009; Побединская О.С., 2011; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013). Одна из ведущих ролей в патогенезе НБ принадлежит изменению состояния цитокиновой, иммунной и интерфероновой систем, что важно знать при концептуальном комплексном подходе к терапии.

Фактором риска развития НБ с последующим формированием хронического эндометрита признаны все инвазивные вмешательства в полость матки – раздельное диагностическое выскабливание, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, вспомогательные репродуктивные технологии, внутриматочная контрацепция, хирургический аборт, приводящие зачастую к ятрогенному инфицированию генитального тракта. В связи с предшествующими выскабливаниями слизистой оболочки полости матки возникает структурно-функциональную неполноценность эндометрия в зоне имплантации (Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2012; Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., 2010).

Торможение процессов пролиферации, нарушение рецепторного аппарата, отсутствие адекватной реакции на гормоны приводит к возникновению дефицита влияния прогестерона, относительной гиперэстрогении и развитие очаговой гиперплазии и гипоплазии эндометрия. Эндометрий является гормонально регулируемой тканью, которая характеризуется рядом циклических морфологических и биохимических изменений, необходимых для создания оптимальных условий для развития эмбриона (Таболова В.К., Корнеева И.Е., 2013).

В настоящее время общепризнанная классификация хронического эндометрита – это классификация по этиологическому фактору, предложенная в 2002 году (Таболова В.К., Корнеева И.Е., 2013). Согласно данной классификации различают: неспецифический эндометрит: специфическая микрофлора в эндометрии не выявляется.

Неспецифический эндометрит развивается на фоне ВМС, лучевой терапии органов малого таза, при бактериальном вагинозе, у ВИЧ-инфицированных пациенток. Специфический эндометрит: хламидийный, вирусный (вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), энтеровирусы; бактериальный; микоплазменный; грибковый; паразитарный; саркоидоз.

До сих пор большие дискуссии вызывает вопрос внутриматочной персистенции инфекции и роль инфекционного агента в развитии хронического эндометрита. По данным Н.М. Подзолковой и соавт. (2003) у 52,5% пациенток с НБ в ткани эндометрия выявлена смешанная вирусно-бактериальная флора, в 20% случаев – моноинфекция, в остальных случаях – микст-инфекции. При анэмбрионии обнаружено сочетание вируса с микоплазмами (42,8%), гонококками (33,3%), хламидиями (23,8%). Отмечается преобладание герпесвирусной инфекции (28%) над цитомегаловирусной (10,5%). Обнаружены микоплазмы – 36,6%, хламидии – 33,3%, гонококки – 17,5%, трихомонады – 7 % (Побединская О.С., 2011).

По данным Серовой О.Ф., Милованова А.П. (2001) лишь в 10 % случаев выявляется один возбудитель, в остальных 90% инфекция носит смешанный характер, представляя собой все возможные сочетания возбудителей.

В работе Мелкозеровой О.А. и соавт. (2013) проведен молекулярно-генетический анализ микрофлоры половых путей женщин с НБ. У 24% выявлено нарушение микробиоценоза влагалища с преобладанием анаэробной условно-патогенной флоры, в том числе характерной для бактериального вагиноза. Нарушение микрофлоры влагалища увеличивает риск инфицирования эндометрия.

До настоящего времени вопрос о клинической роли условно-патогенных микроорганизмов остается дискуссионным. С одной стороны, неоднократные наблюдения свидетельствуют о том, что колонизация уреаплазмами нижних отделов урогенитального тракта женщин может приводить к осложнениям беременности, (преждевременные роды, низкий вес новорожденных, самопроизвольные аборт и др.). С другой стороны, существуют трудности с доказательством этиологической роли уреаплазм, учитывая их широкую распространенность среди здоровых лиц.

Но, почти в 70% случаев применение рутинных методов диагностики и задержка в оценке результатов бактериологических методов исследования после НБ не позволяет своевременно выявить возбудителя (Таболова В.К., Корнеева И.Е., 2013). Поэтому в большинстве случаев инфекционные причины НБ и как следствие хронического эндометрита остаются неизвестными, что способствует проведению эмпирической антибактериальной терапии.

Хронический эндометрит после перенесенной НБ связывают как с неэффективным лечением острого эндометрита, так и с хронизацией патологического процесса у женщин

с нарушениями местных механизмов противоинфекционной защиты (Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2012). Из наиболее значимых последствий следует отметить рецептивную недостаточность, как исход повреждения при хроническом воспалительном процессе.

Вопрос профилактики эндометрита после НБ до настоящего времени окончательно не решен. Нет четкого алгоритма лечения и реабилитации после перенесенной НБ как профилактики хронического эндометрита. Известно, что для диагностики хронического эндометрита проводят гистологическое исследование соскоба эндометрия на 7-10 день менструального цикла, полученного при гистероскопическом исследовании полости матки или с помощью пайпель биопсии (Плясунова М.П., Хлыбова С.В., 2013). Ведущим критерием при этом является наличие плазматических клеток в перигландулярных и периваскулярных лимфогистоцитарных воспалительных инфильтратах, очаговый фиброз в строме эндометрия и склеротические изменения стенок спиральных сосудов слизистой оболочки полости матки (Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2012).

Остаточные явления хронического эндометрита характеризуются наличием лимфоидной инфильтрации и очаговым склерозом в строме эндометрия (Таболова В.К., Корнеева И.Е., 2013). В то время как для оценки рецептивности эндометрия исследуется биоптат эндометрия в среднюю стадию фазы секреции (Боровкова Л.В., 2012; Воронова О.В., 2011; Ковалева Ю.В., 2010; Рудакова Е.Б. и соавт., 2009; Таболова В.К., Корнеева И.Е., 2013; Vlaanderen W., 2007). Косвенным признаком ХЭ по данным ряда авторов служит изменение рецептивности и морфологии эндометрия в окно имплантации. (Казачкова Э.А. и соавт., 2014).

При проведении УЗИ, с целью выявления косвенных признаков хронического воспалительного процесса в эндометрии, проводят оценку состояния срединного маточного эха (М-эхо) – толщины эндометрия, его эхогенности (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013). Проводят оценку кровотока в сосудах матки. По данным Титченко Ю.П. (2014) чувствительность метода составляет 78,1%, специфичность – 82,2%. На фоне хронического воспалительного процесса, нарушение кровотока идет с преобладанием повреждений на уровне базальных и спиральных артерий. Сложность визуализации концевых артерий свидетельствует о значительном нарушении перфузии тканей из-за выраженных склеротических изменений стенок сосудов и стромы (Городецкой О.С., 2013; Тебелев Б.Г., 2011; Шуршалина А.В., 2011).

По данным Таболовой В.К. (2016) наличие плазматических клеток в эндометрии по данным гистологического исследования является основанием для проведения лечения с последующей комплексной прегравидарной подготовкой. При этом определение маркера плазматической клетки – CD138 (синдекан-1) в парафиновых срезах с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода помогает улучшить диагностику ХЭ (Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2012). Исследование CD138, как маркера плазматической

клетки, по выводам многих ученых, показало, что чувствительность и специфичность идентификации плазматических клеток составили 78% и 65%, соответственно (Гомболевская Н.А., 2016). Шуршалина А.В. (2007) отметила, что ИГХ с помощью маркера CD138 позволяет выявить плазматические клетки в 100% случаев, что позволило говорить о данном методе как о «золотом» стандарте диагностики ХЭ.

Однако в литературе недостаточно данных о результатах диагностики хронического эндометрита при разных типах НБ. Нет комплексной оценки, единой тактики и алгоритма реабилитации после НБ, что требуется для минимизации внутриматочных вмешательств, что также является профилактикой риска инфицирования эндометрия и развития ХЭ.

В современной литературе недостаточно освещены вопросы патогенеза при разных типах НБ, комплексной оценке различных факторов риска при разных типах НБ, выраженности воспалительных изменений при разных типах НБ, что важно для обоснования комплексной диагностики и лечения после перенесенной НБ. Понимание особенностей патогенеза НБ способствует проведению более адекватной, эффективной и научно обоснованной терапии.

Разработка современных методов ранней диагностики и комплексной терапии НБ позволит предупредить развитие таких осложнений как развитие синехий, бесплодия, экстраматочной беременности, привычного выкидыша.

В последние годы появились работы, в которых анализируется роль ВПГ в генезе хронического эндометрита и развитии НБ. По данным Тирской Ю. И. (2008) у пациенток, имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе на фоне генитальной инфекции, в 67,6% случаев выявляется герпетическая инфекция. Длительная персистенция вируса в ткани вызывает развитие специфического герпетического эндометрита, возникающего у пациенток с атипичными и бессимптомными формами генитального герпеса. У беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией выявляется наличие нарушений функции сосудистого эндотелия и активация системы гемостаза (Агаркова И.А., 2010; Тирская Ю.И., 2008). Герпетическая инфекция у женщин с неразвивающейся беременностью сопровождается Т-клеточным иммунодефицитом и активацией гуморального звена иммунитета, что патогенетически обосновывает применение иммуномодуляторов в комплексной терапии после перенесенной НБ (Егорова Ю.С., 2005; Ермоленко Д.К., 2010; Каграманова Ж.А., 2014; Тирская Ю.И., 2008).

Широко изучается роль папилломавирусной инфекции (ПВИ) в генезе НБ. По данным ряда авторов, в 9-46 % наблюдениях вирус папилломы человека (ВПЧ) присутствует в ткани эндометрия при хроническом эндометрите и гиперпластических процессах, что позволяет предположить участие вируса в патогенезе НБ (Унанян А.Л. и соавт., 2012; Соснова Е.А., 2011).

Предполагается, что ВПЧ приводит к воспалительной реакции различной степени выраженности, увеличению продукции активных форм кислорода, накоплению токсических веществ и развитию оксидантного стресса, а в дальнейшем – к изменению рецепторного аппарата. Высокая частота встречаемости ВПЧ и возрастание хронических воспалительных заболеваний шейки матки и эндометрия в РФ подчеркивает актуальность изучения этого вопроса.

Рядом авторов проводится изучение влияния ВПЧ на репродуктивные потери. В работе Сосновой Е.А. (2011) ВПЧ обнаружен в цилиндрическом эпителии цервикального канала у 28,7 % пациенток с привычным НБ. Известно, что персистенция вирусной инфекции приводит к хронической пролиферативной воспалительной реакции с образованием активных форм кислорода, активацией системы гемостаза и иммунитета, которые способствуют остановке развития эмбриона (Балханов Ю.С., 2009; Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2009).

ОРВИ и грипп – широко распространены и составляют большую часть всей острой вирусной инфекционной патологии. В период гестации ОРВИ наблюдают у 2-9 % (Зазирня Н.И., 2012). Последствия перенесенной ОРВИ весьма неблагоприятны: аномалии развития, множественные стигмы дисэмбриогенеза, гибель плода в различные сроки и т.д. По данным Скотт М.Ф., Ролник С.А. (2008) частота прерывания беременности при возникновении заболевания на ранних сроках достигает 13-18 % (Балханов Ю.С., 2009).

Таким образом, персистирующая внутриматочная вирусная инфекция является мощным фактором, который запускает каскад активации цитокинов и естественных цитотоксических клеток, образование активных форм кислорода, отек, склероз стромы. В результате нарушаются процессы инвазии и дифференцировки трофобласта, запускаются процессы тромбообразования в сосудах децидуальной ткани, что приводит к гипоксии и гибели эмбриона (Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2009; Сидельникова В.М., 2002).

Отсутствие патогенетически обусловленного подхода к комплексному назначению антибактериальных, противовоспалительных препаратов и противовирусной терапии требует создание алгоритма персонализированного подхода к диагностике причин, лечению и реабилитации после перенесенной НБ (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009; Доброхотова Ю.Э., Затицян Н.Г., 2012; Морскова М.Р., 2001; Kovalenko V.L., 2008). В условиях распространенной вирусной и микст-инфекции широкое применение нашли препараты интерферона – 2 (Малиновская В.В., Каграманова Ж.А и др., 2001).



### 1.1.9. Иммунные аспекты при НБ ранних сроков

В последнее время внимание многих исследователей привлекают нарушения иммунной системы, являющейся одной из важных звеньев патогенеза неразвивающейся беременности (Побединская О.С., 2011; Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., 2008; Сидельникова В.М., 2013; Соколов Д.И., Сельков С.А., 2012; Стрижаков А.Н., 2007; Ibrahim M.I., 2012). Воспалительные заболевания матки и придатков сопровождаются признаками иммунной недостаточности, наиболее выраженной при хронических и вирусных процессах (Каграманова Ж.А., 2002). Иммунные аспекты невынашивания беременности в 40-50 % наблюдений проявляются в виде патологических изменений на различных уровнях иммунной системы, а также неадекватной реакцией организма матери на отцовские антигены. (Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И., 2010; Овсянникова Т.В., Сидорова И.С., Данилов О.С., 2004).

В I триместре среди иммунных факторов, приводящих к осложнениям и потери беременности, выделяют следующие: антифосфолипидный синдром, антитела к хорионическому гонадотропину, совместимость супругов по антигенам HLA (главный комплекс гистосовместимости) и изменения в клеточно-опосредуемом иммунном механизме, в частности в Т-хелперном звене (Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub>) и секретируемых цитокинах (Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И., 2010; Сидельникова В.М., 2002). В эндометрии матери создается локальная иммуносупрессия, формируется защитный барьер для нормального течения процессов имплантации, роста и развития эмбриона (Ящук А.Г. и соавт., 2011).

При беременности в ответ на антигены эмбриона происходит активация лимфоцитов (CD8<sup>+</sup> - Т- киллеры, CD56<sup>+</sup> - NK – клетки) и появление на их поверхности рецепторов к прогестерону. При взаимодействии прогестерона с рецепторами, лимфоциты продуцируют медиаторный белок – прогестерон индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). Он индуцирует Th<sub>2</sub> к синтезу противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10, и подавляет активность провоспалительных цитокинов - IL-6. При угрозе выкидыша и преждевременных родов отмечается снижение уровня ПИБФ (Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И., 2010). Преобладание цитокинов с провоспалительной активностью над регуляторными факторами (IL-4, IL-10) может служить маркером неблагоприятного исхода на ранних этапах беременности (Маклюк А.М., 2010; Тетрашвили Н.К., 2008; Singh M., 2011).

Считается, что противовоспалительные цитокины обеспечивают успешное течение беременности, а провоспалительные цитокины (IL-1, IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) обладают эмбриотоксическим действием, вызывают активацию протромбокиназы, что приводит к ограничению инвазии трофобласта, тромбозам, инфарктам и в конечном итоге – к выкидышу

или гибели эмбриона (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009; Col-Madendag I., 2014; Drozdziak M., 2013). Таким образом прогестерон является «натуральным иммуносупрессором», который опосредованно через Т-лимфоциты ингибирует реакцию отторжения плода (Зайнулина М.С. и др., 2009; Линник А.П., 2013; Szekeres-Bartho J., 2008).

Интерферон (IFN) считается одним из ключевых цитокинов. Его действие не ограничивается подавлением репродукции вируса, интерферон выступает в качестве иммуномодулятора, кроме этого наблюдается его антипролиферативный эффект. (Каграманова Ж.А., 2002).

Таким образом, персистирующая бактериальная и вирусная инфекция, приводящая к развитию хронического воспалительного процесса в эндометрии, нарушение гормонального уровня и рецептивности, запуск процессов тромбообразования в сосудах децидуальной ткани способствуют нарушению процессов инвазии и дифференцировки трофобласта, что приводит к гипоксии и гибели эмбриона. В связи с этим необходима комплексная патогенетическая терапии при НБ, с использованием не только антибактериальных, но и противовоспалительных, антипролиферативных, иммуномодулирующих препаратов (Каграманова Ж.А., 2002).

Известно, что изменение состояния системы гемостаза, выявляемое у 30-50 % пациенток с привычным невынашиванием беременности, во много определяет течение и исход беременности для матери и плода (Рустанович Ю.Г., 2013). По данным различных авторов генетические формы тромбофилии среди причин потери беременности составляют 10-30% (Белобородова Е.В., 2006; Владимирова Н.Ю., 1999; Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А., 2002; Макацария А.Д., 2001; Савицкая В.М., Ниделько А.А., 2016).

Наиболее часто при наследственных тромбофилиях выявляются мутации фермента метилентетрагидрофолат редуктазы (MTGFR), фактора V (лейденовская мутация) и мутация G20210A в гене протромбина (Макацария А.Д., 2001; Тихонова Т.Л. и соавт., 2004). Если наследственные тромбофилии выступают в качестве основной причины невынашивания беременности, то приобретенные – этиопатогенетические факторы воспалительных и сосудистых заболеваний организма (Белобородова Е.В., 2006; Макацария А.Д., 2001; Kutteh W.H., 2006).

При тромбофилии, развивается системная эндотелиальная дисфункция, запускается каскад провоспалительных реакций и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Это является основной патогенетической причиной нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода (Илизарова Н.А., 2009; Линник А.П., 2013; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Макацария А.Д., 2003; Сидельникова В.М., 2013; Kutteh W.H., 2006).

В настоящее время не вызывает сомнений, что в структуре тромбозов, обусловленных нарушением системы гемостаза, ведущую роль играет антифосфолипидный синдром. По данным разных авторов, этот синдром диагностируется от 3-5 % до 27-42 % случаев у больных с привычным невынашиванием (Юлбарисова Р.Р., 2014). Уточненные данные R.S. Rai (2002) свидетельствуют, о том, что в 15 % повторяющихся ранних потерь у женщин выявляется персистенция антифосфолипидных антител. Лабораторным критерием для постановки диагноза АФС является умеренный или высокий уровень антител в крови волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина или других фосфолипидных компонентов мембран в двух или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 12 недель у женщин с 2-3 самопроизвольными выкидышами или неразвивающейся беременностью (Шляхтенко Т.Н., 2015).

При антифосфолипидном синдроме в крови матери циркулируют антитела к фосфолипидам клеточных мембран тромбоцитов. Они приводят к дисбалансу противосвёртывающей системы крови, усиливают протромботические и десинхронизирующие процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта, к незавершенности первой волны цитотрофобластической инвазии, при задержке перестройки спиральных артерий в маточно-плацентарные, ослаблении внутрисосудистого компонента инвазии (Долженко Т.А., 1995; Есина Е.В., 2014).

Обсуждается роль прямого повреждающего воздействия антифосфолипидных антител на ткань трофобласта, снижение синтеза сосудистого кофактора тромбомодулина, синтезируемого ворсинами хориона, что приводит к нарушению образования сосудов и гипоплазии плаценты (Макацария А.Д., 2001). Гибель эмбриона/плода без лечения у женщин с АФС составляет 80-95 % (Пшеничникова Т. Б., Макацария А. Д., 2004).

В последние годы среди нарушений гемостаза в генезе невынашивания важная роль отводится гипергомоцистеинемии, которая встречается в 15% случаев потерь беременности (Сухих Г. Т., 2001). Гипергомоцистеинемии могут вызывать многие факторы. К ним относятся генетические аномалии (мутации в генах таких важных ферментов, как цистатион-В-синтетазы — CBS, метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR), пищевой дефицит фолатов и витаминов группы В, а также различные заболевания и лекарственные препараты, приводящие к снижению фолатов в плазме крови (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2005; Самородина Л.А., Кормакова Т.Л., 2002). В ранние сроки беременности гипергомоцистеинемия может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с нарушением развития и гибелью эмбриона.

По данным разных авторов неразвивающаяся беременность по типу анэмбрионии обусловлена в 15-30 % случаев совместимостью супругов по HLA-антигенам (Михалевич С.И.,2012; Сидельникова В.М,2002; Полякова А.А., 2011).

Таким образом, неразвивающаяся беременность представляет собой многофакторное заболевание, поэтому в некоторых случаях невозможно сказать об основной причине, приводящей к НБ.

#### **1.1.10. Нарушения сократительной функции матки при неразвивающейся беременности**

Для НБ характерно развитие в децидуальной и хориальной тканях дистрофических, некротических и гемостазиологических нарушений. Развитие воспалительных изменений в разной качественной и количественной степени выраженности характерно в виде ответной реакции организма на погибшее плодное яйцо и вследствие наличия репродуктивно-значимых инфекций (Макацария А.Д.,2001; Сидельникова В.М,2010). После гибели эмбриона и остановки фетального кровообращения в межворсинчатом русле кровь еще некоторое время продолжает циркулировать и омывать поверхность ворсин. Снижается уровень ХГЧ, секретирующийся клетками хориона и стимулирующий стероидогенез в желтом теле. Низкие значения ХГЧ свидетельствуют о патологическом эмбриогенезе и формировании эмбриохориальной недостаточности. (Милованов А.П. и соавт., 2013). Снижается уровень АФП – основного маркера аномального кариотипа и патологического эмбриогенеза, синтезируемого желточным мешком и зачатком печени эмбриона (Милованов А.П., Кириченко А.К.2009; Милованов А.П.,2011).

Дольше всего остается жизнеспособным и функционально активным синцитиотрофобласт, с которым связана секреция гормонов и иммунодепрессивных пептидов, ингибирующих сократительную деятельность матки, - прогестерона, трофобластического бета-гликопротеина, который синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта и подавляет иммунологическую реактивность матери по отношению к плодному яйцу, плаценто-специфического альфа-1-микроглобулина (Милованов А.П.2011).

Прогестерон является одним из основных гормонов, который вызывает полноценную децидуализацию эндометрия, готовит его к имплантации, а также способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, блокирует действие окситоцина, снижает синтез простагландинов и ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода (Макаров В.В. и соавт.,2000). Продолжающаяся продукция трофобластом прогестерона при НБ препятствует отторжению плодного яйца и наступлению выкидыша (Мандрыкина Ж. А.2010).

Всасывание продуктов распада некротизированных тканей плодного яйца в кровоток матери (за счёт повышенной проницаемости плодных оболочек) нарушает внутрисосудистый гемостаз. В процессе внутрисосудистого свертывания образуются продукты, обладающие антикоагулянтной и антиагрегантной активностью, – это РФМК, продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ, ПДФФ). Высокое их содержание способно полностью блокировать коагуляцию (Рогожкина И.Е.,2011). Помимо прямого влияния на свертывание крови циркуляция повышенной концентрации РКМФ и ПДФФ приводит к ингибированию сократительной деятельности гладкой мускулатуры (Мандрыкина Ж. А.,2010).

Таким образом, нарушение сократительной функции миометрия при НБ обусловлена продолжающейся секрецией трофобласта биологически активных веществ, препятствующих отторжению плодного яйца и прерыванию беременности. Кроме этого на фоне хронического эндометрита нарушается восприимчивость эндометрия к гормонам и веществам, повышающим сократительную активность миометрия. Прием препаратов прогестерона, применяемые для терапии направленной на сохранение беременности, может способствовать длительной задержки патологического плодного яйца в полости матки (Толибова Г.Х.,2014). В литературе недостаточно освещено влияние приема препаратов прогестерона на патогенез НБ, что привело нас к исследованию в данном направлении.

## 1.2 Современные подходы к ведению пациенток с неразвивающейся беременностью

Ранние сроки беременности представляют наиболее важный этап для последующего развития плода, так как в этот период происходит закладка и формирование всех органов и систем организма. Периоды усиленной дифференцировки органов являются «критическими» моментами в их развитии. На ранних этапах развития человеческого зародыша существует два таких критических периода (1-я и 3-6-я недели), когда наблюдается повышенная частота гибели плодного яйца. Первые клинические проявления нарушений эмбриогенеза характеризуются появлением симптомов угрожающего выкидыша - кровянистых выделений и тянущих болей внизу живота (Серова О.Ф., Милованов А.П., 2001; Самородина Л.А., Кормакова Т.Л., 2002; Несяева Е.В., 2005).

Установлено, что в первом триместре в 75 % случаев наблюдений сначала происходит гибель эмбриона, и лишь потом возможны клинические проявления прерывания беременности (Агаркова И.А., 2011). Благодаря возможностям ультразвукового исследования диагноз НБ нередко ставится до появления клинических симптомов прерывания (Кошелева Н.Г., 2008; Серова О.Ф., Милованов А.П., 2001).

Как правило, в качестве ориентира для датирования срока беременности используется последний менструальный период (LMP).

При использовании трансвагинальной методике УЗИ первая визуализация плодного яйца в пышном децидуальном эндометрии возможна на 4 неделе и 3 днях беременности, когда его размеры достигают 2-3 мм. Этот первичный мешочек представляет собой хорионическую полость - анэхогенную жидкость, окруженную гиперэхогенным кольцом трофобласта (Чехонацкая М. Л., 2013).

Для адекватной оценки первого триместра беременности, GS (Gestational Sac, СВД) размер плодного яйца или длину эмбриона – копчико-теменной размер (CRL, КТР) следует сравнить с менструальным возрастом. Желточный мешок является первой структурой, визуализируемой в плодном яйце (GS). Вторая структура, сонографически визуализируемая внутри плодного яйца - эмбрион, который должен быть при трансвагинальном исследовании, при СВД (GS)  $\geq 18$  мм, и трансабдоминальном, когда размер СВД(GS)  $\geq 25$  мм. Согласно другим авторам, при СВД более 14 мм должен быть визуализирован эмбрион с сердцебиением при 28 дневном нормальном цикле (George I Papaioannou; 2010). Согласно Клиническим рекомендациям от 2016 г неразвивающаяся беременность диагностируется при отсутствии сердцебиения при КТР более 7 мм, СВД более 25 мм (Айрапетов Д. Ю., 2011).

Согласно классификации европейского общества репродукции человека «ESHRE» при ультразвуковом распределении пациенток выделяют три типа НБ: Анэмбрионию I (Empty sac) -

пустое плодное яйцо, в котором эмбрион не развивается, Гибель эмбриона (Embrionic miscarriage) – наличие плодного яйца и эмбриона без визуализации сердцебиения, и Анэмбрионию II типа (Yolk sac) - наличие визуализации желточного мешка при отсутствии визуализации эмбриона (Kagramanova J.A.,2016; Kolte A.M.,2015).

При АНІ (Empty sac) наблюдается отсутствие эмбриона и желточного мешка, при внутреннем диаметре плодного яйца больше или равно 25 мм (Early Pregnancy Loss.,2018). При подозрении на НБ рекомендовано проведение УЗИ в динамике через 7-10 дней. Согласно классификации, используемой в России, несмотря на отсутствие эмбриона или визуализацию его остатков (обычно в виде позвоночного сгиба), при АНІІ типа, плодное яйцо растёт с нормальной скоростью. К 10–11-й неделе беременности диаметр плодного яйца достигает 4,5–5,5 см (Радзинский В.Е.,2009). При II типе анэмбрионии чётко не выявляется закладка ворсинчатого хориона, в норме определяемая уже с 8-й недели беременности. Мы в своей работе придерживались классификации Kolte A.M., et all. (2015).

При диагностики неразвивающейся беременности кроме данных УЗИ широко используется показатели крови на определения уровня  $\beta$  - ХГЧ, при которых малый прирост показателей через 48-72 часа в совокупности с данными УЗИ позволяет диагностировать НБ (Радзинский В.Е.,2009; Салов И.А.,2010). Однако в литературе недостаточно четко описаны критерии уровня ХГЧ в зависимости от типов НБ.

В настоящее время существует несколько клинических рекомендаций по ведению пациенток с НБ. При выжидательной тактике – самостоятельного изгнания погибшего плодного яйца, активное ведение допускается при появлении угрожающих симптомов: кровотечения, сильных болей, интоксикации. Однако самопроизвольная элиминация погибшего эмбриона по причине патологической инертности матки происходит редко – в 25-27,3 % случаев, что сопровождается высоким риском неполного изгнания погибшего плодного яйца, требующего хирургического опорожнения полости матки, а также высоким риском кровотечения, что показано в Кокрановском исследовании (Сидельникова В.М, Сухих Г.Т.,2010; Кошелева Н. Г.,2008).

Традиционной тактикой при НБ являлась хирургическая эвакуация погибшего плодного яйца. Хотя инструментальное выскабливание полости матки является высокоэффективным методом лечения и позволяет добиться результатов в кратчайшие сроки, оно имеет свои негативные последствия. При инструментальном опорожнении матки велика опасность ее перфорации, поскольку прекращение развития плодного яйца в ранние сроки беременности и его длительная задержка в полости матки часто происходят при интимном прикреплении плаценты к стенке матки и присоединением воспалительных процессов (Воропаева Е.Е.,2011).

Использование вакуум – аспирации для удаления содержимого матки можно отнести к менее травматичному методу прерывания беременности по сравнению с традиционной методикой. Однако данные о частоте и характере осложнений ее применения противоречивы. Это, как правило, кровотечения, обусловленные задержкой частей плодного яйца и травматическими повреждениями стенок полости матки (Воропаева Е.Е., 2011).

Таким образом, традиционное выскабливание полости матки вызывает дополнительную травматизацию эндометрия и усугубляет имеющиеся патогенетические нарушения, что может осложнить наступление и течение последующей беременности. Поэтому чрезвычайно актуальными являются вопросы внедрения современных методов эвакуации погибшего плодного яйца, таких как медикаментозный метод и метод мануальной вакуум - аспирации, которые позволяют снизить травматичность операции и уменьшить количество осложнений.

Мануальная вакуумная аспирация является простым и эффективным методом, с помощью которого можно удалять содержимое полости матки (Дикке Г.Б., 2016). Эффективность вакуумной аспирации высока, что доказывают неоднократные рандомизированные контролируемые испытания. Полный аборт, что показано в исследованиях, в частности Мальцевой Л.И. и др., выполнялся в 95-100% случаев (Доброхотова Ю.Э., 2007; Никонов А. П., 2001; Плотко Е.Э., 2011; 2013; Machtinger R., 2009; Tasnim N, 2011; Shimoni N, 2011). Однако удаление патологического плодного яйца актуально проводить под контролем гистероскопии.

В работах Никонова А.П. и соавторов (2002) показано, что при остром эндометрите хирургическая обработка эндометрия (промывание и вакуумная аспирация полости матки) даже без применения АБ препаратов способствует купированию клинических проявлений эндометрита и позволяет снизить бактериальную обсемененность полости матки с  $10^3 - 10^6$  КОЕ/мл до полной элиминации возбудителя (Богданова Г.С., 2012; Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009). Использование антисептиков при промывании полости матки не имело никаких преимуществ перед физиологическим раствором (Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2012).

Авторы доказывают, что бережное механическое удаление из полости послеродовой матки сгустков, жидкой крови, обрывков фибрина ускоряет процесс очищения полости матки и снижает ее обсемененность на 3-4 порядка (Богданова Г.С., 2012; Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2012; Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009). Не исключено, что такой вариант хирургической обработки эндометрия при послеродовом эндометрите может оказаться эффективным и при НБ. Эта точка зрения поддерживается и другими авторами (Кошелева Н.Г., 2008; Краснопольский В.И., 2008).

Таким образом, мануальная вакуум-аспирация под контролем гистероскопии с промыванием полости матки физиологическим раствором должна способствовать



эффективному удалению патологического плодного яйца и быстрому восстановлению эндометрия после НБ. Необходимо помнить о том, что визуализация полости матки при гистероскопии позволяет выявить большой спектр внутриматочной патологии, оценить распространенность патологического процесса и прицельно удалить измененные ткани (Таболова В.К., Корнеева И.Е., 2013).

В настоящее время в качестве щадящего метода прерывания беременности на ранних сроках рассматривается технология медикаментозного кюретажа с использованием антипрогестагена и аналога простагландина (Юлбарисова Р.Р., 2014). На общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: от безопасного аборта и контрацепции к безопасным родам», состоявшемся в г.Казань в 2010 г. профессор Радзинский В.Е. рекомендовал применение технологии медикаментозного аборта для прерывания неразвивающейся беременности, особенно при малом сроке беременности и низком паритете родов (Ara G., 2009; Gronlund A., 2002; Machtinger R., 2009; Odeh M., 2010). По мнению В.Е. Радзинского (2015) малоинвазивные методы должны сменить кюретаж полости матки как метод прерывания неразвивающейся беременности.

Однако известно, что неоднократная механическая травма эндометрия вызывает не только его морфофункциональную неполноценность, и повреждение рецепторного аппарата, но развитие хронического эндометрита, что может служить причиной неэффективности медикаментозного аборта (Ara G., 2009; Odeh M., 2010). Риск неудачи значительно выше у пациенток, с высоким паритетом беременностей, по сравнению с пациентками с одной или двумя предыдущими беременностями (Machtinger R., 2009). Ограничением для применения технологии медикаментозного аборта при НБ является высокий риск коагулопатических кровотечений. Коагулопатические нарушения при внутриматочной гибели эмбриона развиваются, как правило, при задержке патологического плодного яйца более 2-3 недель в полости матки (Радзинский В.Е., 2015).

Поэтому ранняя диагностика НБ, разработка критериев отбора пациентов с учетом оценки семейного тромботического анамнеза, показателей гемостазиограммы, определение оптимальных доз и путей введения препаратов делают потенциально возможным применение технологии медикаментозного аборта для прерывания НБ. Однако существующие противопоказания для проведения консервативного лечения неразвивающейся беременности ограничивают ее использование. К ним относятся - беременность, наступившая на фоне использования ВМС и отмены оральной контрацепции. Кроме того, хроническая надпочечниковая недостаточность; сахарный диабет; острая и хроническая почечная недостаточность; острая и хроническая печеночная недостаточность; длительная терапия кортикостероидами; геморрагические нарушения и лечение антикоагулянтами; лактация;

воспалительные заболевания половых органов в острой стадии; острые воспалительные заболевания кишечника; индивидуальная непереносимость мифепристона и мизопростола (Ящук А.Г., Юлбарисова Р.Р., 2013).

**Морфологическим исследованиям при НБ** в последние годы уделяется большое внимание, в связи с необходимостью более раннего выявления причин НБ и при возможности определения четкой морфологической картины процессов, приводящих к «замиранию» беременности (Долгая Г.В., 2010; Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2016; Илизарова Н.А., 2009; Милованов А.П., 2011; Траль Т.Г., 2013). В рутинной практике патологоанатомы при исследовании соскобов из полости матки хориальной и децидуальной ткани описывают лишь обратное развитие маточной беременности или констатируют наличие маточной беременности (Милованов А.П., 2011). Если патоморфологическое исследование соскобов из полости матки при НБ, будет нацелено на выявление этиопатогенетических механизмов заболевания, это позволит решить многие диагностические задачи по выявлению причин НБ (Милованов А.П., 2011).

Так как при любой НБ рекомендовано ставить диагноз хронический эндометрит, нами решено было посмотреть, есть ли разница в степени и качестве воспалительного ответа в эндометрии при разных типах НБ и при наличии признаков прерывания беременности.

Как известно отличительным признаком острого децидуального эндометрита от хронического, является наличие скопления сегментоядерных лейкоцитов и местных малых лимфоцитов на большой площади эндометрия, а также распространение воспалительных клеток между рядами децидуальных клеток промежуточного и эпителиоидного типов, полнокровие сосудов, с потерей полного контура эндотелиальных клеток. Однако при хроническом эндометрите в децидуальной ткани преобладают материнские лимфоциты, плазматические клетки и лишь небольшая часть сегментоядерных лейкоцитов (Траль Т.Г., 2014).

После удаления плодного яйца при НБ проводят лечебные мероприятия, направленные на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Для этой цели предложены различные варианты гормональной, противовоспалительной (стероидные, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и др.), метаболической (антиагреганты, антигипоксанта, иммуномодуляторы, фибринолитики и др.) терапии и физиотерапевтического воздействия в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений при хроническом эндометрите (Ашхаб М.Ф., 2002; Дондуп О. М., 2009; Каграманова Ж.А., 2014; Ордянец И.М., Коган Е.А., 2016).

В отечественной литературе представлены исследования, в которых совместно с комплексной терапией (АБ, гормональная терапия, антиагреганты, НПВС) назначался препарат,

созданный на основе гиалуроновой кислоты для инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, хелатирования (связывания) и удаления из очага воспаления активных ионов железа, снижения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов (Бурлев В.А.,2009; Коваленко В.Л.,2009).

В данных работах показано купирование клинических симптомов ХЭ, нормализация ультразвуковой картины эндометрия у этой категории пациенток, в сравнении с больными, получавшими традиционную терапию. Однако, эффект лечения только в некоторых работах подтверждался морфологическим исследованием. В последние годы появились теоретические предпосылки для использования НПВС в качестве монотерапии при различных поражениях эндометрия. В культуре клеток показано, что при воздействии НПВС на эндометрий без признаков воспаления ингибируется пролиферация эндометриальных клеток за счет индуцирования процессов апоптоза (Плотко Е.Э.,2013; Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А.,2009).

В отдельных экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что комбинация антибактериальных препаратов с НПВС способствует повышению эффективности лечения ХЭ (Гомболевская Н.А.,2012). Однако мы не встретили в литературе назначение препаратов и персонализированной терапии в зависимости от типов НБ.

В связи с формированием при неразвивающейся беременности хронического эндометрита, необходима разработка алгоритма диагностики и лечения в зависимости не только от факторов риска, но и патогенеза и от типа НБ. Весьма актуальным является определение срока беременности при замирании, времени персистенции плодного яйца в полости матки после замирания, наличия или отсутствия при диагностике НБ признаков прерывания беременности (кровянистых выделений).

Бережное удаление плодного яйца с последующим персонализированным подходом к антибактериальной, противовоспалительной, иммуномодулирующей терапии в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений в эндометрии, мы считаем профилактикой развития хронического эндометрита.

В единичных случаях биопсию эндометрия используют для оценки эффективности прегравидарного лечения женщин после НБ. По данным Илизаровой Н.А. (2009) биопсия эндометрия, взятая на 23-24 дни менструального цикла до и после курса метаболической терапии, оказалась весьма полезной для проверки лечебного эффекта. Но в условиях мультифакторной НБ важным становится оптимальное время взятия биопсии эндометрия.

Существующие на сегодняшний день иммуногистохимические маркеры, которые могли бы упростить диагностику хронического эндометрита, не находят широкое применение в

ежедневной практике ввиду необходимости дополнительного окрашивания и увеличения экономических затрат.

Дополнительным показателем полноценности «окна имплантации» является поверхностная ультраструктура эндометрия. Показано, что в этот период на поверхности клеток появляются характерные выросты цитоплазмы – пиноподии (Acosta A.A., 2000). Значение пиноподий в процессе имплантации дискуссионно, но, они вполне могут быть использованы как один из маркеров адекватного «окна имплантации» (Achache H, 2006; Adams SM, 2002). У здоровых женщин на поверхности эндометрия, гистологически соответствующего нормальному «окну имплантации», определяются многочисленные крупные пиноподии, практически скрывающие микроворсинки (Казачков Е.Л., 2013). Пиноподии при бесплодии, либо отсутствовали вовсе, либо были немногочисленными и находились на начальных этапах развития (Коган Е.А., 2012). При НЛФ обнаружены лишь единичные пиноподии на начальных стадиях развития. При хроническом эндометрите поверхность клеток эндометрия практически гладкая, пиноподии отсутствуют (Бессмертная В.С., 2009).

Доказано, что хроническое воспаление эндометрия приводит к рецептивной недостаточности (ER, PR и Ki-67) эндометрия, что может само по себе вызвать бесплодие после НБ (Илизарова Н.А. 2009; Плясунова М.П., 2013; Таюкина И.П., 2010; Тебелев Б.Г., 2011; Kogan E.A., Demura T.A., 2012). Согласно данным литературы, при хроническом эндометрите независимо от этиологии в период «окна имплантации» всегда имеет место гиперэкспрессия ER и снижению экспрессии рецепторов прогестерона, что свидетельствует о нарушении рецептивности эндометрия (Kogan E.A., Demura T.A., 2012).

Определение эффективности лечения на этапе реабилитации после НБ затруднено с одной стороны, с отсутствием ключевых симптомов ХЭ, с другой – неадекватностью диагностических мероприятий: рутинные методы малоинформативны и неспецифичны (Кулаков В.И., 2011; Лузин А.А., 2009; Мальцева, А.Н. 2011; Сидорова И.С., 2012; Хашукоева А.З., 2012). Как правило, следствием всего этого является несвоевременное, неадекватное, часто необоснованное лечение ХЭ с последующим формированием осложнений.

Внедрение иммуногистохимического метода позволяет выявить в эндометрии молекулярные изменения внеклеточного матрикса (Cao W., 2014; Col-Madendag I., 2014; Di Pietro C., 2013; Fang Y., 2013; Karakaya Y.A., 2013). В последние годы особую диагностическую ценность при ХЭ представляет иммуногистохимическое определение синдикана – 1 (CD-138), расположенного на поверхности плазматических клеток и кератиноцитов (Балханов Ю.С., 2009; Lorenzi T. 2011). Adegboyega P.A. et al. (2010) считают, что положительная прогностическая ценность иммуногистохимического окрашивания биопсий с эозинофилами (CD14) маркером

CD-138 составляет 72,5 %, позволяя их, таким образом, использовать в качестве маркеров ХЭ в рутинных методах диагностики (Гурбангельдиева Д.Ч.,2015).

Однако ИГХ – трудоемкий и дорогой метод диагностики эффективности лечения и реабилитации пока не нашел столь широкого применения, поэтому актуальным остается поиск новых подходов и алгоритмов диагностики причин, лечения и реабилитации после НБ. В диагностике хронического процесса в эндометрии отсутствует однозначный подход, а это закономерно вызывает трудности в лечении ХЭ после НБ (Гомболевская Н.А.,2012; Кулаков В.И.,2011; Спирина Ю.В.,2009). Основные задачи, стоящие перед врачом при проведении лечебно-реабилитационной терапии, заключаются в выделении патологических изменений, подлежащих восстановительному лечению вне беременности (Гурбангельдиева Д.Ч.,2015; Радзинский В.Е.,2013).

Клиницисты, доказывающие инфекционную теорию формирования НБ, считают необходимым обязательное назначение антибиотиков (АБ) пациентам после НБ на этапе восстановительного лечения (Мотовилова Т.М.,2013; Плясунова М.П.,2013). Как уже отмечалось выше, у 70 % пациенток с ХЭ инфекционный агент не диагностирован, но даже в таких случаях назначают эмпирическую АБ (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В.,2013). Мнения по поводу проведения эмпирического лечения ХЭ в настоящий момент неоднозначны. (Гурбангельдиева Д.Ч.,2015). Поэтому возникает вопрос о персонализированном подходе к назначению АБ препаратов, что послужило критерием проводимого нами исследования.

Так же практикующие врачи задаются вопросом - следует ли лечить пациентов с бессимптомным течением хронического эндометрита или его остаточными признаками по данным биопсии эндометрия. На сегодняшний день в литературе мы не встретили четких доказательных исследований, которые бы ответили на этот вопрос. Эффективность лечения хронического эндометрита антибиотиками остается спорной, так как в большинстве случаев мы имеем дело с неспецифическим хроническим эндометритом. Ввиду сложности выявления возбудителя при ХЭ антибактериальный препарат выбирается эмпирически. На сегодняшний день работы, в которых были бы проанализированы биоптаты эндометрия до и после проведения терапии единичны (Таблова В.К., Корнеева И.Е.,2013).

Таким образом, АБ терапия далеко не всегда приводит в норму морфологическую картину слизистой оболочки полости матки, в то же время в ряде случаев использование только гистероскопии оказывает позитивное влияние на исчезновение плазматических клеток. Представленные результаты показывают, что механизмы спонтанного восстановления морфологической структуры эндометрия без назначения противомикробной терапии остаются не до конца ясными. Многие исследователи считают, что при хроническом эндометрите

нарушается восприимчивость эндометрия, его рецептивность, что обеспечивает адекватную имплантацию плодного яйца.

Современные представления об изменениях в иммунном статусе в патогенезе НБ диктуют необходимость назначения препаратов, способствующих повышению резистентности организма. В этой связи оправдано включение в комплексную противовоспалительную терапию иммуномодулирующих препаратов, способствующих стимуляции факторов неспецифической резистентности и наделенных иммунокорригирующими свойствами (Гурбангельдиева Д.Ч.,2015; Сидельникова В.М.,2002).

Доказано, что при введении лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, непосредственно в слизистую оболочку матки достигается более высокий терапевтический эффект. В этой связи разрабатываются новые альтернативные методы лечения ХЭ - ферментативной санации полости матки, внутриматочное введение бактериофагов в сочетании с местной лазерной терапией, применение озонотерапия, He-Ne-лазерной терапии (Гурбангельдиева Д.Ч.,2015; Илизарова Н.А.,2009; Мотовилова Т.М.,2013). Данные методы лечения эффективны, но требуют больших затрат и показаний к широкому использованию.

Несомненно, одним из зарекомендованных методов и достаточно широко используемых при лечении ХЭ является физиотерапия. Она улучшает гемодинамику в малом тазу, стимулирует сниженную функцию яичников и активность рецепторов эндометрия (Городецкая О.С.,2013). С целью нормализации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановления гормональной рецепции поврежденного эндометрия, показано проведение гормонокорригирующей терапии как обязательного элемента в программе реабилитации после НБ, что является одним из патогенетически обусловленных методов лечения (Доброхотова Ю.Э.,2010).

Анализ представленных в литературном обзоре данных демонстрирует многофакторность причин и сложность патогенеза НБ, отсутствия методов ее предупреждения и ранней диагностики, комплексного патогенетического алгоритма лечения после перенесенной НБ для профилактики последующих репродуктивных потерь.

Наличие гинекологических заболеваний, прежде всего воспалительного генеза, эндокринные нарушения, дисбаланс иммунных реакций, нарушения системы гемостаза является не только причиной, но и следствием НБ, что замыкает круг патоморфогенеза ранних репродуктивных потерь.

На сегодняшний день противоречивы, не систематизированы диагностические, лечебные и профилактические мероприятия по поводу НБ.

Многообразны сведения о механизме формирования ХЭ, и критериях его излеченности; малоизучены вопросы оценки принадлежности к группам риска возникновения и рецидива НБ, предпочтительному методу эвакуации ПЯ.

Не в полной мере изучены особенности гравидарного эндометрия при НБ разных типов, с последующим проведением сравнительного клинико-морфологического и ультразвукового мониторинга.

Весьма перспективным является вопрос оценки эффективности различных схем персонализированного лечения ХЭ, вместо существующих эмпирических подходов в терапии (антибактериальная терапия), а также создание алгоритма прегравидарной подготовки женщин с ХЭ после НБ. Все вышесказанное и предопределило выбор проведенного нами исследования.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследуемых групп с неразвивающейся беременностью

В основу работы положены результаты комплексного обследования 130 женщин с неразвивающейся беременностью при сроке до 12 недель в возрасте от 18 до 41 года. Все пациентки находились на лечении в отделении гинекологии (с 2017 г. – отделении онкогинекологии) УКБ № 4 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, зав. отд. Ищенко А.А., главный врач – Чернов М.Т., в период с 2016 по 2019 г.г. Диагноз заболевания устанавливали в соответствии с критериями международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-10.

Сначала при поступлении в отделение женщины были распределены на три группы в зависимости от УЗИ критериев НБ ( $n = 100$ ). В первую группу вошли женщин с диагнозом НБ по типу анэмбрионии I типа (АН I) (Empty sac), ( $n=44$ ), вторую - НБ по типу анэмбрионии II типа (АН II) (Yolk sac), ( $n=10$ ) и третья – с гибелью эмбриона (ГЭ) (Embrionic miscarriage), ( $n=46$ ), что отражено на рисунке 1.



АН I типа - отсутствие эмбриона  
(Empty sac)



АН II типа- отсутствие эмбриона при наличии  
желточного мешка (Yolk sac)



Гибель эмбриона - отсутствие сердцебиения у эмбриона (embrionic miscarriage)

**Рисунок 1. Распределение НБ по УЗИ критериям**



Все женщины, поступающие с диагнозом НБ, были распределены нами случайным методом, на две группы в зависимости от метода эвакуации плодного яйца – мануальной вакуум-аспирации под контролем видеогистероскопии (n=100) и методом электрической вакуум-аспирации (n=30).

Все пациентки дали свое согласие на предложенный им план обследования, лечения, прегравидарной подготовки к последующей планируемой беременности, проведение контрольных лабораторных и морфологических анализов. Прием пациенток, эвакуация плодного яйца, наблюдение, УЗИ исследования были проведены диссертантом лично.

#### ***Критерии включения пациенток в исследование:***

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Женщины от 18 до 40 лет;
3. Пациентки с установленным диагнозом: Неразвивающаяся беременность до 63 дней аменореи, а также в сроке 10-12 недель беременности по данным УЗИ при среднем внутреннем диаметре (СВД) плодного яйца до 40 мм, а КТР до 34мм; Наличие письменного информированного согласия пациентки на проведение мануальной вакуум-аспирации элементов плодного яйца под контролем видеогистероскопии или электрической вакуум-аспирации;
4. Наличие письменного информированного согласия пациентки на проведение аспирационной биопсии;
5. Наличие противопоказаний или отсутствие возможности проведение медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности.

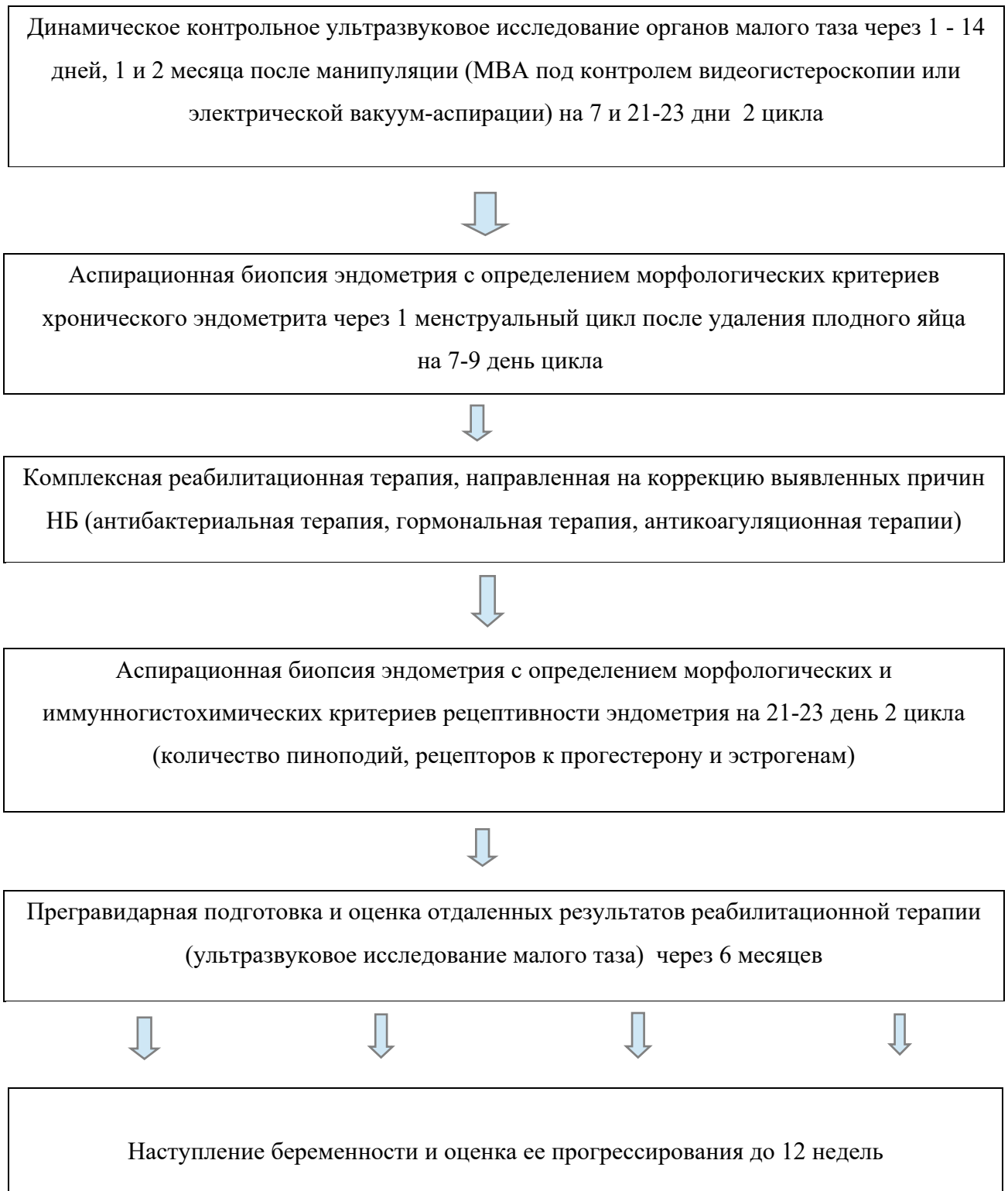
#### ***Критерии не включения пациентов в исследование:***

1. Возраст до 18 лет или старше 40 лет;
2. Наличие онкопатологии или подозрение на нее;
3. Пациентки, у которых выявлены сопутствующие гинекологические заболевания: миома матки, внутренний эндометриоз; пороки развития внутренних органов;
4. Пациентки, поступившие с подозрением на внематочную беременность;
5. Срок установленной неразвивающейся беременности более 12 недель;
6. Острые и подострые воспалительные заболевания органов малого таза;
7. Острые воспалительные заболевания любой другой локализации;
8. Острые инфекционные заболевания;
9. Нарушение свертываемости крови, маточные кровотечения в анамнезе.

***Критерии исключения пациентов из исследования:*** отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании.

Исследование соответствует этическим стандартам, одобрено экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам центр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Миниздрава России (Сеченовский Университет). Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.





**Рисунок. 2. Дизайн исследования**

Исследование в группах проводили в 4 этапа: обследование, лечение (включая хирургическое), контроль проведенного лечения, прегравидарная подготовка.

## 2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.2.1. Общеклиническое исследование

Общеклиническое исследование включало сбор анамнестических данных, изучение соматической и гинекологической заболеваемости, репродуктивного здоровья женщин. Анализировали жалобы при поступлении в стационар, выделяли группу с наличием признаков прерывания беременности (наличие скудных кровянистых выделений). Изучали характер менструальной (возраст менархе, особенности менструального цикла) и репродуктивной функции (число беременностей, их течение, исход). Обращали внимание на возраст, на паритет беременности (впервые или повторнобеременные), выделяли группу с привычным невынашиванием беременности. Анализировали наличие экстрагенитальных заболеваний, перенесенных гинекологических заболеваний и оперативные вмешательства на органах малого таза. Отмечали наличие в анамнезе ИППП, и их излеченность. Выделяли группу женщин, принимавших гормональные препараты для терапии, направленной на сохранение беременности. При поступлении всем женщинам проводилась лабораторная диагностика - взятие общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, мазок на флору, определяли сывороточную концентрацию  $\beta$ -субъединицы ХГЧ.

**Молекулярно-генетическое исследование** хориальной ткани у 53 женщин с неразвивающейся беременностью проводили для поиска анеуплоидий по хромосомам: X, Y, 13, 14, 16, 18, 21, 22. Метод исследования: мультилокусная количественная флуоресцентная ПЦР (Amel, DXS6809, DXS6803, DXS8377, SBMA, D13S258, D13S634, D13S742, D18S535, D18S386, D18S391, D21S11, D21S1411, IFNAR, D14S122, D14S127, D14S128, D16S534, D16S476, D16S690, D22S683, D22S691, D22S873) с последующим фрагментным анализом на генетическом анализаторе ABI 3100.

У всех обследованных был проведен анализ течения послеабортного периода на основании показателей общеклинических и гинекологических исследований, а также специальных методов обследования.

**Гормональное обследование** проводили на 2-3-й день 2 менструального цикла. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак. Определяли концентрацию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), кортизола (К), тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (Т4св), дегидроэпиандростерона - сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови. В качестве нормативных параметров гормонального статуса использовали референсные значения, полученные для здоровых женщин репродуктивного возраста (Манухин И.Б. и соавт., 2010).

С целью верификации воспалительных агентов, исследования биоценоза влагалища использовались следующие методы:

- микроскопия и бактериоскопия мазка (состояние вагинального эпителия, лейкоцитарная реакция, микрофлора в умеренном или большом количестве, наличие ключевых клеток, грибов);

- бактериологическое исследование содержимого полости матки, при котором получали не только вид возбудителя, но и определяли его концентрацию и чувствительность к антибиотикам, что позволяло проводить рациональную антибиотикотерапию;

- ПЦР (идентификация возбудителей скрытых инфекционных болезней на основе выявления их генетического материала (ДНК) – ВПГ, ЦМВ, хламидиоза, микоплазменной, уреаплазменной инфекций и других. заболеваний). Материал для исследования забирали из канала шейки матки после предварительной обработки ее сухим тампоном. Исследование проводили через месяц после антибиотикотерапии.

- Для диагностики вирусных инфекций (ЦМВ, ВПГ, краснухи, токсоплазмоза, Эпштейна-Барра) проводили серологическое исследование крови, с целью выявления антител и их прироста в динамике болезни.

У женщин с привычным невынашиванием в анамнезе рекомендовалось и подробно изучались часто встречающиеся полиморфизмы генов системы гемостаза: лейденская мутация (мутация фактора V); мутация гена протромбина, мутация MTHFR; мутация PAI-.

Диагностика АФС - выявление ВА; определение антитела класса IgG, IgM, IgA к фосфолипидам: кардиолипину (основная фракция антител к фосфолипидам), фосфатидилсерину, а также антитела к плазменным протеинам: гликопротеину, аннексину, протромбину, - проводилась общепринятыми методиками.

### **2.2.2. Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили при госпитализации беременных в отделение, на 1 сутки после вакуум-аспирации, на 14 сутки, на 7 день 2 менструального цикла, на 21-23 день 2 менструального цикла в динамике. Исследование осуществляли с помощью аппаратов SONIXRP медицинской компании ULTRASONIX (Япония) и MyLab 70 компании ESAOTE (Италия), с использованием трансвагинального конвексного датчика частотой 4,5 МГц по общепринятой методике (Блинов А.Ю., Медведев М.В., Козлова О.И., 2016; Кулаков В.И., 2011; Поморцев А.В., 2003). Все женщины в процессе обследования и лечения были распределены нами на три группы в соответствии с УЗИ критериями НБ.

Кроме этого проводили оценку эхографических критериев неразвивающейся беременности, таких как деформированное плодное яйцо, наличие ретрохориальной гематомы, несоответствие диаметра плодного яйца гестационному сроку, наличие кисты желтого тела и его размеров, оценивали размеры матки, СВД плодного яйца, размеры КТР эмбриона. (Поморцев А. В., 2003).

Регистрировали срок беременности на момент постановки диагноза от первого дня последней менструации (LMP), а также рассчитывали условный день начала гестационного периода. Нами были изучены временные характеристики развития ПЯ, от зачатия до замирания и задержки патологического ПЯ в полости матки до выявления и постановки окончательного диагноза НБ. Все пациентки были распределены по срокам беременности в днях: 35-41, 42-48, до 77-84. Затем для указанных (отфильтрованных) групп вычисляли средние величины: сроков развития ПЯ, время персистенции ПЯ после замирания в днях и уровень  $\beta$  – ХГЧ. При анализе данных УЗИ использовали метод разделения промежутков между сроком развития плодного яйца и персистенции в полости матки после замирания по сравнению с нормальным течением беременности. Была поставлена задача по выявлению различий перечисленных характеристик в зависимости от разных типов НБ.

На 1 и 14 сутки с момента мануальной или электрической вакуум - аспирации ультразвуковое исследование проводилось с целью исключения возможных осложнений и оценки эффективности проводимой манипуляции. А также проводили динамическое ультразвуковое исследование: в I фазу менструального цикла (на 7 день) 1 и 2 менструального цикла, на 21-23 дни (на 6-7 день после овуляции) 2 менструального цикла для оценки состояния эндометрия. Особое внимание уделяли оценке срединного маточного М-эхо: его толщине, эхо - структуре и наличию включений. Нормальными параметрами М- эха считались: однородная структура, отсутствие гипо или гиперэхогенных включений, соответствие его структуры дню менструального цикла, толщина М-эха во II фазу не менее 8 мм. При ультразвуковой диагностике хронического эндометрита использовали критерии, разработанные Демидовым В.Н. (1993).

При этом, учитывали: повышение эхогенности эндометрия в фазу пролиферации, неравномерное расширение полости матки за счет нарушения проницаемости сосудов, неровный контур эндометрия, неоднородную эхо-структуру эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки. Наличие газообразных пузырьков в полости матки, гиперэхогенных включений в проекции базального слоя, диффузно-очаговых и кистозных изменений в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия более 3мм и параметрия более 5мм (Зароченцева Н.В., 2013; Сидельникова В.М., 2008).

### 2.2.3 Способ прерывания неразвивающейся беременности.

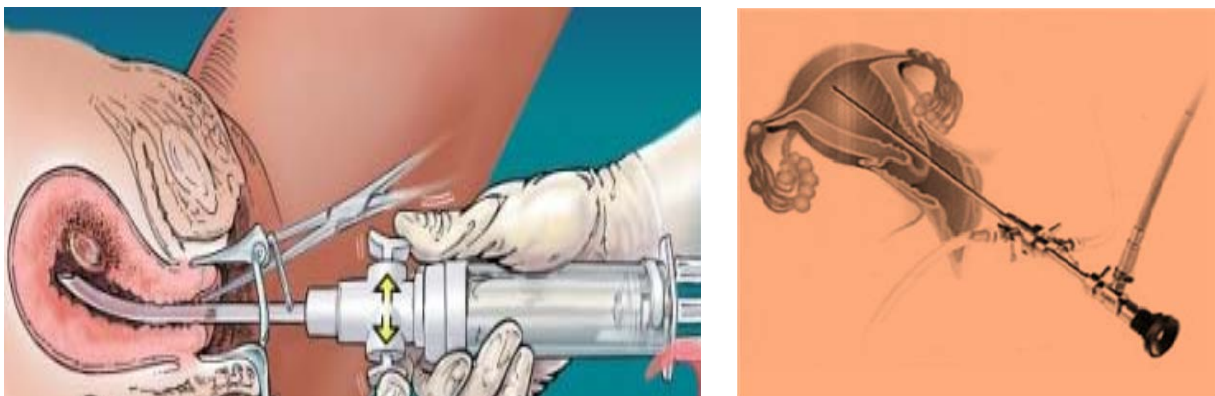
**Мануальную вакуум-аспирацию** мы проводили согласно Приказу Минздрава СССР от 05.06.1987 № 757 "Об утверждении инструкции о порядке проведения операции искусственного прерывания беременности на раннем сроке методом вакуум-аспирации" (Дикке Г.Б., 2016).

При принятии решения о прерывании беременности методом мануальной вакуум - аспирации, каждая пациентка подписывала соответствующее информированное согласие.

Методика мануальной вакуум - аспирации осуществлялась с помощью Шприца-аспиратора Ipas MVA Plus, под контролем видеогистероскопии, создающего вакуум 0,8 – 1 атм. или 609,6 – 660,4 мм рт. ст., что соответствует силе вакуума, создаваемого электрическим вакуумным аспиратором, что показано на рисунке 3 (Дикке Г.Б., 2016).

Устройство для мануальной вакуумной аспирации в гинекологии МВА-плюс производства Ipas Inc., Pasific Hospital Supply Co, Ltd (PAHSCO for Ipas), США, Тайвань (РУ ФС №2005\2), канюли для устройства мануальной вакуумной аспирации в гинекологии «МВА-Плюс»: EasyGrip диаметром 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 мм производства Ipas Inc., Pasific Hospital Supply Co, Ltd (PAHSCO for Ipas), США, Тайвань (РУ ФС №2005/3).

Процесс вакуумной аспирации предполагал эвакуацию содержимого полости матки через пластиковые (в основной группе) или металлические (в группе сравнения), которые подсоединялись к источнику вакуума.



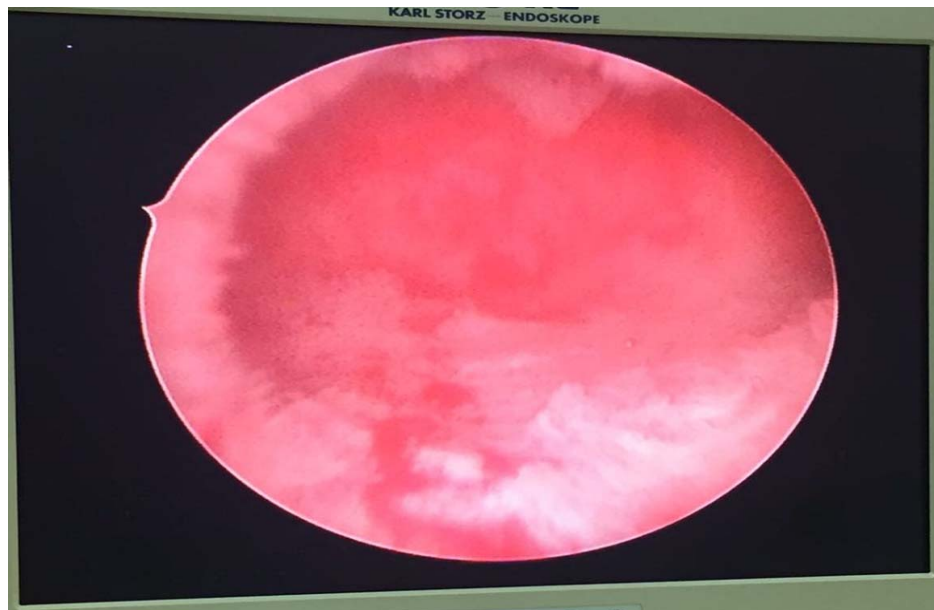
**Рисунок 3. Комплексная малоинвазивная лечебно-диагностическая методика мануальной вакуум-аспирации с помощью Ipas MVA Plus с пластиковой насадкой, под контролем видеогистероскопии**

**Гистероскопию** для оценки полного удаления плодного яйца, состояния слизистой оболочки матки выполняли с помощью жидкостной проточной гистероскопии, с применением



жесткого 5 миллиметрового гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) по общепринятой методике. В качестве среды для расширения полости матки использовали изотонический раствор хлорида натрия. Вовремя гистероскопии оценивали размеры и форму полости матки, наличие деформаций в полости матки. Осуществляли визуализацию наличия и места локализации, оценку полного удаления замершего плодного яйца состояния полости и слизистой оболочки матки.

Этап видеогистероскопии во время малоинвазивной лечебно-диагностической методики мануальной вакуум - аспирации при НБ представлен на рисунке 4.



**Рисунок 4. Этап видеогистероскопии во время малоинвазивной лечебно-диагностической методики мануальной вакуум - аспирации**

Случайной выборкой в асептических условиях 30 женщинам проводили механическое расширение цервикального канала и удаление патологического плодного яйца из полости матки по стандартной методике под внутривенным наркозом с помощью электрического вакуумного аспиратора.

#### **2.2.4. Гистологическое исследование**

Материал, полученный после мануальной вакуум - аспирации плодного яйца при НБ, фиксировали в 10% забуференном формалине, изучали парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином по стандартной методике. Анализ подвергнуты пайпель-биоптаты эндометрия для оценки состояния эндометрия, полученные у женщин на

7 день и 21-23 день второго менструального цикла после выписки из стационара и проведенного лечения. С помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.», Франция) в амбулаторных условиях получали биоптат эндометрия, который был поделен для 2 части: для морфологического и иммуногистохимического исследования.

Нами были определены критерии морфологической оценки состояния gravidарного эндометрия и хориальной ткани по **характеру и степени выраженности** в них:

- **дисциркуляторных нарушений** (отек, геморрагические пропитывания, кровоизлияния);
- **воспалительных изменений** (слабая лейкоцитарная инфильтрация, обильная лейкоцитарная инфильтрация, лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, лимфоцитарная инфильтрация);
- **некротических признаков в ткани** (мелкие фокусы некроза, обширный некроз, фибриноидный некроз);
- **состояние ворсин хориона и выраженность в них патологических изменений** (ворсины хориона с отсутствием сосудов, очаговые дистрофические и некротические изменения ворсин, отек ворсин, склероз ворсин. (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

Морфологические критерии оценки состояния gravidарного эндометрия и хориальной ткани по характеру и степени выраженности представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5. Морфологические критерии оценки состояния gravidарного эндометрия и хориальной ткани по характеру и степени выраженности**  
(Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019)

В дизайн комплексной диагностики нами был включен первый морфологический мониторинг в динамике, после первичного комплексного лечения, на 7 день второго менструального цикла для оценки состояния эндометрия. Проводилась оценка состояния эндометрия на наличие признаков хронического эндометрита (плазматических клеток в лимфогистоцитарных воспалительных инфильтратах, очаговый фиброз в строме эндометрия и склеротические изменения стенок спиральных сосудов слизистой оболочки полости матки) (Гомболевская Н.А., 2012). Остаточные явления хронического эндометрита характеризовались наличием лимфоидной инфильтрации и очаговым склерозом в строме эндометрия.

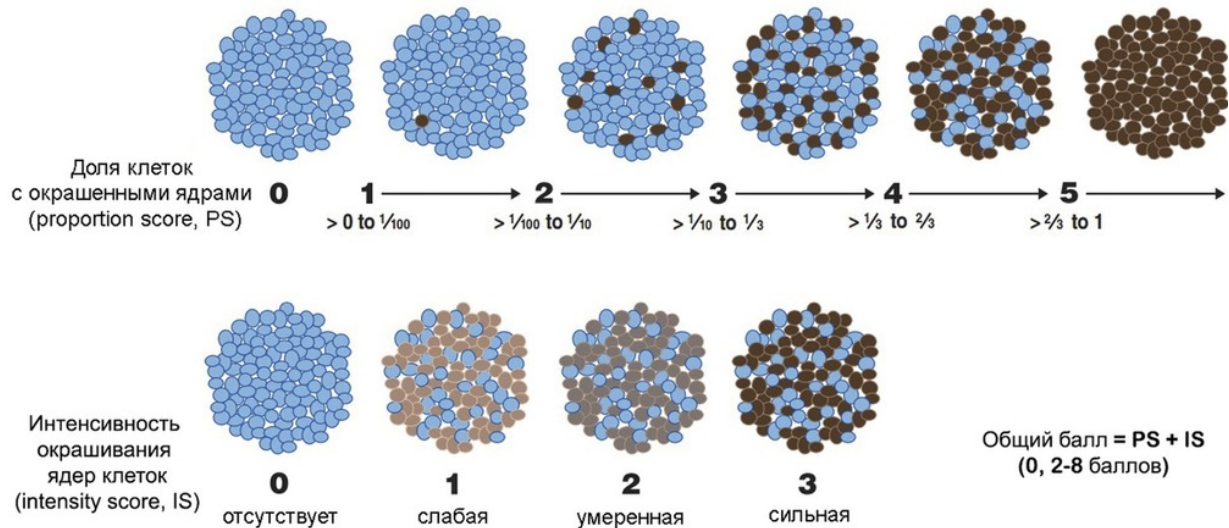
Второй морфологический мониторинг был проведен во вторую фазу (на 21 – 23 день) второго менструального цикла для оценки состояния рецептивности эндометрия и степени зрелости «окна имплантации». Проводилась морфологическая и иммуногистохимическая оценка наличия пиноподий, наличие рецепторов к эстрогену, прогестерону в эндометрии и УЗИ с оценкой состояния эндометрия.

В биоптатах эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении светового микроскопа х600 подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии. Пиноподии занимают эпителиальный покров и характеризуются избыточными в более 50 %, умеренными 20-50%, не выраженными – менее 20% (Казачкова Э.А., 2014; Коган Е.А., 2012).

Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Используемые моноклональные антитела («Novocastra», UK) были предназначены для работы с парафиновыми срезами. Для визуализации антигенреактивных клеток применяли тест-систему «Novostain Universal Detection Kit» («Novocastra», UK). Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой реакций положительного контроля на тех же самых срезах согласно оригинальным инструкциям по их использованию. Иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия с помощью метода пероксидазной техники на парафиновых срезах толщиной 3—4 мкм. Срезы депарафинировали и проводили по спиртам нисходящей концентрации. Десмакировку осуществляли в растворе ЭДТА 0,001 М pH 9,0 для рецепторов эстрогенов и прогестерона на водяной бане в течение 20 мин. Использовали систему детекции UltraVision Quanto («DAKO», Дания) и моноклональные мышинные антитела фирмы «DAKO»: к рецепторам эстрогена (клон 1D5), прогестерона (клон PgR 636).

Для определения уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона использовали полуколичественную систему Allred Scoring Guideline оценки процента окрашенных клеток (proportion score, PS) и интенсивности окраски клеток (intensity score, IS), которые затем суммировали: TS (total score) = PS + IS. Процент окрашенных клеток оценивали в баллах: 0 баллов — 0% клеток, 1 балл — 0,1—1% клеток, 2 балла — 2—10% клеток, 3 балла — 11—33%

клеток, 4 балла — 34—66% клеток, 5 баллов — 67—100% клеток. Интенсивность окрашивания ядер клеток оценивалась в баллах: 0 — отсутствие окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное, 3 — выраженное окрашивание. Таким образом, результат Allred Score колебался от 0 до 8 баллов (Рисунок 6) (Добролюбова Д.А., 2015; Козырева Е.В., 2016).



**Рисунок 6. Полуколичественная система Allred Scoring Guideline для оценки рецептивности эндометрия (Добролюбова Д.А., 2015)**

Изучение гистологических срезов производили на светоптическом микроскопе MEIJI-5000 (Япония) в проходящем свете по Келлеру при увеличении в 100 (окуляр x10, объектив x10) и 400 (окуляр x10, объектив x40) раз. Фотографирование препаратов осуществляли с помощью камеры VISION (Канада). Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили под увеличением объектива  $\times 20$ ,  $\times 40$ .

Гистологическое исследование проводили в Клиническом центре ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, зав. каф. д.м.н., проф. Е.А. Коган ул. Трубецкая, д.8, стр.1; 5 этаж, каб. 579; 8-49924875 в соответствии с современными стандартами, изложенными в общепринятых фундаментальных руководствах.

**Комплексное лечение** проводили после удаления плодного яйца при неразвивающейся беременности для профилактики хронического эндометрита.

Нами сформирован алгоритм лечения и прегравидарной подготовки после перенесенной НБ в зависимости от ультразвуковых типов, наличия и отсутствия кровяных выделений из половых путей при госпитализации, изучения данных акушерско-гинекологического анамнеза и результатов морфологического исследования гравидарного эндометрия и хориальной ткани (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

При отсутствии кровяных выделений, как признаков отторжения замершей беременности при АНІ типа и АНІІ типа антибактериальную терапию назначали по показаниям.

При АНІІ типа и ГЭ включали противовирусную терапию (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ) ректально.

При наличии кровянистых выделений, длительной персистенции замершего плодного яйца в полости матки после замирания, а также морфологически установленном диагнозе эндометрита, назначали антибактериальную терапию фторхинолонами и макролидами, НПВП, лонгидазу, при наличии вирусной инфекции назначали противовирусную терапию (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ ректально).

При планировании беременности по показаниям рекомендовали женщинам с выраженными морфологическими критериями хронического эндометрита прегравидарную подготовку, включающую антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, физические методы лечения с достижением противовоспалительного эффекта, НПВС, лонгидаза (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

Прегравидарная подготовка женщин с морфологически выявленными остаточными явлениями хронического эндометрита включала физические методы лечения с достижением трофического и дефиброзирующего эффектов, метаболическую и противовоспалительную терапию. Рекомендованы препараты прогестерона во 2 фазу (с 16 по 25 день) на 3,4,5 менструальный цикл, фолиевая кислота 400 мкг в день, с контролем УЗИ. Длительность прегравидарной подготовки составляла 3 месяца.

При незаинтересованности в беременности, в течение 6-12 месяцев, назначали КОК в зависимости от результатов гормонального скрининга на 2-3 день 2 менструального цикла.

### **2.3. Методы статистической обработки результатов**

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью биометрических методов анализа. Вычислялись среднее арифметическое значение (М), средняя ошибка средней арифметической (m). Для анализа признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, применяли метод выявления различия признаков по средним величинам. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Для анализа распределения частот признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий  $\chi^2$ . Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . Обработка цифрового материала проводилась с использованием метода вариационной статистики при помощи программ Excel 15.0 (Microsoft Office 2016 MacOS) и Statistica 10. Для графического представления данных использовалось программное обеспечение Excel 15.0 (Microsoft Office 2016 MacOS).

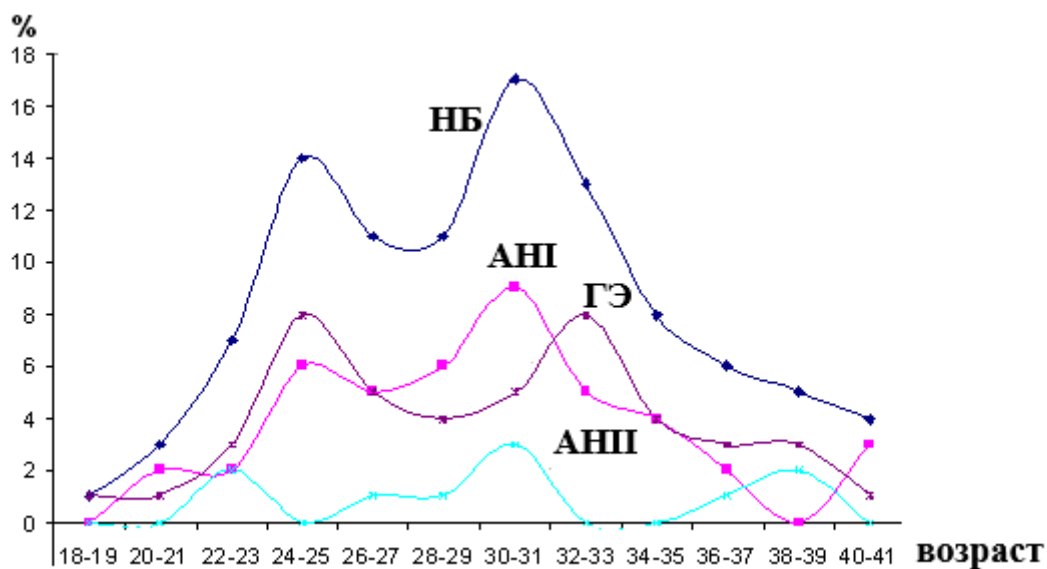
## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты комплексного обследования женщин с неразвивающейся беременностью разных типов на ранних сроках основной группы

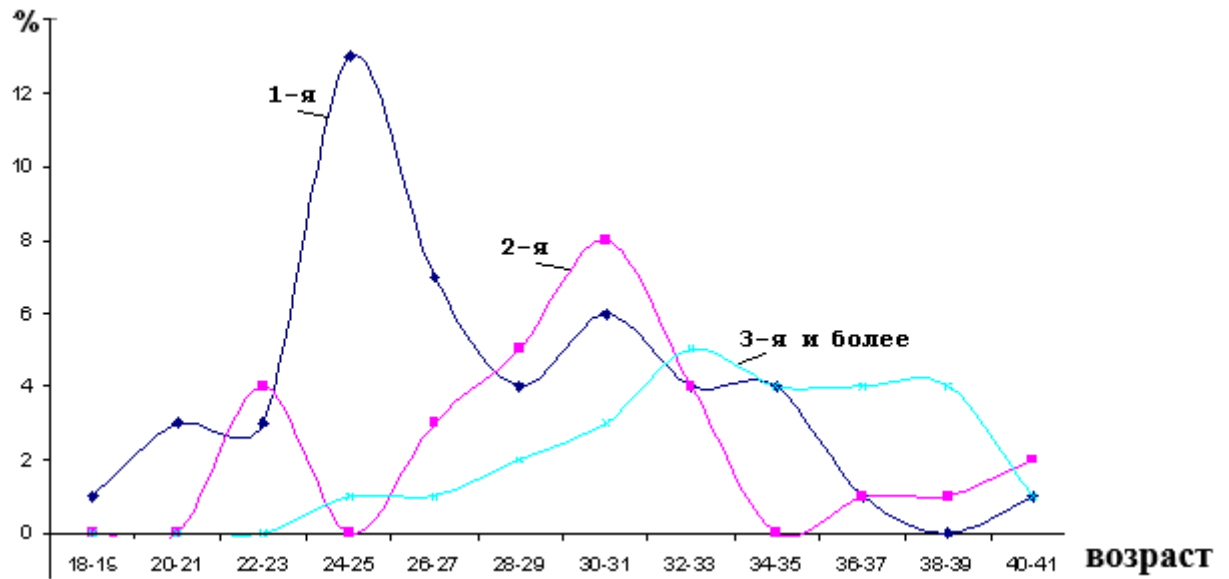
Для реализации поставленных задач было проведено тщательное изучение факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщины.

По основным клиническим параметрам (особенностям репродуктивной системы и соматическому анамнезу) больные в исследуемых группах сравнения по методу удаления плодного яйца при НБ не различались.

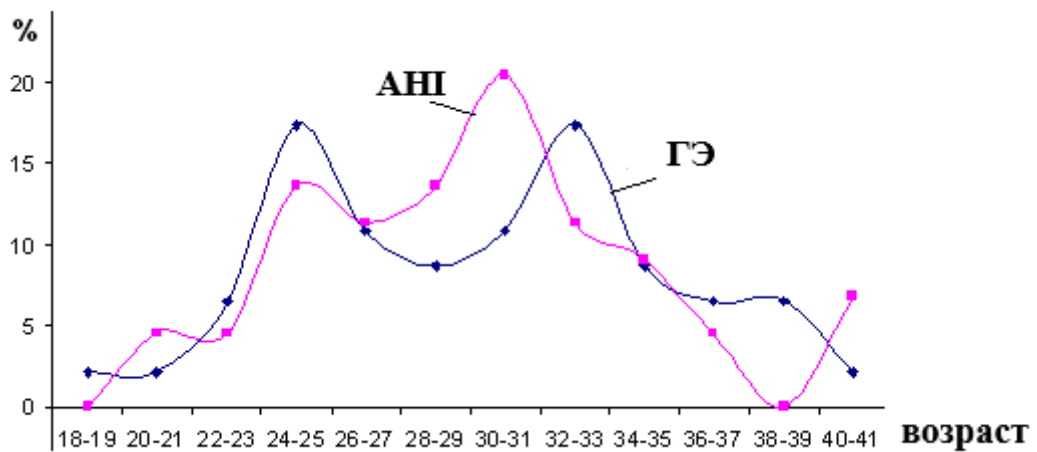
Все женщины, включенные в исследование, имели женский тип телосложения с правильным развитием вторичных половых признаков, были репродуктивного возраста от 18 до 41 года. Средний возраст пациенток из общего числа поступивших больных с НБ (100 человек) составил  $29,8 \pm 5,2$  лет. В возрасте от 18 до 26 лет – 29 женщин (29%), от 27 до 40 лет – 71 пациенток (71%). В современном мире, в связи с изменениями структуры семьи, социальных статусов пары с каждым годом растет количество женщин, решивших зачать ребенка в более зрелом возрасте. Однако, распределение по возрасту в группах по разным типам НБ имело свои особенности (Рисунок 7). Как видно из графика на рисунке 7А существует два пика НБ – в 24-25 лет, и в 31-32 года.



7А - Доли пациенток в целом при НБ и при АНІ, АНІІ и ГЭ



7Б - Доля пациенток в зависимости от кратности беременности



7В - Доля пациенток в зависимости от возраста в группах при АНІ и при ГЭ

**Рисунок 7. Доли пациенток в разных возрастных промежутках  
при разных типах НБ и в целом**

А - Доли пациенток в целом при НБ и при АНІ, АНІІ и ГЭ;

Б - Доля пациенток в зависимости от кратности беременности (1-я) - первобеременные;  
(2-я, 3-я и более) - пациентки, уже имевшие ранее беременность (повторнобеременные).

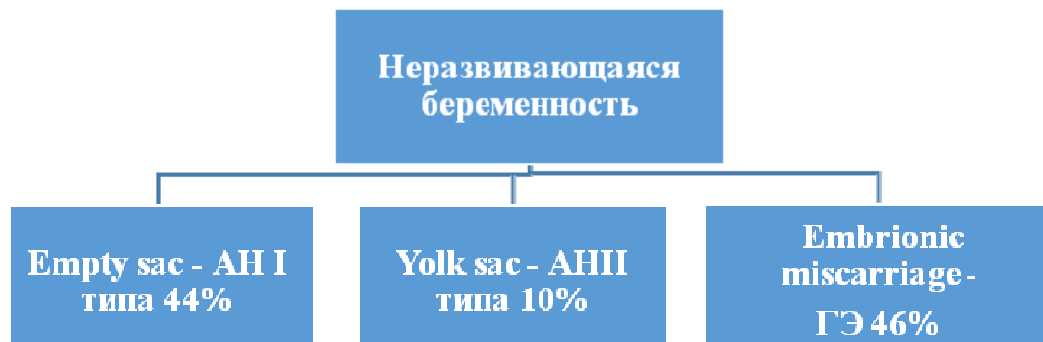
Распределение пациенток с неразвивающейся беременностью по порядковому номеру беременности (паритет беременности);

В - Доля пациенток в зависимости от возраста в группах при АНІ и при гибели эмбриона (ГЭ).

Анализ, полученный методом скользящего усреднения, показал, что «средний» возраст женщин с АНІ и ГЭ в случае двугорбого распределения их по возрасту приходится на тот период, при котором встречаемость данного типа НБ может быть ниже среднего. Распределение по возрасту пациенток с АНІ практически повторяет распределение, характерное для НБ в целом. Нами отмечено, что в возрастной группе 24-25 лет преобладает НБ по типу гибели эмбриона. В то время, как у пациенток в 30-31 лет значительно чаще наблюдалась АНІ, а пациентки с НБ по типу гибели эмбриона преобладали в более позднем возрасте (Рисунок 7А,7Б).

Однако, это распределение существенно отличается по своей структуре в зависимости от того, были ли пациентки первобеременными или повторнобеременными (Рисунок 7Б). Существенная доля первобеременных, беременность которых заканчивается анэмбрионией І типа, приходится и на второй максимум двугорбой зависимости от возраста пациенток (Рисунок 7В).

Неразвивающаяся беременность по данным наших наблюдений по типу АНІ (Empty Sac) диагностировали у 44 (44%), по типу АНІІ – у 10 %, с ГЭ – у 46% пациенток из общего числа поступивших больных (n=100) (Рисунок 8) (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018, 2019).



**Рисунок 8. Распределение пациенток по типам НБ по УЗИ критериям (n=100)**

(p < 0,05)

В равной степени была выявлена высокая частота АНІ и ГЭ и в меньшей степени АНІІ.

У пациенток с АНІ и с ГЭ при 1-ой беременности кистозные образования в желтом теле встречались в два раза чаще, чем при 2-ой беременности. Размер желтого тела в среднем по группе составлял 21 мм, и был в пределах от 14 до 20 мм. Кисты в желтом теле встречались более чем у половины пациенток с АНІ (27%) и у 9 пациенток с ГЭ (20 %). Встречаемость их не зависела от возраста, то есть отношение числа кист, встречавшихся в возрастном промежутке от 21 до 26 лет и в промежутке от 27 до 40 лет, к числу пациенток в этих возрастных промежутках было одинаковым. Структура миометрия в подавляющем большинстве случаев



была однородной. Имели место единичные наблюдения ретрохориальных гематом, миомы и неоднородности в структуре миометрия.

Скудные кровяные выделения и тянущие боли внизу живота были отмечены при поступлении у 69 (%), жалобы на кровянистые выделения отсутствовали у 31 (%) женщин, что представлено в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение женщин в зависимости от симптомов и типам НБ**

| Число пациенток по типам НБ<br>(n= 100) | Скудные кровянистые выделения и тянущие боли внизу живота |     | Жалобы на кровянистые выделения отсутствовали |     |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|-----|
|                                         | Абсолютное количество                                     | %   | Абсолютное количество                         | %   |
| АН I (n=44)                             | 33                                                        | 75% | 11                                            | 25% |
| АН II (n=10)                            | 7                                                         | 70% | 3                                             | 30% |
| ГЭ (n=46)                               | 29                                                        | 63% | 17                                            | 37% |
| В целом (человек,%)                     | 69                                                        | 69% | 31                                            | 31% |

При поступлении часть женщин принимали препараты прогестерона для сохранения беременности в 28% наблюдений, не принимали - в 72%. Распределение по типам НБ представлено в таблице 2.

Таблица 2.

**Распределение женщин в зависимости от приема прогестерона и типам НБ**

| Число пациенток по типам НБ<br>(n=100) | Принимали прогестерон |     | Не принимали прогестерон |     |
|----------------------------------------|-----------------------|-----|--------------------------|-----|
|                                        | Абс. кол-во           | %   | Абс. кол-во              | %   |
| АН I (n=44)                            | 9                     | 20% | 35                       | 80% |
| АН II (n=10)                           | 4                     | 40% | 6                        | 60% |
| ГЭ (n=46)                              | 15                    | 33% | 31                       | 67% |
| В целом (человек,%)                    | 28                    | 28% | 72                       | 72% |

Без соматических заболеваний было большинство поступивших женщин – 56 человек. Сведения о перенесенных соматических заболеваниях представлены в таблице 3.

Таблица 3.

## Соматические заболевания у женщин с НБ

| Число пациенток по типам НБ | Сердечно-сосудистая система | Эндокринная система | Желудочно-кишечный тракт | Мочевыделительная система | Органы дыхания, хронический тонзиллит, герпес, ОРВИ на ранних сроках |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| АН I (44)                   | 2 (4,5%)                    | 0                   | 3 (6,8%)                 | 4 (9%)                    | 9 (20%)                                                              |
| АН II (10)                  | 1 (10%)                     | 0                   | 2 (20%)                  | 0                         | 3 (30%)                                                              |
| ГЭ (46)                     | 6 (13%)                     | 3 (6%)              | 7 (15%)                  | 3 (6%)                    | 24 (52%)                                                             |
| В целом по НБ (n=100)       | 9 (9%)                      | 3 (3%)              | 12 (12%)                 | 7 (7%)                    | 37 (37%)                                                             |

**Соматические заболевания** были выявлены только у 44 обследованных женщин, и имели сочетанный характер. Все обследуемые женщины, которые были госпитализированы в стационар, планировали беременность. В целом при НБ отмечена высокая заболеваемость ЛОР-органов - хронического тонзиллита, перенесенного лабиального герпеса и ОРВИ на ранних сроках беременности. Особенно в группе с ГЭ отмечено в два раза выше заболеваемость, чем при АН I и II типа. Так же в группе с ГЭ в два раза чаще отмечена встречаемость сердечно - сосудистыми заболеваниями (хроническая анемия и артериальная гипертензия), хроническим пиелонефритом и циститом. Заболевания эндокринной системы при АН I и АН II выявлены не были. Так же среди обследованных женщин с экстрагенитальной патологией имело место сочетание нескольких заболеваний.

Выявлена высокая частота **гинекологических заболеваний в анамнезе** у женщин с НБ, что отражено в таблице 4.

Таблица 4.

## Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин с НБ

| Число пациенток по типам НБ | Дисменорея<br>Эндометриоз | Хронический<br>эндометрит | Хр.<br>цервицит,<br>Эрозия<br>шейки<br>матки | Хронический<br>сальпингит | Бесплодие,<br>изменения в<br>спермограмме<br>у мужа | Дисфункция<br>яичников |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|
| АН I (44)                   | 2                         | 4                         | 13                                           | 1                         | 2                                                   | 3                      |
| АН II (10)                  | 0                         | 2                         | 3                                            | 2                         | 1                                                   | 0                      |
| ГЭ (46)                     | 2                         | 9                         | 14                                           | 3                         | 4                                                   | 4                      |
| В целом по НБ (%)           | 4                         | 15                        | 30                                           | 6                         | 7                                                   | 7                      |

Как видно из таблицы 4, отягощенный гинекологический анамнез имело большинство пациенток с неразвивающейся беременностью. Сведения о гинекологических операциях в анамнезе представлены в таблице 5.

Таблица 5.

#### Гинекологические операции в анамнезе

| Число пациенток по типам НБ (100 человек) | Операции на матке, придатках Абс. количество | Полипы и гиперплазия эндометрия РЛДВ Абс. количество | Миома матки Абс. количество |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|
| АН I (44)                                 | 5                                            | 3                                                    | -                           |
| АН II (10)                                | 1                                            | 1                                                    | -                           |
| ГЭ (46)                                   | 1                                            | 3                                                    | 1                           |
| В целом (%)                               | 7                                            | 7                                                    | 1                           |

В группе женщин с неразвивающейся беременностью миома матки диагностирована – у 1 %, эндометриоз – у 4 %, нарушения менструального цикла – у 7 %, бесплодие, включая мужской фактор – у 7 %. Операции на придатках и матке перенесли 7 % женщин, выскабливания полости матки по поводу полипов и гиперплазии эндометрия – 7 %.

Обращает на себя внимание высокая доля женщин, имевших в анамнезе хронические воспалительные заболевания матки и придатков в 21 % наблюдений и патология шейки матки (хронический цервицит, эрозия, лейкоплакия шейки матки) диагностирована у 30 % обследованных. При обследовании разных групп обращает на себя внимание, что хронический эндометрит и бесплодие, включающее мужской фактор, в два раза чаще встречается в группе с ГЭ.

Акушерский анамнез у женщин с неразвивающейся беременностью представлен в таблице 6.

Таблица 6.

#### Акушерский анамнез в группах по типам НБ

| Число пациенток по типам НБ (n=100) | Самопр. выкидыш, НБ в анамнезе | Искусств. аборт | Роды   | Роды оперативные или осложненные послеродовыми вмешательствами на матке | ВСЕГО |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| АН I                                | 5 (11%)                        | 3 (7%)          | 8(18%) | 3 (7%)                                                                  | 44    |
| АН II                               | 3 (30%)                        | 1(10%)          | 4(40%) | 4 (40%)                                                                 | 10    |
| ГЭ                                  | 10 (22%)                       | 8(17%)          | 9(20%) | 11 (24%)                                                                | 46    |
| В целом (чел., %)                   | 18                             | 12              | 21     | 18                                                                      | 100   |

Распределение по паритету беременности при НБ разных типов представлен в таблице 7 и 8.

Таблица 7.

Распределение пациенток по типам НБ и кратности беременности

| Число пациенток по типам НБ (n=100) | НБ впервые | Повторная НБ | Первобеременные |
|-------------------------------------|------------|--------------|-----------------|
| АН I                                | 40%        | 4%           | 25 (53%)        |
| АН II                               | 8%         | 2%           | 2 (4%)          |
| ГЭ                                  | 37%        | 9%           | 20 (43%)        |
| В целом (ч, %)                      | 85         | 15           | 47              |

Таблица 8.

Распределение по паритету беременности в группах по типам НБ

| Число пациенток по типам НБ (n=100) | Повторнобеременные | Первобеременные | С привычным невынашиванием беременности | ВСЕГО (%) |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------|
| АН I                                | 19 (43%)           | 25 (57%)        | 5 (11%)                                 | 44        |
| АН II                               | 8 (80%)            | 2 (20%)         | 3 (30%)                                 | 10        |
| ГЭ                                  | 26 (57%)           | 20 (43%)        | 10 (22%)                                | 46        |

В зависимости от возраста процентный состав пациенток с НБ при этом был неоднороден, что отражено на рисунке 9.

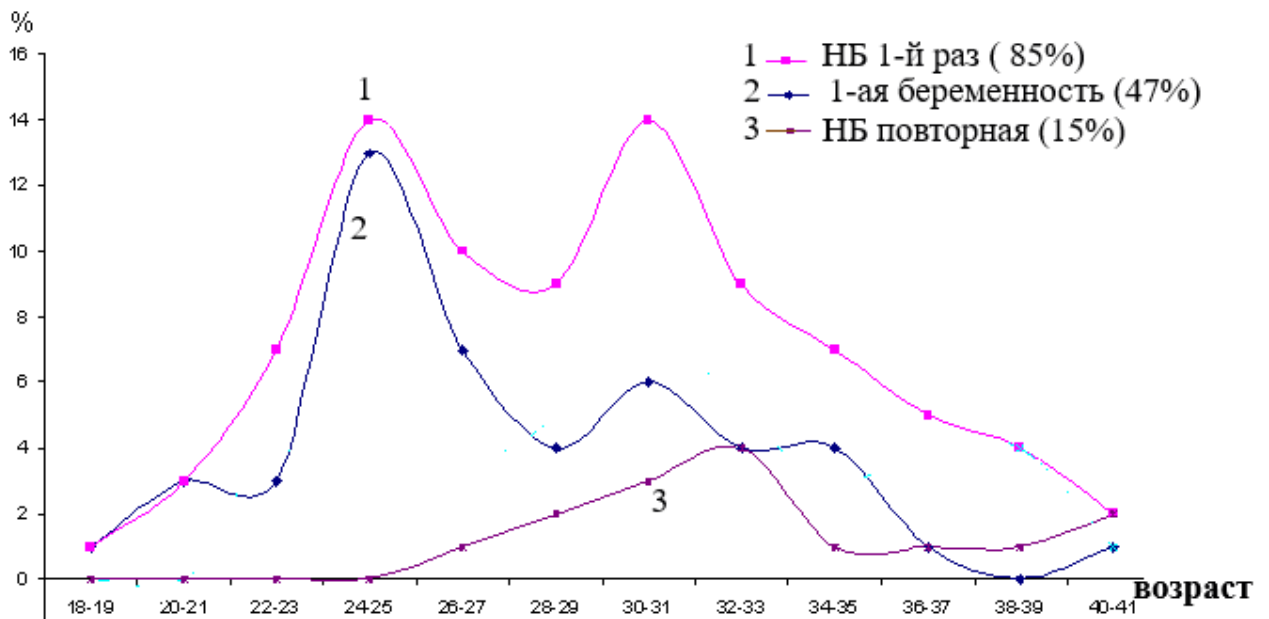


Рисунок 9. Процентный состав обследованных пациенток с неразвивающейся беременностью разных возрастных промежутков

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пациентки с неразвивающейся беременностью были охарактеризованы высокой долей женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

Большинство пациенток были повторнобеременными – 53 (53%) женщин, тогда как у 47 (47%) – беременность была первой. Отмечена высокая частота встречаемости кесарева сечения и родов, осложненных послеродовыми вмешательствами на матке в связи с остатками плацентарной ткани 18 %, в 30 % наблюдались вмешательства на матке в связи с самопроизвольными выкидышами и НБ в анамнезе и искусственным абортom, при которых использовали традиционный хирургический кюретаж.

В 18 % случаев отмечалась повторная неразвивающаяся беременность (включая самопроизвольные выкидыши), что позволяет выделить группу женщин с привычным невынашиванием беременности. Нами отмечено, что наличие самопроизвольных выкидышей, НБ, искусственных абортов, оперативных родов и родов с осложнениями в два раза чаще приводили к неразвивающейся беременности по типу ГЭ. Так же нами отмечено, что у первобеременных женщин чаще наблюдается встречаемость АН I. По остальным показателям различий внутри групп выявлено не было.

#### **Частота и спектр репродуктивно-значимых инфекций**

Инфекции, передающиеся половым путем, диагностированы методом полимеразной цепной реакции у 44 (%) женщин, поступивших на лечение женщины с НБ. Причем часто отмечалось сочетание нескольких инфекций. У остальных 56 % пациенток инфекции обнаружено не было, что представлено в таблице 9.

**Таблица 9.**

#### **Частота и спектр репродуктивно-значимых инфекций**

| <b>Число пациенток по типам НБ (100 чел.,%)</b> | <b>Mycoplasma Ureaplasma</b> | <b>Gardnerella vaginalis</b> | <b>Ch. trachomatis</b> | <b>HSV 1 и 2 типа</b> | <b>HPV</b> | <b>CMV</b> | <b>Candida</b> |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|------------|------------|----------------|
| АН I (44)                                       | 7(16%)                       | 4(9%)                        | 2(5%)                  | 8(18%)                | 3(7%)      | 1(2%)      | 4(9%)          |
| АН II (10)                                      | 3(30%)                       | 1(10%)                       | 1(10%)                 | 0(0%)                 | 1(10%)     | 1(10%)     | 2(20%)         |
| ГЭ (46)                                         | 7(15%)                       | 2(4%)                        | 3(7%)                  | 9(20%)                | 8(17%)     | 3(7%)      | 9(20%)         |
| В целом при НБ(n=100)                           | 17                           | 7                            | 6                      | 17                    | 12         | 5          | 15             |

Отмечается высокая частота микоплазменной и уреоплазменной инфекции, герпес - вирусной, цитомегаловирусной инфекции и рецидивирующего кандидоза. Внутри обследуемых групп отмечена больше встречаемость ВПЧ и кандидозной инфекции при НБ по типу ГЭ.

Достоверных различий в частоте встречаемости воспалительных изменений между исследованными группами женщин не выявлено.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что средний возраст пациенток из общего числа поступивших больных с НБ (100 человек) составил  $29,8 \pm 5,2$  лет. Зависимости от возраста имеют двугорбый характер, причем для возрастной группы 24-25 лет преобладает НБ по типу гибели эмбриона. В то время, как у пациенток в 30-31 лет значительно чаще наблюдалась АНІ.

При поступлении в стационар большая доля пациенток 69 % предъявляли жалобы на скудные кровянистые выделения, что является признаком прерывания беременности. При поступлении принимали препараты прогестерона, направленные на сохранение беременности в 1,6 раз больше пациенток с ГЭ.

В целом при НБ отмечена высокая заболеваемость ЛОР-органов - хроническим тонзиллитом, обострение лабиального герпеса и ОРВИ на ранних сроках беременности. Особенно в группе с ГЭ отмечено в два раза выше заболеваемость, чем при АН I и II типа. Так же в группе с ГЭ в два раза чаще отмечена встречаемость сердечно - сосудистыми заболеваниями (хроническая анемия и артериальная гипертензия), хроническим пиелонефритом и циститом.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что среди пациенток с НБ высока доля женщин с отягощенным гинекологическим анамнезом (53%). Обращает на себя внимание высокая доля женщин 21%, имевших в анамнезе хронические воспалительные заболевания матки и придатков. Патология шейки матки (хронический цервицит, эрозия, лейкоплакия шейки матки) диагностирована у 30% обследованных женщин. Среди гинекологической патологии преобладали инфекции, передающиеся половым путем (44%). При обследовании среди разных групп обращает на себя внимание, что хронический эндометрит и бесплодие, включающее мужской фактор, в два раза чаще встречается в группе с НБ по типу ГЭ.

Отмечается высокая частота микоплазменной и уреаплазменной инфекции, герпес-вирусной, цитомегаловирусной инфекции и рецидивирующего кандидоза. Внутри обследуемых групп отмечена больше встречаемость ВПЧ и кандидозной инфекции при НБ по типу ГЭ.

Отмечено, что наличие самопроизвольных выкидышей, НБ, искусственных абортов, оперативных родов и родов с осложнениями в два раза чаще приводит к неразвивающейся беременности по типу ГЭ. Выявлено, что у первобеременных женщин чаще наблюдается встречаемость анэмбрионии 1 типа (53%), тогда как при ГЭ 43%.

Из всех женщин с привычным невынашиванием беременности у 22 % диагностировали НБ по типу гибели эмбриона, и у 11 % пациенток АНІ.

Среди других факторов риска у пациенток были выявлены гормональные нарушения (СПКЯ, гиперпролактинемия, субклинический гипотиреоз) -12 %; сочетанные формы наследственных тромбофилий, гипергомоцистеинемия, АФС – 13 %.

### Особенности течения настоящей неразвивающейся беременности у женщин

В таблице 10 приведены результаты статистической обработки данных о сроке беременности в среднем при поступлении в стационар.

**Таблица 10.**

#### Средний акушерский срок у пациенток с НБ при госпитализации

| Пациентки по типам НБ | Средний срок беременности на момент госпитализации (дни) | Средний срок беременности на момент госпитализации (недели) |
|-----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| АН I                  | $56 \pm 13$                                              | $8 \pm 2$                                                   |
| АН II                 | $62 \pm 9$                                               | $8,8 \pm 1,6$                                               |
| ГЭ                    | $67 \pm 13$                                              | $9,5 \pm 2$                                                 |

Таким образом, средний срок НБ при поступлении в стационар составил 8 недель при АН I и 9,5 недель при НБ по типу гибели эмбриона.

Для включенных в исследование больных с неразвивающейся беременностью были характерны нормальные показатели клинического анализа крови (Таблица 11).

**Таблица 11.**

#### Показатели клинического анализа крови

| Пациентки по типам НБ | Гемоглобин г/л | Лейкоциты *10/9 /л | Тромбоциты *10/9/л | Эритроциты *10/12/л | СОЭ мм        |
|-----------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------|
| АН I                  | $131 \pm 10,4$ | $8,7 \pm 1,8$      | $211 \pm 50,5$     | $4,19 \pm 1,3$      | $9 \pm 5,4$   |
| АН II                 | $129 \pm 12,5$ | $7,8 \pm 2,0$      | $217 \pm 61,9$     | $3,45 \pm 0,2$      | $10 \pm 4,4$  |
| ГЭ                    | $131 \pm 10,6$ | $8,7 \pm 2,0$      | $197 \pm 55,5$     | $3,56 \pm 1,2$      | $12 \pm 10,1$ |
| Всего (n=100)         | $131 \pm 10,6$ | $8,6 \pm 1,9$      | $205 \pm 53,9$     | $3,67 \pm 1,1$      | $11 \pm 8,0$  |

В приведенных общеклинических лабораторных показателях достоверных статистических различий в обследуемых группах выявлено не было.

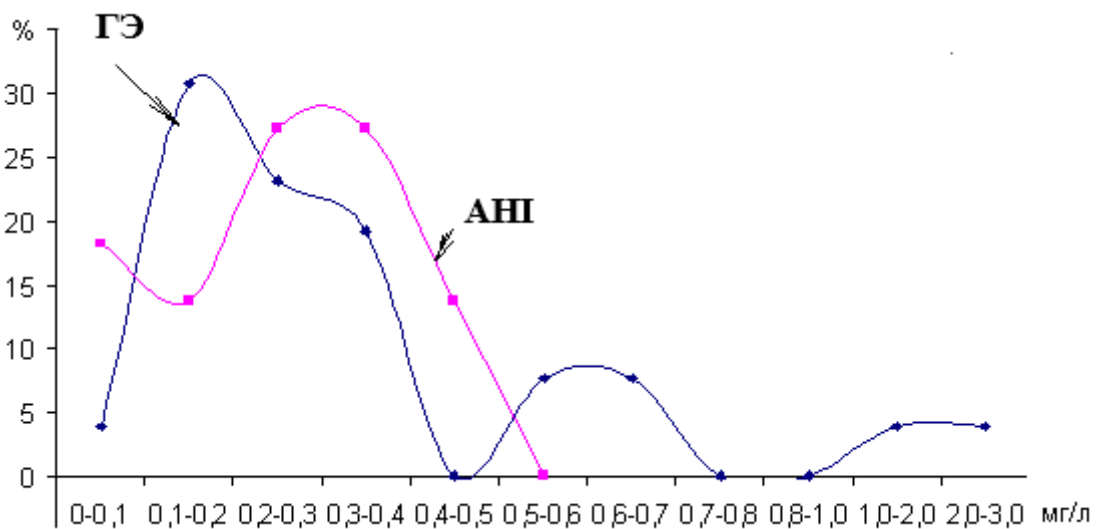
Параметры системы гемостаза также соответствовали физиологическим показателям гомеостаза для данной возрастно-половой группы, что отражено в таблице 12.

Таблица 12.

## Показатели параметров системы гемостаза

| Пациентки по типам НБ | АЧТВ, сек      | Фибриноген г/л | Тромбиновое Время,сек | Протромбиновый индекс, % | МНО             | D-димер мкг/мл    |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|
| АН I                  | $30,6 \pm 8,2$ | $4,0 \pm 4,3$  | $19,4 \pm 2,0$        | $90,3 \pm 12,1$          | $1,06 \pm 0,07$ | $0,291 \pm 0,210$ |
| АН II                 | $31,9 \pm 3,1$ | $4,4 \pm 5,2$  | $19,9 \pm 3,4$        | $97,6 \pm 7,8$           | $1,02 \pm 0,04$ | $0,408 \pm 0,439$ |
| ГЭ                    | $30,9 \pm 6,9$ | $3,6 \pm 4,2$  | $19,5 \pm 2,4$        | $90,9 \pm 10,4$          | $1,06 \pm 0,07$ | $0,459 \pm 0,512$ |
| Всего                 | $30,8 \pm 7,2$ | $3,8 \pm 4,3$  | $19,5 \pm 2,4$        | $91,4 \pm 11,0$          | $1,04 \pm 0,24$ | $0,392 \pm 0,413$ |

Исключением были статистически достоверные различия у пациенток при НБ по типу ГЭ и по типу АН I средних величин показателей D-димера. При этом имело место заметное различие в распределении этих величин при указанных типах НБ, что отражено на рисунке 10.



**Рисунок 10. Распределение величин D-димера у женщин при НБ по типу гибели эмбриона и при НБ по типу анэмбрионии.  $T=2,01$  ( $p<0,05$ )**

При АН I распределение в пределах нормальных значений. При НБ по типу гибели эмбриона имели место отклонения в сторону увеличения концентрации D-димера.

Анализ микроскопического исследования представлен в Таблице 13.



Таблица 13.

## Микроскопическое исследование мазков вагинального отделяемого

| Число пациенток по типам НБ | Нормоценоз | Неспецифический вульвовагинит | Кандидоз |
|-----------------------------|------------|-------------------------------|----------|
| АН I - 26                   | 16         | 8                             | 2        |
| АН II - 4                   | 3          | 1                             | 0        |
| ГЭ - 31                     | 20         | 11                            | 0        |
| Всего (n= 61)               | 39 (64%)   | 20 (33%)                      | 2 (3%)   |

При микроскопическом исследовании мазков вагинального отделяемого установлено, что в 64 % наблюдений у беременных были нормальные показатели микрофлоры влагалищного содержимого, в 33 % - выявленный неспецифический вульвовагинит с преобладанием смешанной микрофлоры, в 3 % выявлена кандидозная инфекция.

Результаты исследования бактериологического посева из полости матки у женщин с неразвивающейся беременностью представлены в таблице 14.

Таблица 14.

## Результаты бактериологического исследования посева из полости матки у женщин с неразвивающейся беременностью

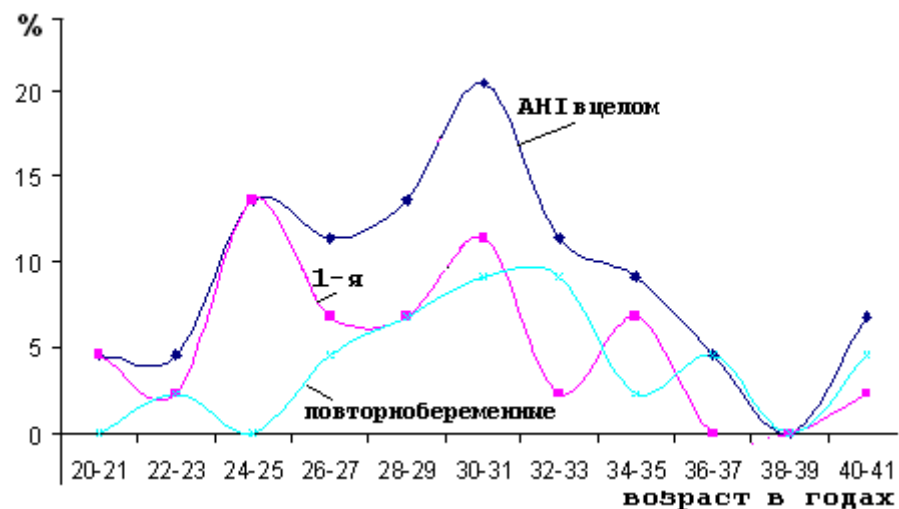
| Выявленные микроорганизмы    | Титр    |
|------------------------------|---------|
| Staphylococcus aureus        | 1*10/3  |
| Streptococcus agalactiae     | 1* 10/8 |
| Staphylococcus hominis       | 1* 10/4 |
| Lactobacillus crispatus      | 1* 10/6 |
| Escherichia coli             | 1* 10/8 |
| Staphylococcus saprophyticus | 1* 10/3 |
| Enterococcus faecalis        | 1* 10/5 |
| Lactobacillus crispatus      | 1*10/7  |
| Acinetobacter ursingii       | 1*10/4  |

При микроскопическом исследовании мазков вагинального отделяемого установлено, что у 1/3 беременных (33 %) был выявлен неспецифический вульвовагинит с преобладанием смешанной микрофлоры. При бактериологическом исследовании гравидарного эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью преобладала Escherichia coli в титре более 10/5.

Таким образом, средний срок неразвивающейся беременности при госпитализации в стационар составил 8 недель при АН I и 9,5 недель при НБ по типу гибели эмбриона. В проведенных общеклинических лабораторных обследованиях достоверных статистических различий в обследованных группах пациенток выявлено не было. Исключением были статистически достоверные различия у пациенток при НБ по типу ГЭ и по типу АН I средних величин показателей D-димера. При НБ по типу гибели эмбриона имели место отклонения в сторону увеличения концентрации D-димера.

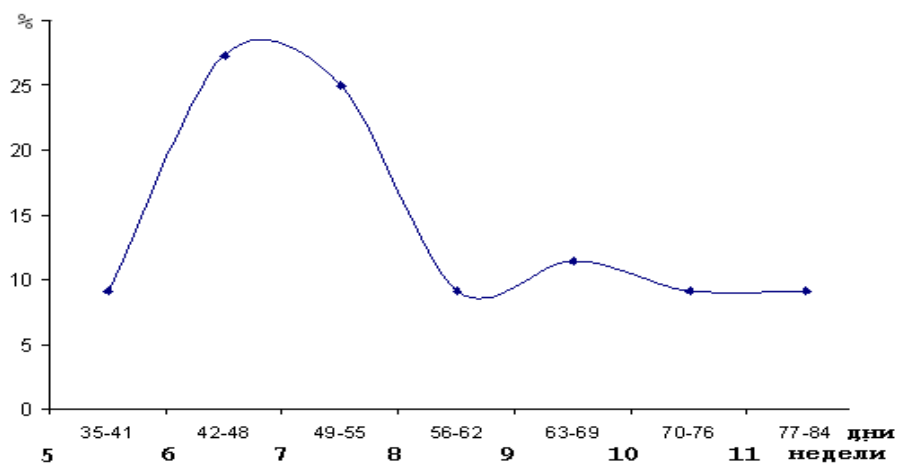
### ГЛАВА 3.2 ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЭМБРИОНИИ (АНІ) В РАННЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Неразвивающаяся беременность по данным наших наблюдений по типу АНІ (Empty Sac) имела место у 44 (44%) пациенток. Четверть этой группы женщин (25 %) была в возрасте от 18 до 26 лет, а в возрасте от 27 до 40 лет соответственно 75 % от общей численности группы. Распределение по возрасту существенно отличалось по своей структуре в зависимости от того, были ли пациентки первобеременными или повторнобеременными: первый максимум приходится на возраст 24-25 лет, второй - 30-32 года. (Рисунок 11). Средний возраст женщин с АНІ приходится на возрастной период, когда встречаемость данного типа НБ ниже среднего (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016).



**Рисунок 11. Распределение пациенток по возрасту при АНІ**

Срок обращения в стационар пациенток с АНІ приходился на 6-8 неделю акушерского срока, хотя существует более поздний, второй максимум на 9-10-ой неделе. (Рисунок 12).

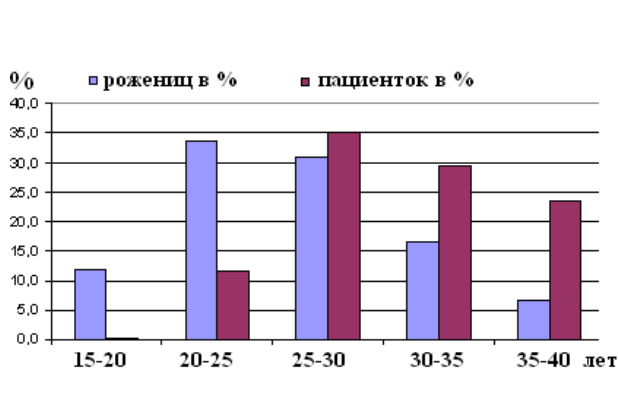


**Рисунок 12. Срок обращения в стационар пациенток с АНІ**

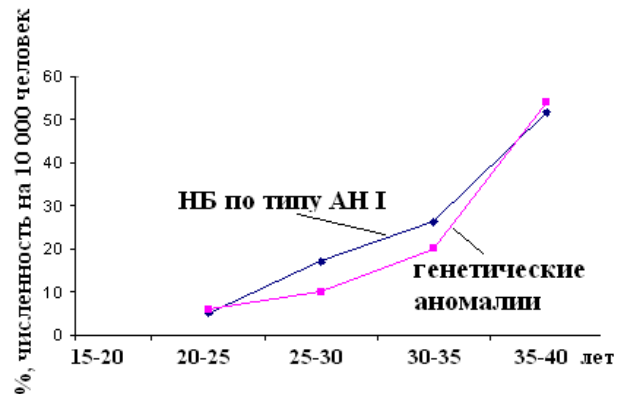
Скудные кровянистые выделения и тянущие боли внизу живота были отмечены при поступлении у 33(75%), у 11 (25%) женщин жалобы отсутствовали. Пятая часть (20%) женщин принимали прогестерон для пролонгации беременности, остальные 80% прогестерон не принимали (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование тканей эмбриона у 42 женщин с АНІ по хромосомам X, Y, 13, 14, 16, 18, 21 и 22 позволило выявить численные хромосомные нарушения в 17 наблюдениях (40%). Из них по структуре выявленной патологии: триплоидии – в 6(14.2%) наблюдениях, трисомии 16, 21, 22 – по 2(4.7%) наблюдения соответственно, а трисомии 13, 14, 18, моносомия X, моносомия 21 – по 1(2.3%) наблюдению соответственно.

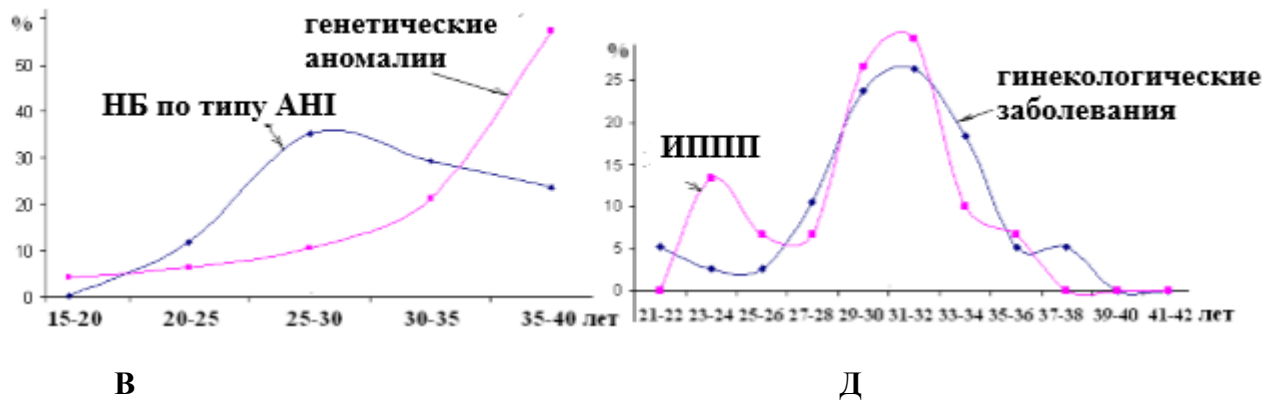
На рисунке 13 Б, В представлены зависимости хромосомных аномалий от возраста: вероятность хромосомных аномалий прогрессивно увеличивается с возрастом (Фогель Ф. и Мотульски, 1990). Однако, встречаемость анэмбрионии I типа у пациенток в возрасте 25-35 лет, у которых в анамнезе заболевания отсутствовали, имеет несколько иной характер. Данные нормированы с учетом доли рожавших беременных женщин (благополучные роды) в разных возрастных группах. Из рисунка 13А видно, что усредненная по указанным промежуткам встречаемость анэмбрионии у пациенток моложе 25 лет ниже, а у пациенток старше 25 лет выше. (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016).



**А-** Доля пациенток с АНІ при отсутствии ИППП, гинекологических заболеваний



**Б -** Доля пациенток при АНІ без ИППП и гинекологических заболеваний в различных возрастных группах в сопоставлении с частотой генетических аномалий (розовая линия)



**Рисунок 13. Доли пациенток с различными факторами риска в зависимости от возраста (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016)**

**А** - Усредненные сравнительные характеристики доли поступивших пациенток с АНІ при отсутствии у них заболеваний в анамнезе и известная статистика по возрастным промежуткам за 5 лет для нормально протекавших беременностей (Фогель Ф., 1990).

**Б – В** Зависимость от возраста доли пациенток, не имевших в анамнезе ни гинекологических заболеваний, ни ИППП при АНІ и статистические данные о встречающемся числе женщин с хромосомной аномалией (на 10 000 человек).

**Д** - Доли пациенток с гинекологическими заболеваниями и ИППП, имевшими место в анамнезе в зависимости от возраста (распределения построены с учетом и сочетанных заболеваний) при АНІ.

Доля пациенток, не имевших в анамнезе ни гинекологических заболеваний, ни ИППП не имела заметного увеличения с возрастом. Увеличенная доля анэмбрионий у женщин указанного возраста, у которых в анамнезе заболевания отсутствовали, свидетельствует о более частом проявлении хромосомных аномалий в качестве патогенетического фактора, приводящего к возникновению НБ по типу АНІ.

Из рисунка 13Б следует, что при АНІ на возраст 29-32 года приходится максимум как гинекологических, так и ИППП, с небольшим увеличением доли инфекций в возрасте 23-24 года.

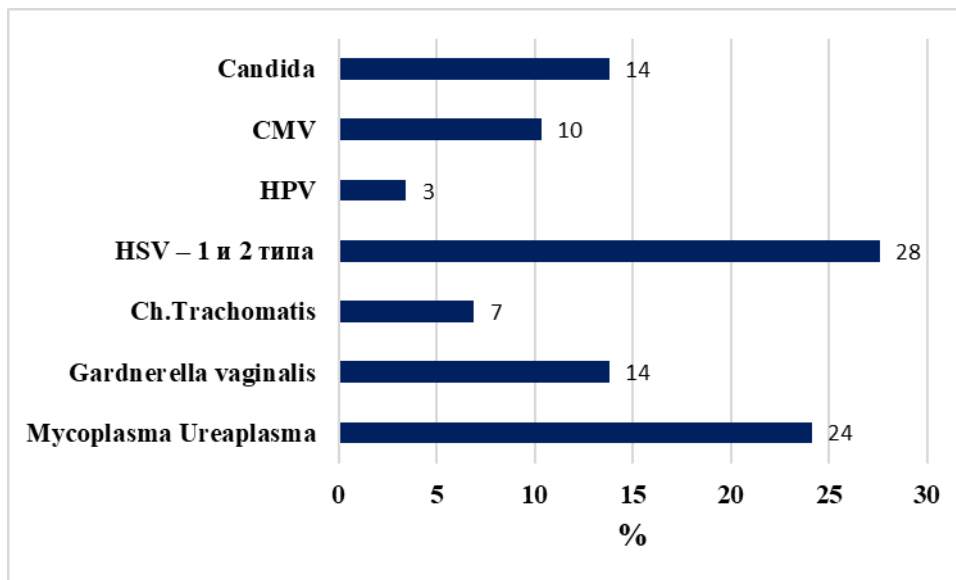
Полученные результаты позволяют связывать патогенез АНІ не только с хромосомными аномалиями (абберациями) при формировании ПЯ, обусловленные «ошибками» при делении клеток, при их дифференцировке, при передаче генетической «информации», а также вследствие повреждений в результате перенесенных гинекологических заболеваний, ИППП и персистирующей вирусной инфекции.

Гинекологические заболевания в анамнезе имели 9 (20%) пациенток, 6 (14%) имели только ИППП, у 12(27%) в анамнезе инфекции сочетались с гинекологическими заболеваниями (Рисунок 14), а 17 (39%) не имели ни гинекологических заболеваний, ни ИППП (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016).

На рисунке 14А и рисунке 14Б представлены данные о частоте гинекологических заболеваний и социально значимых инфекций в анамнезе, у пациенток с АНІ.



**А**



**Б**

**Рисунок 14. Частота гинекологических заболеваний  
и спектр репродуктивно-значимых инфекций при АНІ**

**А** - Частота гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток с АНІ

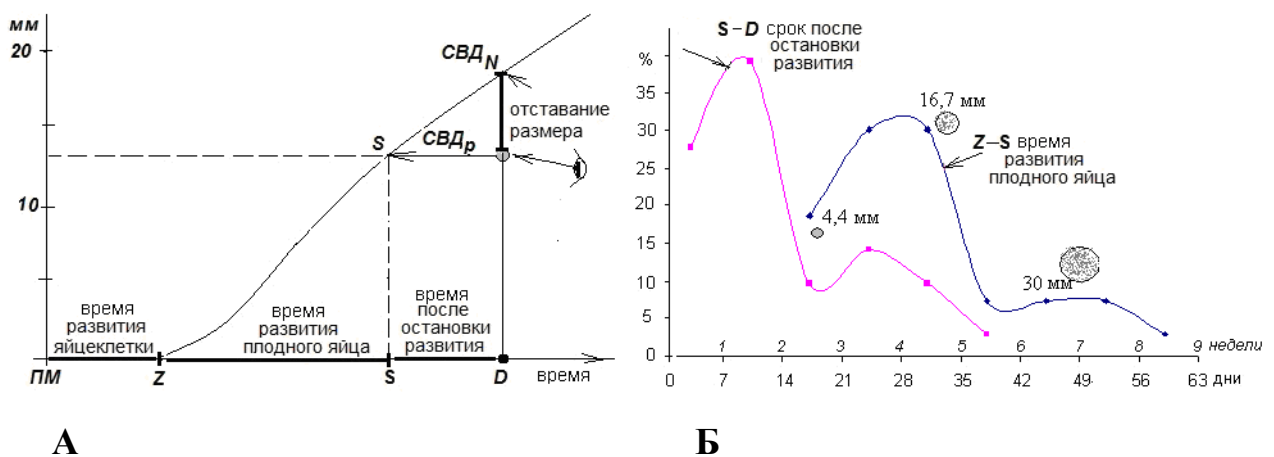
**Б** - Частота и спектр ИППП в анамнезе пациенток с АНІ

Из диаграмм следует, что у пациенток с АНІ наиболее часто встречается эрозия шейки матки (рисунок 14А), а среди репродуктивно-значимых инфекций, (рисунок 14Б) преобладают заболевания вирусной этиологии (41%), затем уреаплазмоз и микоплазмоз (24%). Вирусные заболевания в большей степени сочетались с эрозией шейки матки.

Нами проведен анализ срока развития и длительности нахождения плодного яйца в полости матки после замирания. Определяли срок развития ПЯ, длительность его персистенции в полости матки после замирания и степень отставания размеров ПЯ от средних табличных величин СВД ПЯ в норме характерных для срока гестации на день постановки диагноза НБ.

На рисунке 15А представлены размеры среднего внутреннего диаметра (СВД) плодного яйца (ПЯ) по сравнению со средними величинами в норме. Как видно на рисунке 15А точка D на оси времени диаграммы соответствует сроку беременности на момент постановки диагноза, отсчитываемому от 1-го дня последней менструации (LMP). Проецируя размер СВД<sub>р</sub> плодного яйца пациентки на вертикальную ось и сравнивая с размером СВД<sub>н</sub> для данного срока беременности - D в норме, можно рассчитать условные сроки развития ПЯ, время остановки развития S, длительность персистенции ПЯ в полости матки после замирания и уровень отставания от нормы, установленной для определенного срока беременности размера плодного яйца (СВД) (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016).

На рисунке 15А представлена диаграмма, иллюстрирующая различия в распределениях доли пациенток с АНІ по сроку развития ПЯ и по времени персистенции плодного яйца в полости матки до установления диагноза НБ.



**Рисунок 15. Схема развития плодного яйца и период его персистенции в матке после замирания (Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., 2016).**

А - схема развития ПЯ и период его персистенции в матке после замирания при АНІ типа (по данным УЗИ).  $СВД_N$  - линия средних размеров СВД для разных сроков в норме;

**Б** - распределение доли пациенток по сроку развития ПЯ и по длительности персистенции ПЯ в полости матки после замирания до постановки диагноза АНІ (точка D).

Около линии, характеризующей длительность развития ПЯ при АНІ отмечены средние размеры СВД ПЯ.

Из рисунка 15Б видно, что у основной доли 78 % пациенток срок развития плодного яйца составил от 21 до 35 суток, длительность персистенции плодного яйца до установления диагноза НБ составила до 14 дней у 70 % и у 25 % – 21-36 дней.

Данные о средних показателях измеренных значений представлены в таблице 15.

Таблица 15.

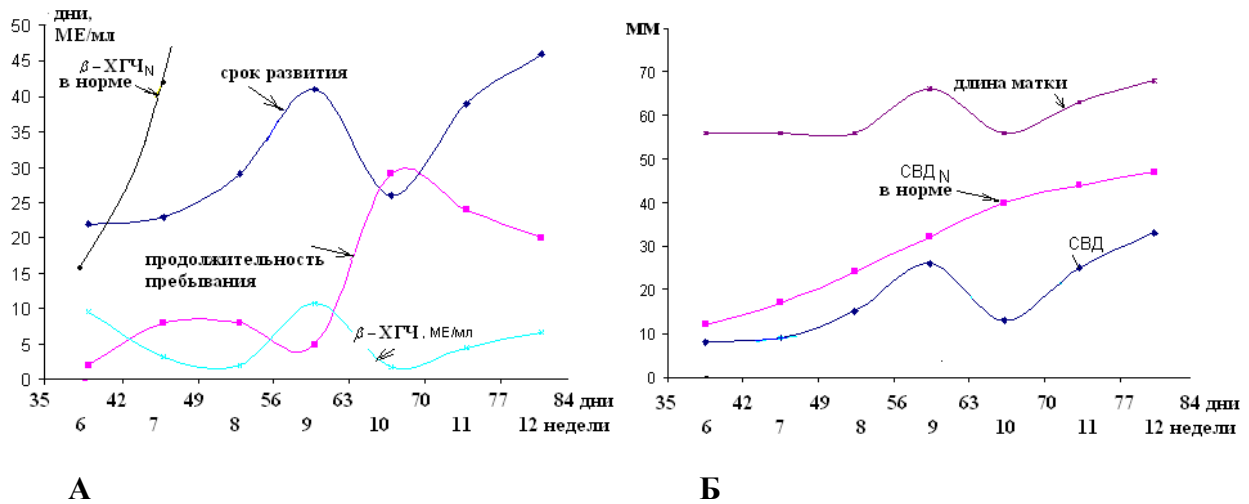
**Средние показатели при НБ измеренных значений**

| Показатели при НБ АНІ | Срок от LMP до установления диагноза НБ, дни | СВД, мм   | Размер СВД в норме для данного срока, мм | Гестационный срок развития ПЯ, дни | Акушерский срок развития ПЯ, дни | Отставание размера СВД от нормы | Персистенция ПЯ, дни |
|-----------------------|----------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Среднее значение      | 56±13                                        | 16,0±10,6 | 27,4±11,8                                | 30±11                              | 44±11                            | 11,4±9,6                        | 12±11                |
| Срок в неделях        | 8±1,6                                        | –         | –                                        | 4,2±1,4                            | 6,2±1,4                          | –                               | 1,5±1,4              |
| Разброс               | 35-81                                        | 3-42      | 11,5-48                                  | 17-56                              | 31-70                            | 0-35,9                          | 0-36                 |

Нами проведен анализ динамики роста уровня  $\beta$  – ХГЧ. Известно, что уже с 4-5 суток после оплодотворения поверхностный слой трофобласта способен продуцировать небольшое количество хорионического гонадотропина. Его концентрация удваивается каждые два дня и к 8-10 неделям достигает максимума. Иммуногистохимические исследования показали, что в ранние сроки  $\beta$  - ХГЧ концентрируется в мелких секреторных гранулах под криптами микроворсинок синцитиотрофобласта, то есть транспорт этого гормона ориентирован в межворсинчатое пространство, а затем в кровеносную систему матери (Милованов А.П., 2014).

При анэмбрионии с нарушением ангиогенеза в ворсинках хориона, не происходит поступление  $\beta$  - ХГЧ в кровь беременной, и он определяется в крови в минимальных количествах.

На рисунке 16 представлены результаты, обобщающие усредненные данные о сроках развития пустого плодного яйца, времени персистенции его в полости матки после остановки развития и изменение среднего уровня  $\beta$  - ХГЧ у пациенток с различными сроками беременности.



**Рисунок 16. Сроки развития плодного яйца, длительность персистенции его в матке после замирания, длина матки и уровни β-ХГЧ при АНІ**

**А** - усредненные данные о сроках развития ПЯ, времени его персистенции в полости матки после замирания и уровни β - ХГЧ на разных сроках беременности при АНІ.

**Б** - усредненные величины СВД, СВД в норме, длина матки и отставание размера СВД от нормы у пациенток с различными сроками установления диагноза АНІ.

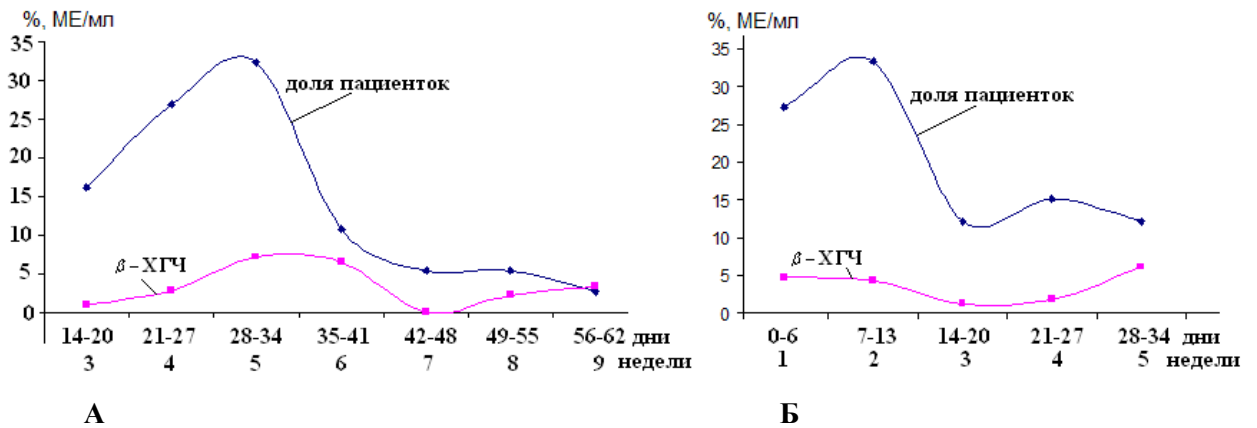
**Величина отставания от нормы СВД в среднем составила в среднем  $11,4 \pm 9,6$  мм.**

Из графиков следует, что уровень β -ХГЧ у всех пациенток не зависел от срока развития ПЯ, и времени персистенции пустого ПЯ в полости матки после замирания. При этом отставание уровня β - ХГЧ не соответствовало отставанию развития ПЯ по СВД, что свидетельствует об их слабой корреляционной связи. На рисунке 16А видно, что **уровень β-ХГЧ при АНІ в целом в 5-6 раз ниже нижней границы нормы** (единичные наблюдения нормальных величин обусловлены приемом пациентками прогестерона) (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

При акушерском сроке 8-9 недель средние величины, характеризующие течение патологической беременности ниже по сравнению с нормой. Для пациенток, поступивших на сроке беременности 9-10 недель характерны более меньшие сроки развития ПЯ, размеры СВД, уровни β - ХГЧ и длина матки, что сопровождалось длительным периодом персистенции замершего ПЯ в полости матки.

Установлен характер изменений уровня β - ХГЧ при разных сроках развития ПЯ и длительности персистенции ПЯ в полости матки после остановки его развития при АНІ, что отражено на рисунке 17.





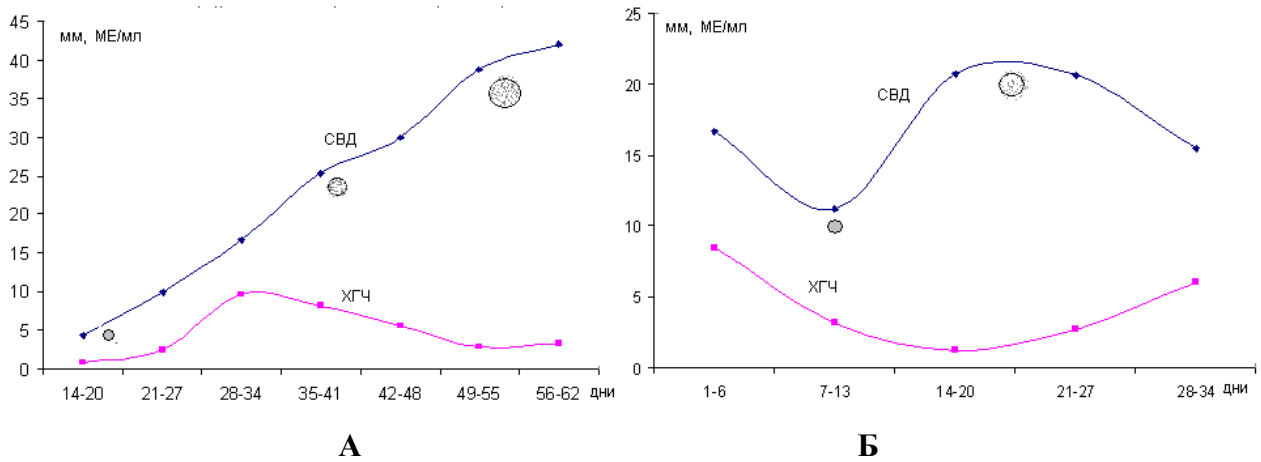
**Рисунок 17. Уровни β - ХГЧ для разных сроков развития ПЯ и персистенции в полости матки после остановки его развития (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).**

**А** - Доля пациенток с разным сроком развития ПЯ при АНІ. Средний уровень β-ХГЧ на 3-ей неделе развития ПЯ составил 1049 мМЕ/мл.

**Б** - Доля пациенток с разным периодом персистенции ПЯ в полости матки после замирания и средний уровень β - ХГЧ при АНІ.

Изменения среднего уровня β - ХГЧ соотносили с долей пациенток с определенным сроком развития ПЯ. При нахождении замершего ПЯ в полости матки длительностью в 1 неделю средний уровень β - ХГЧ составил 4762 мМЕ/мл. Согласно графику, установлено, что средний уровень β - ХГЧ имел максимальное значение при сроках развития плодного яйца от 28 до 41 дня. У основной доли пациенток время развития плодного яйца составило 3-5 недель. Время персистенции плодного яйца в полости матки составило 1-2 недели.

Из рисунка 17А следует, что преобладала численность пациенток с низким средним уровнем β - ХГЧ, который продолжал титроваться с «запозданием» почти на 1 неделю, при сроках развития 5-6 недель. Для сроков развития ПЯ 7-8 недель уровень β - ХГЧ оказался еще ниже. Это можно объяснить *различной степенью «расстройств» механизма регуляции* развития ПЯ, характеризующимся отставанием синтеза β - ХГЧ соответствующими структурами трофобласта (Рисунок 18).



**Рисунок 18. Уровни  $\beta$  - ХГЧ для разных сроков развития ПЯ и персистенции ПЯ в полости матки после остановки его развития**

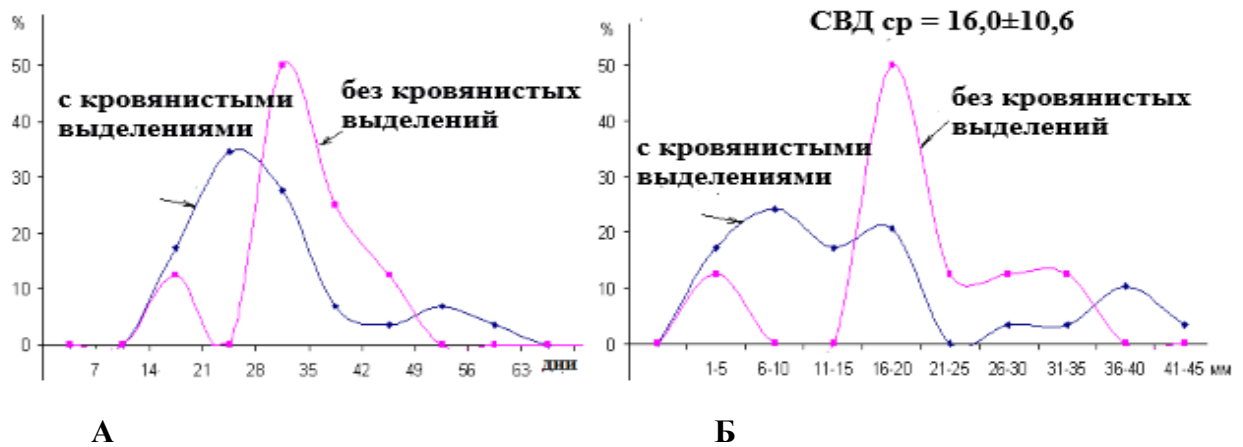
**А** - Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ и средние размеры ПЯ у пациенток с разной продолжительностью развития ПЯ при АНІ. Средний уровень  $\beta$  -ХГЧ для 3-ей недели от начала развития составил 857 мМЕ/мл.

**Б** - Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ и средние размеры ПЯ для разных продолжительностей персистенции ПЯ в полости матки после замирания при АНІ. Средний уровень  $\beta$  -ХГЧ для продолжительности в 1 неделю составил 8 507 мМЕ/мл.

Групповой характеристикой связи изменений  $\beta$  - ХГЧ и времени персистенции ПЯ после остановки его развития можно было бы описать следующим образом. При АНІ после окончания развития плодного яйца пониженный уровень  $\beta$  - ХГЧ у пациенток обуславливает большую продолжительность персистенции пустого плодного яйца в полости матки. Однако доля таких пациенток, имеющих большие задержки пустого плодного яйца в полости матки, не высока (около 15-25 %) (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018). Для большего времени персистенции ПЯ после «замирания» развития (около 5 недель) характерен достаточно высокий средний уровень  $\beta$  - ХГЧ, что отражено на рисунке 18.

Появление слабых кровянистых выделений связано с активацией механизмов отторжения дефектного плодного яйца. В этой связи было важно выяснить, в какой мере различаются сроки развития ПЯ и насколько они синхронно связаны со сроком окончания гестации.

На рисунке 19 представлены результаты определения сроков развития пустого плодного яйца у пациенток, госпитализированных в стационар с кровянистыми выделениями и при их отсутствии. Видно, что продолжительности развития у пациенток с жалобами на кровянистые выделения более короткие, чем у пациенток без жалоб.

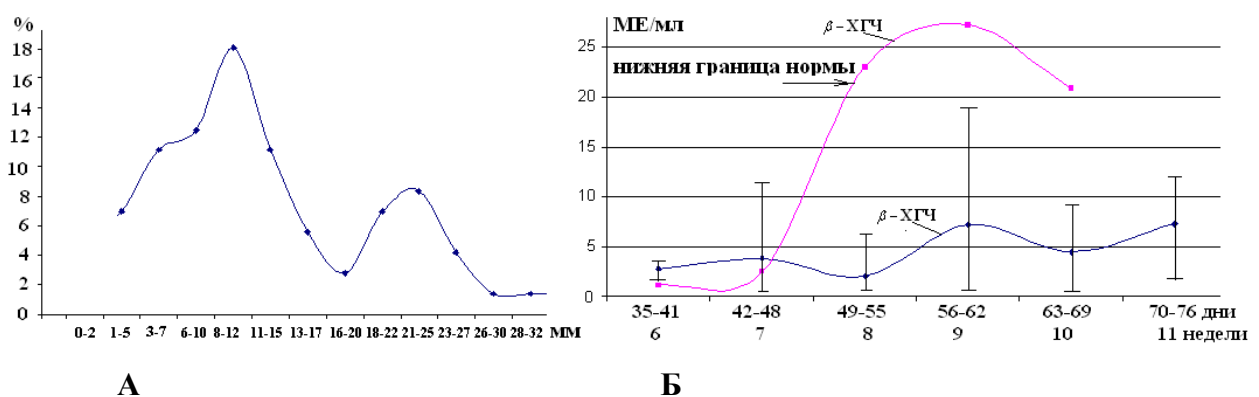


**Рисунок 19. Сроки развития плодного яйца у пациенток, госпитализированных в стационар с кровянистыми выделениями и без выделений**

**А** - распределение доли пациенток, госпитализированных в стационар с кровянистыми выделениями и без выделений по срокам развития плодного яйца, при АНІ.

**Б** - доля пациенток с различными размерами СВД ПЯ на период остановки развития беременности при АНІ.

Кривая распределения пациенток в зависимости от размеров СВД ПЯ при АНІ имела двугорбый характер. При этом «условно» средний показатель СВД при постановке диагноза АНІ составил  $16,0 \pm 10,6$  мм. Таким образом, размеры ПЯ у пациенток, госпитализированных в стационар с кровянистыми выделениями, были меньше, чем у пациенток без них (Рисунок 19Б). Это сопровождалось низким уровнем  $\beta$  – ХГЧ после замирания ПЯ, что показано на рисунке 20. Наиболее часто при АНІ обнаруживали показатели СВД 5-15 и 20-25 мм.



**Рисунок 20. Размеры среднего внутреннего диаметра плодного яйца и изменения уровня  $\beta$  - ХГЧ при АНІ (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).**

**А** - результат скользящего усреднения размеров СВД при АНІ. По горизонтальной оси - интервалы усреднения размеров. **Б** - изменения  $\beta$  - ХГЧ при АНІ в зависимости от срока гестации.

На рисунке 20Б видно, что уровень  $\beta$  - ХГЧ при анэмбрионии в целом находился ниже нижней границы нормы (близкие к физиологическим значениям уровни  $\beta$  - ХГЧ отмечены лишь у пациенток, принимавших прогестерон), что еще раз доказывает недоразвитие хориона и нарушение ангиогенеза, что приводит к низким цифрам  $\beta$  – ХГЧ.

У пациенток с кровянистыми выделениями, СВД был в среднем на 25% меньше, период «гестации» был в среднем больше на ½ недели.

Статистическая обработка показала, что для группы пациенток без признаков прерывания, персистенция ПЯ после замирания в среднем составила около 1-й недели. В то же время, у пациенток с кровянистыми выделениями длительность персистенции составила в среднем около 2-х недель, причем такие различия были сопряжены с увеличением срока развития ПЯ в среднем на ½ недели у пациенток при отсутствии признаков прерывания.

Таким образом, увеличение продолжительности персистенции ПЯ в полости матки после замирания является при наличии кровянистых выделений взаимно обусловленными показателями патогенеза НБ при анэмбрионии I типа. Важным обстоятельством оказался также тот факт, что количество койко-дней в стационаре пациенток с кровянистыми выделениями, в среднем приблизительно на 10 % меньше у пациенток с отсутствием кровянистых выделений.

В таблице 16.1, 16.2 представлены показатели развития беременности на ранних сроках при АНІ для наблюдений, при которых величины СВД ПЯ больше 20 мм и в пределах 8-13 мм (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

**Таблица 16.1**

**Особенности развития беременности на ранних сроках при АНІ. СВД ПЯ больше 20 мм**

| Возраст | Срок беременности дни | Срок развития ПЯ дни | СВД ПЯ при АНІ мм | $\beta$ -ХГЧ мМЕ/мл | Персистенция ПЯ в матке после замирания дни | Длина матки мм | Кровянистые выделения | Группа крови |
|---------|-----------------------|----------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| 28-37   | 55-81                 | 53-70                | >19,5             | 2271-3965           | 0-23                                        | 65-80          | +                     | Rh+          |
| 32      | 76                    | 53                   | 36                | 3465                | 0-9                                         | 80             | +                     | A(Rh+)       |
| 37      | 61                    | 70                   | 42                | 3231                | 23                                          | 67             | +                     | A(Rh+)       |
| 37      | 80                    | 51                   | 23                | 12343               | 29                                          | 65             | -                     | O(Rh+)       |
| 28      | 81                    | 67                   | 40                | 2271                | 14                                          | 75             | +                     | O(Rh+)       |
| 33      | 55                    | 55                   | 27                | 3965                | 0                                           | 66             | +                     | B(Rh+)       |

Из таблицы 16.1 видно, что уровень  $\beta$  - ХГЧ низкий при различных размерах СВД (верхняя таблица). Исключение составляет наблюдение, когда уровень  $\beta$  - ХГЧ сопряжен с длительной персистенцией ПЯ в полости матки после остановки развития при отсутствии у пациентки кровянистых выделений. Так, при очень низкой величине  $\beta$  - ХГЧ (122 мМЕ/мл)

и размере ПЯ 8 мм наблюдали длительное нахождение ПЯ в полости матки после остановки развития. (Таблица 15.2) (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

Таблица 16.2.

**Особенности развития беременности на ранних сроках при АНІ. СВД 8-13 мм**

| Возраст | Срок беременности дни | Срок развития ПЯ, дни | СВД ПЯ при АНІ, мм | $\beta$ -ХГЧ мМЕ/мл | Время персистенции ПЯ, дни | Длина матки мм | Кровянистые выделения | Группа крови |
|---------|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| 24-35   | 45-69                 | 36-43                 | 8-13               | 843-6569            | 8-13                       | 52-63          | +                     | Rh-          |
| 33      | 45                    | 39                    | 11                 | 1606                | 6                          | 63             | +                     | A(Rh+)       |
| 29      | 49                    | 36                    | 8                  | 843                 | 13                         | 46             | +                     | A(Rh-)       |
| 31      | 48                    | 39                    | 10                 | 4639                | 9                          | 57             | +                     | AB(R)        |
| 35      | 47                    | 43                    | 10                 | 2760                | 4                          | 61             | +                     | O(Rh-)       |
| 24      | 69                    | 36                    | 8                  | 122                 | 33                         | 53             | +                     | O(Rh+)       |
| 30      | 52                    | 41                    | 12                 | 6569                | 1                          | 52             | +                     | A(Rh+)       |
| 27      | 46                    | 37                    | 8                  | 4465                | 9                          | 58             | +                     | B(Rh-)       |

Из таблицы 16.2 также следует, что, несмотря на низкий уровень  $\beta$ -ХГЧ в первом наблюдении длина матки тем больше, чем больше размеры СВД ПЯ.

В таблице 17 представлены корреляционные связи, отражающие степень синхронности изменений показателей у пациенток с кровянистыми выделениями (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

Таблица 17.

**Корреляционные связи, отражающие степень синхронности изменений показателей у пациенток с кровянистыми выделениями**

Средний уровень  $\beta$ -ХГЧ:  $3\,762 \pm 6\,380$  мМЕ/мл

| $r > 0,342$ ( $p < 0,05$ ) критерий значимости ( $n=33$ ) | Срок беременности | Период развития ПЯ | Время персистенции ПЯ | СВД ПЯ | Отставание размера СВД от нормы | Длина матки | $\beta$ -ХГЧ |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|--------|---------------------------------|-------------|--------------|
| Срок беременности до появления кровянистых выделений      | I==>              | 0,64               | 0,64                  | 0,68   | 0,49                            | 0,36        | -0,17        |
| Длительность развития ПЯ                                  | I==>              |                    | -0,17                 | 0,99   | -0,34                           | 0,59        | -0,17        |
| Период нахождения замершего ПЯ в матке                    | I==>              |                    | -0,11                 |        | 0,95                            | -0,07       | -0,38        |
| СВД ПЯ                                                    | I==>              |                    |                       |        | -0,31                           | 0,58        | 0,17         |
| Отставание размера СВД от нормы                           | I==>              |                    |                       |        |                                 | -0,20       | -0,35        |
| Длина матки                                               | I==>              |                    |                       |        |                                 |             | 0,23         |

Из результатов, представленных в таблице 17, следует вывод о полном отсутствии корреляционной связи между уровнем  $\beta$  - ХГЧ и всеми остальными характеристиками развития гестации, кроме показателя СВД ПЯ и его отставания от нормы. При этом была высокая корреляционная связь между сроком развития плодного яйца и значениями СВД. Чем больше длительность развития и размер ПЯ, тем меньше отставание его в размере от нормы. Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ был ниже в 3 раза, чем у пациенток, без кровянистых выделений, что показано в таблице 18 (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

Таблица 18.

**Корреляционные связи, отражающие степень синхронности изменений показателей у пациенток без кровянистых выделений**

Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ:  $8\,788 \pm 7\,834$  мМЕ/мл

| $r > 0,592$<br>( $p < 0,05$ )<br>критерий<br>значимости<br>( $n=11$ ) | Срок<br>беременности | Период<br>развития<br>ПЯ | Время<br>персистенции<br>ПЯ | СВД<br>ПЯ   | Отставание<br>размера СВД<br>от нормы | Длина<br>матки | $\beta$ -ХГЧ |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|---------------------------------------|----------------|--------------|
| Срок<br>беременности<br>до жалоб                                      | I==>                 | 0,50                     | <b>0,65</b>                 | 0,50        | <b>0,60</b>                           | 0,26           | 0,46         |
| Длительность развития ПЯ                                              | I==>                 |                          | -0,34                       | <b>1,00</b> | -0,38                                 | 0,13           | 0,46         |
| Длительность задержки ПЯ                                              | I==>                 |                          |                             | -0,34       | <b>0,99</b>                           | 0,17           | 0,17         |
| СВД ПЯ                                                                | I==>                 |                          |                             |             | -0,39                                 | 0,12           | <b>0,71</b>  |
| Отставание размера СВД от<br>нормы                                    | I==>                 |                          |                             |             |                                       | 0,16           | 0,15         |
| Длина матки                                                           | I==>                 |                          |                             |             |                                       |                | <b>0,81</b>  |

В этой группе выявляется высокая корреляционная связь между длительностью развития плодного яйца, размерами СВД, уровнем  $\beta$  - ХГЧ, длиной матки, а также между длительностью персистенции замершего ПЯ в полости матки с отставанием размера СВД от нормы (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

Появление скудных кровяных выделений связано с активацией механизмов отторжения патологического плодного яйца. В этой связи было важно выяснить, в какой мере различаются сроки развития ПЯ по СВД и насколько они синхронно соответствуют сроку прерывания гестации. Уровни  $\beta$  - ХГЧ имели, в отличие от предыдущего наблюдения, корреляционные связи близкие к статистически значимым уровням.

При этом, в среднем уровень продолжающегося синтеза  $\beta$  - ХГЧ способствовал продолжительности периода персистенции ПЯ в полости матки после остановки его развития. Чем меньше был срок развития ПЯ по СВД, тем дольше был период персистенции ПЯ

в полости матки после замирания. Часть пациенток принимала прогестерон (дюфастон 20 - 60 мг) с целью сохранения беременности. Возможно, уровень прогестерона поддерживает сохранение ПЯ после замирания в полости матки, что выражается в корреляционных связях и соответствует двугорбому характеру распределения встречаемости размеров ПЯ при АНІ: первый максимум соответствует 6 неделям гестации, а второй, составляющий около 8 % наблюдений, 7-8 недель (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

Нами был проведен сравнительный анализ показателей у пациенток на фоне приема прогестерона в назначенной дозе и не принимавших препарат. Результат выявления корреляционных связей, отражающих степень синхронности изменений показателей, в том и другом наблюдениях обобщены в таблицах 19 и таблице 20. Корреляционные зависимости, свидетельствуют о том, в какой мере изменения сопоставляемых показателей происходят синхронно. Вместе с тем процессы, в которых участвуют какие-либо маркеры (показатели) могут находиться в сильной связи между собой, однако, «реализовываться» через маркеры со скрытой временной задержкой. Устанавливая статистически значимые корреляционные связи, мы относили их к степени синхронности изменений, что отражено в таблице 19 (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

**Таблица 19.**

**Корреляционные связи, отражающие степень синхронности изменений показателей у пациенток, не принимавших прогестерон (n=35)**

Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ  $3\,829 \pm 4\,610$  мМЕ/мл

| $r > 0,333$<br>( $p < 0,05$ )<br>критерий<br>значимости<br>(n=35) | Срок<br>беременности<br>до жалоб | Длительность<br>развития ПЯ | Время<br>персистенции<br>ПЯ | СВД<br>ПЯ   | Отставание<br>размера<br>СВД от<br>нормы | Длина<br>матки | $\beta$ -ХГЧ |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|------------------------------------------|----------------|--------------|
| Срок<br>беременности<br>до появления<br>жалоб                     | I==>                             | <b>0,64</b>                 | <b>0,58</b>                 | <b>0,68</b> | <b>0,48</b>                              | 0,333          | 0,29         |
| Длительность развития ПЯ в<br>полости матки                       | I==>                             |                             | -0,25                       | <b>0,99</b> | <b>-0,35</b>                             | <b>0,42</b>    | 0,29         |
| Длительность задержки ПЯ в<br>полости матки                       | I==>                             |                             |                             | -0,19       | <b>0,97</b>                              | -0,02          | 0,05         |
| СВД ПЯ                                                            | I==>                             |                             |                             |             | -0,32                                    | <b>0,40</b>    | 0,29         |
| Отставание размера СВД от<br>нормы                                | I==>                             |                             |                             |             |                                          | -0,06          | 0,04         |
| Длина матки                                                       | I==>                             |                             |                             |             |                                          |                | <b>0,34</b>  |

Срок беременности имел статистически значимую корреляцию и с длительностью развития ПЯ, и с временем его персистенции в полости матки, и с размерами СВД у пациенток, не принимавших прогестерон. Кроме того, длительность персистенции ПЯ после остановки развития и отставание размера СВД от нормы было статистически значимо тем меньше, чем дольше шло развитие у пациенток, не принимавших прогестерон.

Чем больше был срок беременности у женщин, не принимавших прогестерон, тем меньше была длительность персистенции ПЯ в полости матки после замирания, что являлось статистически значимо.

Таблица 20.

**Корреляционные связи, отражающие степень синхронности изменений показателей у пациенток, принимавших прогестерон (n=9)**

**Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ -  $7\ 585 \pm 12\ 257$  мМЕ/мл**

| <b>r &gt; 0,650<br/>(p &lt; 0,05)<br/>критерий<br/>значимости<br/>(n=9)</b> | <b>Срок<br/>беременности<br/>до жалоб</b> | <b>Длительность<br/>развития ПЯ</b> | <b>Длительность<br/>задержки ПЯ</b> | <b>СВД<br/>ПЯ</b> | <b>Отставание<br/>размера<br/>СВД от<br/>нормы</b> | <b>Длина<br/>матки</b> | <b><math>\beta</math>-<br/>ХГЧ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Срок<br>беременности<br>до жалоб                                            | I==>                                      | 0,52                                | <b>0,82</b>                         | 0,53              | 0,60                                               | 0,44                   | -<br>0,40                          |
| Длительность развития ПЯ                                                    | I==>                                      |                                     | -0,05                               | <b>1,00</b>       | -0,36                                              | <b>0,88</b>            | -<br>0,40                          |
| Длительность задержки ПЯ                                                    |                                           |                                     |                                     | -0,03             | <b>0,91</b>                                        | -0,01                  | -<br><b>0,75</b>                   |
| СВД ПЯ                                                                      |                                           |                                     |                                     |                   | -0,35                                              | <b>0,89</b>            | 0,13                               |
| Отставание размера СВД от<br>нормы                                          |                                           |                                     |                                     |                   |                                                    | -0,32                  | -<br><b>0,96</b>                   |
| Длина матки                                                                 |                                           |                                     |                                     |                   |                                                    |                        | 0,19                               |

Длина матки, как и длительность развития ПЯ при этом увеличивается и в том и другом случае только с увеличением размера СВД, причем большая корреляционная связь имеет место для пациенток, принимавших прогестерон. Отличительной особенностью является и то, что прием прогестерона проявляется положительной корреляционной связью между уровнем  $\beta$ -ХГЧ и отставанием размера ПЯ от нормы. При этом можно отметить, что на фоне приема прогестерона имел место более высокий титр  $\beta$ -ХГЧ, и чем дольше была его секреция, тем время персистенции плодного яйца в полости матки было продолжительнее (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2018).

Таким образом, срок развития ПЯ по СВД при АН I типа у 78% соответствовал от 3 до 5 недель. Анализ определения сроков развития плодного яйца в зависимости от клинической



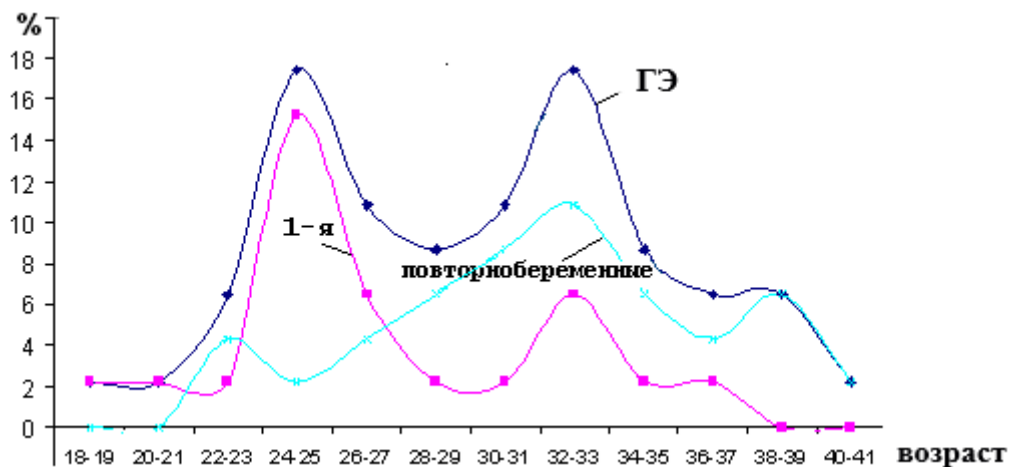
симптоматики показал, что СВД ПЯ у основной доли (50%) женщин с кровянистыми выделениями составил от 16 до 20 мм.

В среднем СВД плодного яйца на момент установления диагноза АНІ составил  $16,0 \pm 10,6$  мм. Величина отставания от нормы в среднем составила  $11,4 \pm 9,6$  мм. Уровень  $\beta$  - ХГЧ при АНІ в целом в 5-6 раз был ниже нижней границы нормы.

Длительность персистенции ПЯ в полости матки после замирания у 70 % пациенток составила до 14 дней. Анализ корреляционных связей на фоне приема прогестерона показал, что при АНІ на фоне приема прогестерона у 28 % пациенток длительность персистенции замершего плодного яйца в полости матки была дольше и уровень  $\beta$  - ХГЧ продолжал титроваться в крови, в отличие от пациенток, без приема прогестерона.

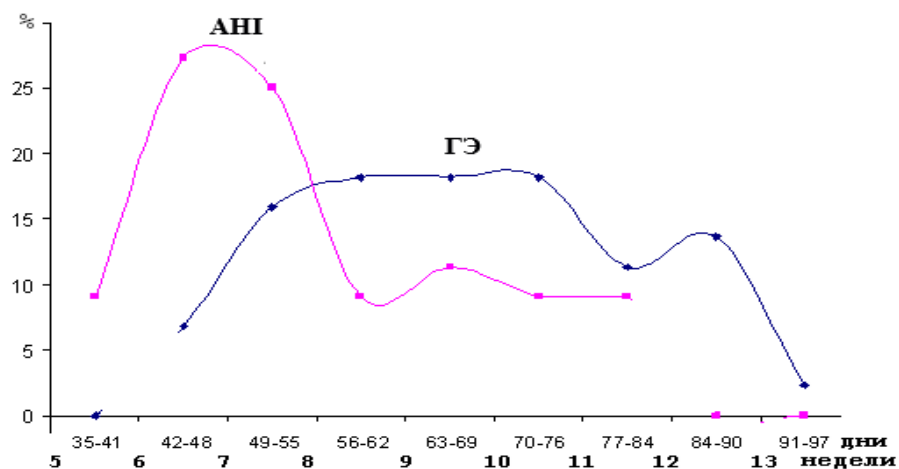
### ГЛАВА 3.3 ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПЛОДНОГО ЯЙЦА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПЕРСИСТЕНЦИИ В ПОЛОСТИ МАТКИ ПОСЛЕ ЗАМИРАНИЯ ПРИ НБ ПО ТИПУ ГЭ

Неразвивающуюся беременность по типу гибели эмбриона диагностировали у 46 (46%) пациенток из общего числа поступивших больных ( $n=100$ ). В возрасте от 18 до 25 лет были 25% женщин, а в возрасте от 26 до 40 лет соответственно 75 % от общей численности группы, при этом распределение долей среди них в зависимости от возраста у первобеременных и повторнобеременных была различной. Как видно из рисунка 21, первобеременные преобладают в диапазоне от 24 до 25 лет, а повторнобеременные женщины от 32 до 33 года.



**Рисунок 21. Распределение долей пациенток при НБ по типу гибели эмбриона в зависимости от возраста**

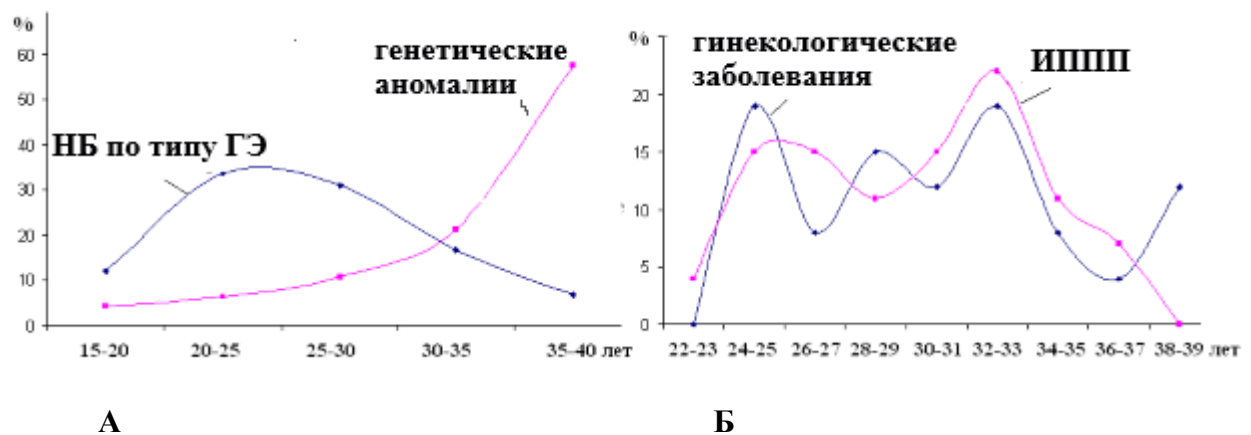
Доля женщин с диагнозом НБ по типу АНГ и ГЭ и сроки госпитализации в стационар отражено на рисунке 22.



**Рисунок 22. Доля госпитализированных женщин в стационар с диагнозом НБ по типам**

Обращает внимание на себя факт, что срок госпитализации в стационар при НБ по типу ГЭ происходил позже, в отличие от АНП типа, и преобладал в промежутке от 8 до 10 недель беременности.

На рисунках 23А, 23Б представлены хорошо известная зависимость хромосомных аномалий от возраста и полученные нами данные о встречаемости НБ по типу ГЭ. Как видно из графиков рисунка 23А вероятность хромосомных аномалий прогрессивно увеличивается с возрастом. Вместе с тем встречаемость НБ по типу ГЭ у пациенток в возрасте 20-25 лет, без гинекологических заболеваний, оказалась достаточно высока.



**Рисунок 23. Зависимость хромосомных аномалий от возраста и полученные данные о встречаемости НБ по типу ГЭ**

**А** - Статистические данные о встречающемся числе женщин с хромосомной аномалией (на 10 000 человек) в зависимости от возраста и зависимость от возраста доли обследованных пациенток, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний и ИППП при ГЭ.

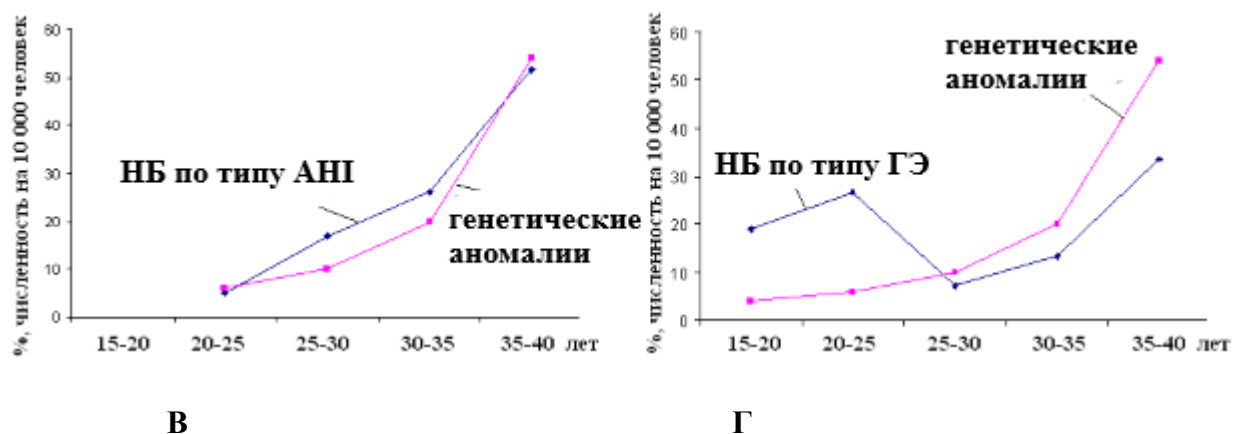
**Б** - Доли поступивших на лечение пациенток, с перенесенными в анамнезе гинекологическими заболеваниями и ИППП в зависимости от возраста при НБ по типу гибели эмбриона в различных возрастных промежутках. Распределения построены с учетом и сочетанных заболеваний.

Гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 26 (57%) пациенток. У 16 (35%) имели место только ИППП, у 11 (24%) только гинекологические заболевания. У 12 пациенток (26%) в анамнезе инфекции сочетались с гинекологическими заболеваниями (Рисунок 23Б), при этом 7(15%) пациенток этой группы не имели ни гинекологических заболеваний, ни ИППП.

Как следует из рисунка 23Б гинекологические заболевания и ИППП в анамнезе предшествовали развитию НБ по типу гибели эмбриона у пациенток различного возраста. В возрасте 23-25 лет высока доля гинекологических заболеваний. На возраст 32-33 года приходится максимум как гинекологических, так и инфекций, передающихся половым путем, с преобладанием доли ИППП. Наблюдающиеся максимумы в распределении доли женщин с НБ

по типу ГЭ, что отражено на рисунке 23Б позволяют связывать развитие беременности с расстройством функциональных систем обеспечения развития зародыша вследствие имевших место в анамнезе указанных заболеваний. По этим причинам возможны структурные повреждения в генетическом и клеточном аппарате в результате перенесенных гинекологических заболеваний и ИППП, в том числе в результате персистирующей вирусной инфекции.

Данные о встречаемости были пересчитаны с учетом доли поступивших пациенток в разных возрастных промежутках. Эти данные для пациенток, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний и ИППП для различных возрастных промежутков при анэмбрионии I и гибели эмбриона, в сопоставлении с зависимостью от возраста генетических аномалий, представлены на рисунке 23 В, Г.



**Рисунок 23 В, Г. Средние доли госпитализированных пациенток с НБ с АНИ и при НБ по типу ГЭ**

Средние доли госпитализированных пациенток с НБ с АНИ и при НБ по типу ГЭ при отсутствии заболеваний в анамнезе и известная статистика по возрастным промежуткам 5 лет для нормально протекавших беременностей, но с рождением детей с генетическими отклонениями представлены на рисунке 23(Фогель Ф., 1990).

Данные на графиках нормированы с учетом доли рожавших беременных женщин (благополучные роды) в разных возрастных группах.

Из рисунка 23Г видно, что усредненная линия зависимости от возраста по указанным промежуткам в возрасте 20-25 лет при ГЭ диагностируется чаще и отклонение генетических аномалий более выражены, чем при АНИ.

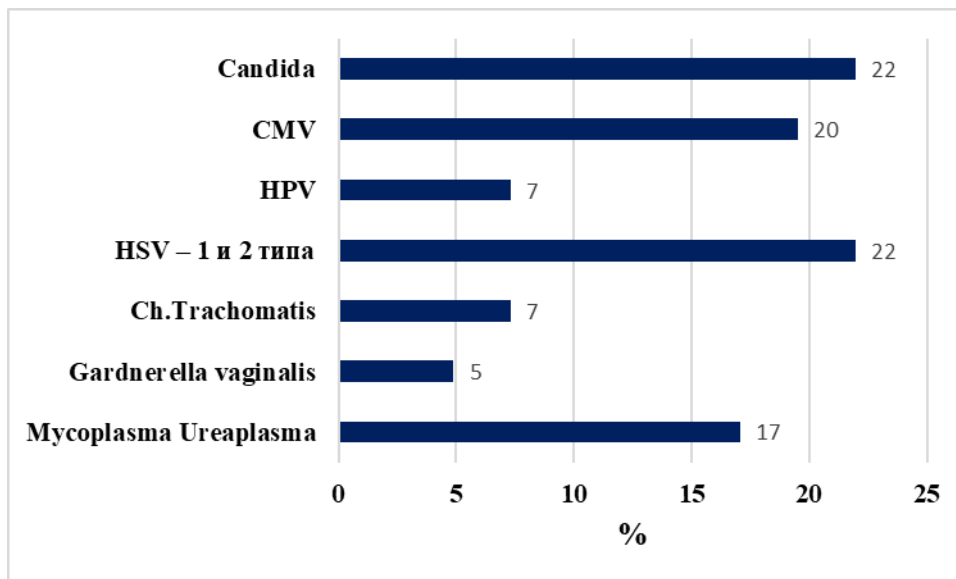
Проведенное нами молекулярно-генетическое исследование тканей эмбриона у 11 женщин из группы с ГЭ по хромосомам X, Y, 13, 14, 16, 18, 21 и 22 позволило выявить численные хромосомные нарушения в 5 наблюдениях (45,4%). Из них по структуре выявленной патологии:

в 4 (36,3%) наблюдениях трисомии по 16, 9 хромосомам, моносомия X, в 1(9%) наблюдении соответственно.

На рисунке 24А, 24Б представлены данные о частоте гинекологических заболеваний и социально значимых инфекций, у пациенток с НБ по типу ГЭ в анамнезе.



**А**



**Б**

**Рисунок 24. Частота гинекологических заболеваний и спектр репродуктивно-значимых инфекций при НБ по типу ГЭ**

**А** - Частота гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток.

**Б** - Спектр репродуктивно-значимых инфекция в анамнезе пациенток.

Из диаграмм следует, что для пациенток при НБ по типу гибели эмбриона наиболее характерны эрозии шейки матки (Рисунок 24А), а среди инфекций, передающихся половым

путем (Рисунок 24Б) преобладают заболевания вирусной этиологии (49%), кандидоз (22%), хламидиоз (7%), уреаплазмоз и микоплазмоз (17%). Важно отметить, вирусные заболевания у наших пациенток в большей степени сочетались с эрозией шейки матки.

Из рисунков 23Б и 24 видно, что частота возникновения НБ по типу гибели эмбриона в большей мере зависит от нарушений регуляторных систем гестации в процессе развития плодного яйца в полости матки, что обусловлено нарушением в иммунной системе из-за перенесенных в анамнезе заболеваний. Причем, по-видимому, важным при этом является состояние экстраэмбриональных систем (Милованов А.П., 2013).

Как известно, период с 19 по 21-е сутки после оплодотворения является началом органогенеза человека, так как он характеризуется формированием тела эмбриона, зачатков основных органов. В этот период в строме ворсин цитотрофобласта начинается ангиогенез. Современные эхосканеры регистрируют первые сердечные сокращения на 20-21 –е дни после оплодотворения. В целом хориальный мешок с эмбрионом в этот период достигает в диаметре 12 мм, а длина эмбриона 0,8 мм (Радзинский В.Е. Милованов А.П.).

По данным Стрижакова А.Н и соавт. (2007) для подтверждения нормального течения беременности и развития эмбриона обязательным условием является наличие сердечной деятельности у эмбриона при КТР 1,6 мм и более, обнаруживаемой при трансвагинальной методике. По данным Haunswald M. (1997) отсутствие сердечной деятельности у эмбриона при КТР 5-8 мм (6 недели) рассматривается как патологический признак с возможной ранней гибелью эмбриона. По данным Стрижакова А.Н (2007) отсутствие сердечной деятельности при КТР эмбриона 14 мм и более позволяет поставить диагноз неразвивающейся беременности.

Согласно существующим в настоящее время представлениям, помимо генетических, а также инфекционных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, проявление анатомических, эндокринных, иммунологических, аутоимунных расстройств ведет к созданию неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, что заканчивается остановкой его развития. Критическими сроками по данным Стрижакова А.Н. (2007) являются 6-8 неделя беременности.

Используя электронную базу данных по УЗИ критериям, нами были определены временные характеристики соответствия сроков развития ПЯ и эмбриона, время их персистенции в полости матки после остановки развития для разных сроков беременности, заканчивающейся в большинстве случаев появлением жалоб на кровянистые выделения и/или постановкой диагноза неразвивающейся беременности.

С этой целью измеряли размеры СВД плодного яйца и КТР эмбриона. По этим размерам, при их сравнении с усредненными табличными величинами в норме, (Блинов А.Ю., 2016),

Точка D на оси времени диаграммы соответствует сроку беременности на момент установления диагноза, отсчитываемого от первого дня последней менструации (ПМ). Проектируя размер СВДр плодного яйца на вертикальную ось и сравнивая с средним размером СВДн для данного срока беременности D в норме, можно рассчитать условные сроки развития ПЯ, день остановки развития S1, длительность нахождения ПЯ в полости матки после остановки его развития, отставание в развитии размера плодного яйца от нормы. Проектируя размер KTRp эмбриона на вертикальную ось и сравнивая с размером средней величины KTRn для данного срока беременности D в норме, можно рассчитать условные сроки развития

эмбриона, день остановки развития S2, длительность нахождения эмбриона в полости матки после остановки его развития, отставание в развитии размера эмбриона от нормы.

Из рисунка 25Б видно, что у основной доли (96%) пациенток срок развития эмбриона составил от 3-4 до 6-7 недель от зачатия (от 21 до 47 дней), при этом из графика видно, что плодное яйцо продолжало развиваться в полости матки еще до 9-10 недель.

В таблицах 21 и 22 приведены средние значения сроков развития и персистенции плодного яйца, размеры СВД и КТР при НБ по типу ГЭ.

Таблица 21.

**Средние значения размеров СВД, сроков развития и персистенции  
плодного яйца при ГЭ**

| Показатели при НБ ГЭ | Срок от LMP до установления диагноза НБ, дни | СВД, мм   | Размер СВД в норме для данного срока, мм | Гестационный срок развития ПЯ, дни | Акушерский срок развития ПЯ, дни | Отставание размера СВД от нормы | Персистенция ПЯ, дни |
|----------------------|----------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Среднее значение     | 67±13                                        | 29,3±11,6 | 37,3±10,6                                | 43±12                              | 57±12                            | 7,9±6,9                         | 10±8                 |
| Срок в неделях       | 9,4±1,6                                      |           |                                          | 6,1±1,5                            | 8,1±1,5                          |                                 | 1,3±1,1              |
| Разброс              | 44-92                                        | 12-51     | 15-52                                    | 26-69                              | 40-83                            | 0-22,5                          | 0-23                 |

Таблица 22.

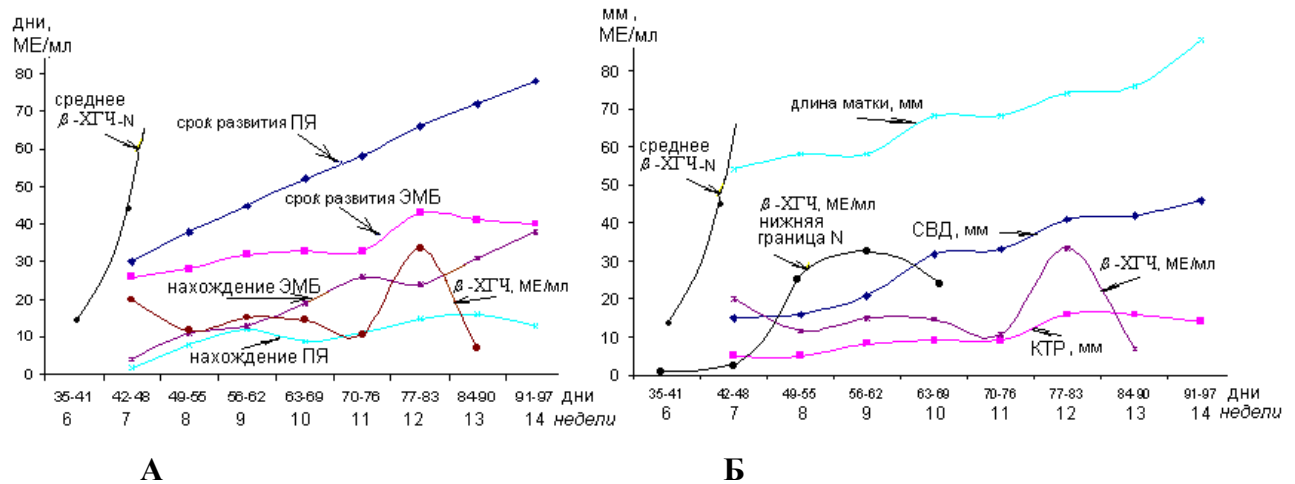
**Средние значения сроков развития и персистенции эмбриона,  
размеры КТР при НБ по типу ГЭ**

| Показатели при НБ ГЭ | Срок от LMP до установления диагноза НБ, дни | КТР, мм | Размер КТР в норме для данного срока, мм | Гестационный срок развития ЭМБРИОНА, дни | Акушерский срок развития ЭМБРИОНА, дни | Отставание размера КТР от нормы, мм | Персистенция эмбриона, дни |
|----------------------|----------------------------------------------|---------|------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Среднее значение     | 67±13                                        | 9,6±5,7 | 29,2±16,5                                | 34±8                                     | 48±8                                   | 19,6±13,9                           | 19±11                      |
| Срок в неделях       | 9,4±1,6                                      |         |                                          | 4,6±1,1                                  | 6,6±1,1                                |                                     | 2,5±1,4                    |
| Разброс              | 44-92                                        | 3-23    | 3-57                                     | 21-49                                    | 35-63                                  |                                     | 0-37                       |

На рисунке 26 представлены средние данные о сроках развития плодного яйца и эмбриона, времени персистенции их в полости матки после остановки развития и изменения при этом среднего уровня  $\beta$  - ХГЧ у данной группы пациенток с различными акушерскими сроками беременности (от 1-го дня ПМ до дня госпитализации). На рисунке 26 представлены результаты, характеризующие изменения средних размеров ПЯ, его СВД, средних значений



КТР, изменения размера (длины) матки и  $\beta$  - ХГЧ для пациенток, с различными сроками неразвивающейся беременности.



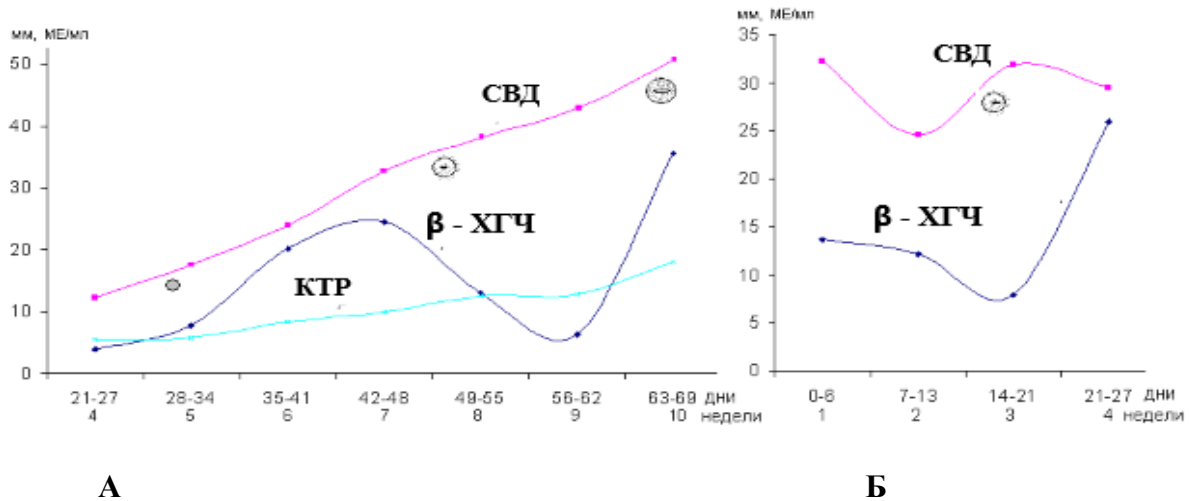
**Рисунок 26. Изменения средних размеров ПЯ, СВД, КТР, длины матки и  $\beta$  - ХГЧ для пациенток, с различными сроками при НБ**

**А** - Средние сроки развития плодного яйца, время его персистенции в полости матки после остановки развития и уровни  $\beta$  - ХГЧ у пациенток с НБ по типу гибели эмбриона. Для сравнения приведен средний уровень и нижняя граница  $\beta$  - ХГЧ в норме.

**Б** - Средние величины СВД, КТР, длины матки и средний уровень  $\beta$  -ХГЧ у пациенток с разными сроками НБ по типу гибели эмбриона.

Видно, что имеет место постепенное увеличение всех величин, за исключением среднего уровня  $\beta$  - ХГЧ. Для пациенток, поступивших с диагнозом НБ по типу ГЭ, как и в случае АНІ характерны более низкие величины и сроков развития плодного яйца и эмбриона, и размеров СВД, и длины матки по сравнению с нормой. Уровни  $\beta$  - ХГЧ при этом также значительно ниже по сравнению со средними, характерными для нормального течения беременности ( $\beta$  -ХГЧ -N) и изменяются, как видно из рисунков, волнообразно.

Нами выяснен характер изменений КТР, СВД и уровня  $\beta$  - ХГЧ в зависимости от срока развития ПЯ и длительности задержки ПЯ в полости матки после замирания при НБ по типу гибели эмбриона по ультразвуковым критериям. Зависимости изменений средних уровней  $\beta$  -ХГЧ соотносили со средними размерами для данных сроков развития. (Рисунок 27).



**Рисунок 27. Характер изменений КТР, СВД и уровня  $\beta$  - ХГЧ в зависимости от срока развития ПЯ и длительности задержки ПЯ в полости матки**

**А** - По оси ординат - средний уровень  $\beta$  - ХГЧ, средние величины КТР и СВД ПЯ у пациенток с разными сроками развития ПЯ при НБ по типу гибели эмбриона. Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ для 4-ой недели от начала развития составил 3 964 мМЕ/мл.

**Б** - По оси ординат - средний уровень  $\beta$  - ХГЧ и средние размеры ПЯ для разных пациенток и времени нахождения ПЯ в полости матки после остановки его развития при гибели эмбриона. Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ для продолжительности в 1 неделю составил 13 711 мМЕ/мл.

Из графиков рисунка 27 следует, что средний уровень  $\beta$  -ХГЧ у пациенток с длительностью развития плодного яйца 6-7 недель был наибольшим. При длительности развития ПЯ с 8 до 9 недели уровень  $\beta$  - ХГЧ оказался достаточно низким, несмотря на большие величины СВД ПЯ. Волнообразный характер изменений среднего уровня  $\beta$  - ХГЧ у пациенток с НБ по типу гибели эмбриона можно объяснить влиянием механизмов функциональной системы на соответствующие структуры ПЯ, выражающимся в снижении в этот период синтеза  $\beta$  - ХГЧ структурами трофобласта.

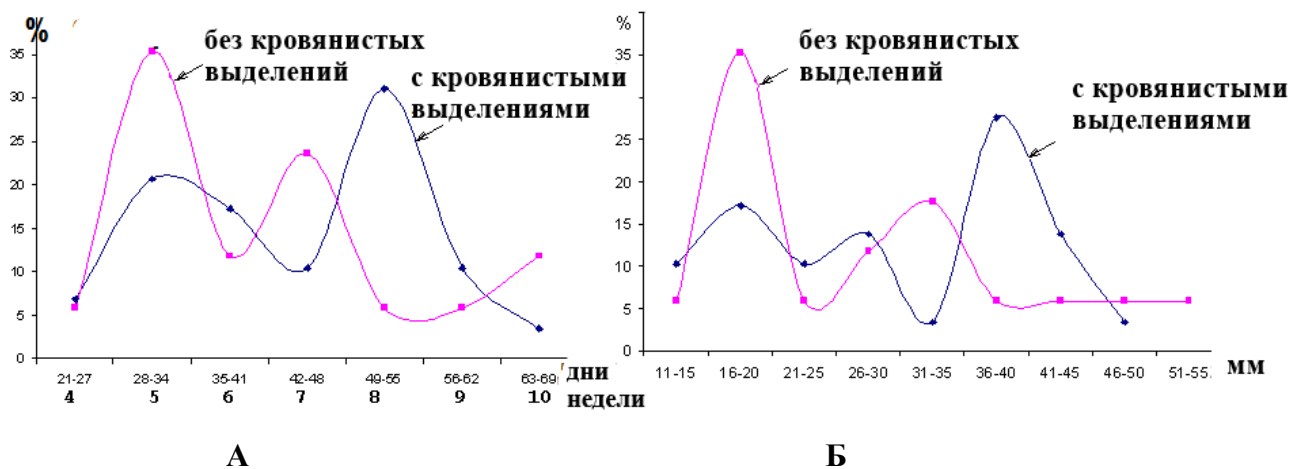
Групповой характеристикой связи изменений  $\beta$  - ХГЧ и продолжительности персистенции ПЯ после остановки его развития можно было бы описать следующим образом. После остановки развития плодного яйца пониженный уровень  $\beta$  - ХГЧ при продолжающейся персистенции достаточно больших размеров плодного яйца в полости матки у пациенток естественно связывать со снижением синтеза  $\beta$  - ХГЧ структурами трофобласта. Однако ввиду расстройства функциональной системы для больших продолжительностей персистенции ПЯ после «замирания» развития (4 недели) средний уровень  $\beta$  - ХГЧ может быть достаточно высоким (Рисунок 27). Последнее обстоятельство можно связать с иммуноподавляющим влиянием уровня  $\beta$  - ХГЧ на процесс элиминации ПЯ.

Оказалось, что имели место характерные, хотя и незначительные различия средних сроков госпитализации в стационаре у пациенток при НБ по типу гибели эмбриона, средних показателей СВД и эмбриона (КТР) в зависимости от того имели место жалобы на наличие или отсутствие кровянистых выделений.

В первом случае у пациенток с жалобами на кровянистые выделения, все изучаемые показатели были в среднем больше, чем у пациенток без жалоб. Статистическая обработка показала, что для группы пациенток без кровянистых выделений персистенция ПЯ в полости матки после остановки его развития в среднем составляла около 1-й недели. В то же время для пациенток при наличии у них жалоб персистенция составляла в среднем около 2-х недель, причем такие различия были сопряжены с увеличением продолжительности развития ПЯ в среднем на 5 дней у пациенток при наличии жалоб на кровяные выделения.

Таким образом, длительность персистенции плодного яйца после замирания и появление скудных кровянистых выделений является взаимно обусловленными показателями патогенеза при НБ по типу гибели эмбриона. Важным обстоятельством оказался также тот факт, что пребывание в стационаре пациенток с жалобами на кровянистые выделения, выражаемое в количестве койко-дней, в среднем приблизительно на 10% меньше у пациенток с отсутствием кровяных выделений.

Появление скудных кровянистых выделений связано с активацией механизмов отторжения дефектного плодного яйца. В этой связи было важно выяснить, в какой мере различаются сроки развития ПЯ и насколько они синхронно связаны со сроком окончания гестации. На рисунке 28 представлены результаты изучения сроков развития плодного яйца у пациенток с кровяными выделениями и без них.



**Рисунок 28. Распределение доли пациенток, имеющих жалобы на кровянистые выделения и не имеющих жалобы при НБ по типу гибели эмбриона.**

**А** - в зависимости от продолжительности развития ПЯ (ось абсцисс).

**Б** - По оси ординат - доля пациенток, имеющих размеры ПЯ в указанных пределах (ось абсцисс) к моменту остановки развития эмбриона.

Как видно на рисунке 28А большая длительность развития ПЯ чаще наблюдается у пациенток с признаками прерывания: первый максимум (20%) на 5-ой неделе, а второй более выраженный (30%) – на 8-й неделе.

Видно, что продолжительность развития плодного яйца, размеры ПЯ у пациенток без кровяных выделений в основной своей массе меньше, чем у пациенток с их наличием, что не находится в прямолинейной зависимости с обнаруженным низким уровнем синтеза  $\beta$  - ХГЧ и его уровня в крови пациенток с появлением кровянистых выделений (Рисунок 28Б).

На основании данных таблицы 23 о корреляционных связях у пациенток с жалобами на кровянистые выделения можно заключить вывод о полном отсутствии влияния  $\beta$  - ХГЧ на достаточно синхронные изменения сроков развития, продолжительности гестации, сроков персистенции ПЯ в полости матки после остановки его развития, характеризуемые статистически значимыми коэффициентами корреляций.

**Таблица 23.**

**Пациентки с жалобами на кровянистые выделения (n=29 человек)**

**$\beta$  - ХГЧ:  $8\ 661 \pm 7\ 701$  мМЕ/мл.**

**ПЯ + Эмбрион. Корреляционные зависимости.** Статистически значимые связи выделены жирным шрифтом. Отличия от указанных характеристик у пациенток без жалоб обозначены зеленым цветом.

| <b>n=29;<br/>r &gt; 0,366<br/>критерий<br/>значимости</b> | Длитель-<br>ность<br>развития<br>ПЯ | Длитель-<br>ность<br>развития<br>КТР | Длительность<br>персистенции<br>ПЯ | Длительность<br>персистенции<br>КТР | СВД<br>мм   | КТР<br>мм   | Длина<br>матки | $\beta$ -ХГЧ |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|----------------|--------------|
| Срок<br>беременности                                      | <b>0,82</b>                         | <b>0,57</b>                          | <b>0,48</b>                        | <b>0,84</b>                         | <b>0,87</b> | <b>0,60</b> | <b>0,76</b>    | -0,33        |
| Длительность<br>развития ПЯ                               |                                     | <b>0,58</b>                          | -0,11                              | <b>0,61</b>                         | <b>0,97</b> | <b>0,57</b> | <b>0,66</b>    | -0,18        |
| Длительность<br>развития КТР                              |                                     |                                      | 0,09                               | 0,03                                | <b>0,63</b> | <b>0,91</b> | <b>0,56</b>    | -0,31        |
| Длительность<br>персистенции<br>ПЯ                        |                                     |                                      |                                    | <b>0,52</b>                         | 0,03        | 0,18        | 0,27           | -0,32        |
| Длительность<br>персистенции<br>КТР                       |                                     |                                      |                                    |                                     | <b>0,64</b> | 0,13        | <b>0,53</b>    | -0,19        |
| СВД ПЯ мм                                                 |                                     |                                      |                                    |                                     |             | <b>0,62</b> | <b>0,74</b>    | -0,23        |
| КТР мм                                                    |                                     |                                      |                                    |                                     |             |             | <b>0,60</b>    | -0,19        |
| Длина матки                                               |                                     |                                      |                                    |                                     |             |             |                | -0,20        |

Из таблицы 23 следует, что у пациенток с наличием признаков прерывания и достаточно низким средним значением  $\beta$  - ХГЧ продолжительность развития плодного яйца и эмбриона имеет высокую корреляционную связь с показателями СВД и КТР. Срок беременности имеет положительную корреляционную связь с длительностью персистенции ПЯ после остановки его развития. Длительность персистенции эмбриона (по КТР) имеет положительную корреляцию с размерами СВД и эти два обстоятельства характерны для пациенток при отсутствии кровянистых выделений.

Из таблицы 23 также следует, что у пациенток, имевших жалобы на кровянистые выделения, наблюдалось полное отсутствие корреляционной связи между уровнем  $\beta$  - ХГЧ и всеми остальными характеристиками развития гестации. Кроме того, ультразвуковое соответствие сроку развития эмбриона по КТР и длительность персистенции ПЯ после замирания корреляционно связаны с размерами матки, что не имеет места для пациенток с отсутствием кровяных выделений и отражено в таблице 24.

Таблица 24.

**Пациентки без жалоб на кровянистые выделения (n=17 человек)**

**$\beta$  - ХГЧ:  $26\,348 \pm 18\,289$  мМЕ/мл.**

**ПЯ + Эмбрион. Корреляционные зависимости.** Статистически значимые связи выделены жирным шрифтом. Отличия от указанных характеристик у пациенток с жалобами на скудные кровянистые выделения выделены синим цветом.

| <b>n=17;<br/>r &gt; 0,479<br/>критерий<br/>значимости</b> | Длитель-<br>ность<br>развития<br>ПЯ | Длитель-<br>ность<br>развития<br>эмбриона | Длитель-<br>ность<br>персистен-<br>ции ПЯ | Длитель-<br>ность<br>персистен-<br>ции<br>эмбриона | СВД<br>мм   | КТР<br>мм   | Длина<br>матки | $\beta$ -ХГЧ<br>мМЕ/<br>мл. |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------|-----------------------------|
| Срок<br>беременности                                      | <b>0,80</b>                         | <b>0,55</b>                               | 0,25                                      | <b>0,70</b>                                        | <b>0,79</b> | <b>0,54</b> | <b>0,68</b>    | <b>0,77</b>                 |
| Длительность<br>развития ПЯ                               |                                     | <b>0,72</b>                               | -0,38                                     | 0,33                                               | <b>1,00</b> | <b>0,77</b> | <b>0,67</b>    | <b>0,62</b>                 |
| Длительность<br>развития<br>эмбриона                      |                                     |                                           | -0,32                                     | -0,21                                              | <b>0,72</b> | <b>0,97</b> | 0,37           | 0,43                        |
| Длительность<br>персистенции<br>ПЯ                        |                                     |                                           |                                           | <b>0,56</b>                                        | -0,39       | -0,41       | -0,07          | 0,02                        |
| Длительность<br>персистенции<br>эмбриона                  |                                     |                                           |                                           |                                                    | 0,31        | -0,19       | 0,45           | 0,41                        |
| СВД ПЯ мм                                                 |                                     |                                           |                                           |                                                    |             | <b>0,76</b> | <b>0,64</b>    | <b>0,65</b>                 |
| КТР мм                                                    |                                     |                                           |                                           |                                                    |             |             | 0,46           | 0,42                        |
| Длина матки                                               |                                     |                                           |                                           |                                                    |             |             |                | 0,39                        |

Вместе с тем, у пациенток без кровянистых выделений продолжительность развития ПЯ, его размеры, как и продолжительность беременности, имели положительную корреляцию со средним уровнем  $\beta$  - ХГЧ, что отражено в таблице 24.

Как видно из таблицы 23 и 24, у пациенток с кровянистыми выделениями, средний уровень  $\beta$  - ХГЧ был ниже в 3 раза, чем у не имевших выделений, хотя средние величины СВД у них были сопоставимы. Кроме того, у пациенток без жалоб на кровянистые выделения наблюдается выраженная положительная корреляция между продолжительностью развития беременности (до диагностики НБ) и уровнем  $\beta$  - ХГЧ. Вместе с тем статистически значимые корреляционные связи остальными исследуемыми показателями у пациенток при НБ по типу гибели эмбриона отсутствовали. Высокий уровень  $\beta$  - ХГЧ при НБ по типу ГЭ у пациенток без жалоб на скудные кровянистые выделения корреляционно связан с продолжительностью развития ПЯ и его размерами является характерной для них особенностью в отличие от пациенток с жалобами.

У пациенток с кровянистыми выделениями преимущественно больших размеров СВД ПЯ (Рисунок 28Б), средний уровень  $\beta$  - ХГЧ значительно ниже (Таблица 23), а корреляционная связь показателей развития плодного яйца с уровнем  $\beta$  - ХГЧ у них отсутствует. Обращает на себя внимание, то обстоятельство, что у пациенток с кровянистыми выделениями при НБ по типу ГЭ продолжительность развития эмбриона и его размеры корреляционно отражаются в увеличении размера матки (Таблица 23).

Как видно на рисунке 29А, Б максимальная доля пациенток с персистенцией эмбриона после остановки развития **около 4 недель**, в то время, как с персистенцией плодного яйца в полости матки после остановки около **двух недель** развития при НБ по типу гибели эмбриона. (Рисунок 29А).

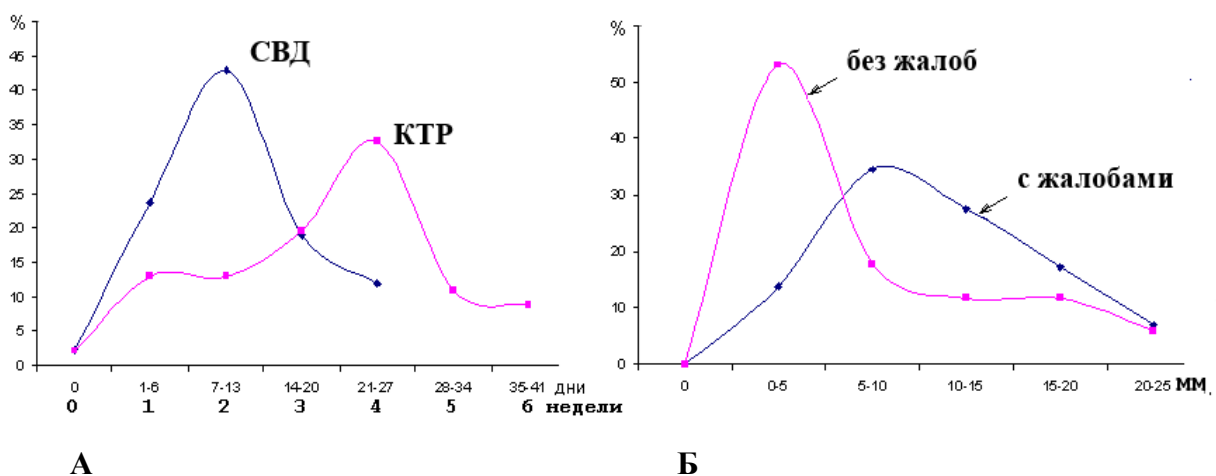


Рисунок 29. Доли пациенток, размеры КТР при НБ по типу ГЭ

**А** - Доли пациенток (по оси ординат) по продолжительности персистенции (ось абсцисс) в полости матки ПЯ и эмбриона после остановки их развития у пациенток с НБ по типу ГЭ.

**Б** - Процентное распределение размеров эмбриона (КТР) у пациенток с кровянистыми выделениями и при отсутствии их при НБ по типу ГЭ.

Все эти обстоятельства на наш взгляд свидетельствуют о разобщенности факторов влияний на процесс развития хориального мешка (трофобласта) и морфогенеза эмбриона.

У пациенток с НБ наблюдается недоразвитие хориона и нарушен ангиогенез, что приводит к низким уровням  $\beta$ -ХГЧ и малым его проникновением в кровь матери. Кроме того, напрашивается вывод о том, что при НБ по типу гибели эмбриона у пациенток с наличием признаков прерывания беременности не происходит поступление  $\beta$  - ХГЧ в кровь беременной, и он определяется в крови в меньшем количестве по сравнению с пациентками без жалоб. Вместе с тем, судя по размерам СВД в этих группах, развитие трофобласта происходит сопоставимо, что отражено в таблице 25.

Как было ранее изложено, часть пациенток с НБ по типу гибели эмбриона по данным анамнеза принимала прогестерон (дюфастон 20 - 60 мг) с целью пролонгации беременности. Представляло интерес выяснить, на каких из регистрируемых нами показателей отражается прием указанных гормонов и в какой мере. При этом проводили сравнительный анализ между пациентками, не принимавшими прогестерон и принимавшими этот препарат в назначенной дозе.

Результат изучения корреляционной связи отражающих степень синхронности изменений показателей в том и другом случаях обобщены в таблице 25 и таблице 26.

Корреляционные зависимости, как известно, говорят о том, в какой мере изменения сопоставляемых показателей происходят синхронно.

Таблица 25.

## Пациентки, не принимавшие прогестерон (n=31 человек)

 $\beta$  - ХГЧ:  $12\,773 \pm 9\,892$  мМЕ/мл.

**ПЯ + Эмбрион. Корреляционные зависимости.** Статистически значимые связи выделены жирным шрифтом. Отличия от указанных характеристик у пациенток, принимавших прогестерон, обозначены зеленым цветом.

| <b>n=31;<br/>r &gt; 0,355<br/>критерий<br/>значимости</b> | Длитель-<br>ность<br>развития<br>ПЯ | Длитель-<br>ность<br>развития<br>эмбриона | Длитель-<br>ность<br>персистен-<br>ции ПЯ | Длитель-<br>ность<br>персистен-<br>ции<br>эмбриона | СВД мм      | КТР<br>мм   | Длина<br>матки | $\beta$ -ХГЧ<br>мМЕ<br>/мл. |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------|-----------------------------|
| Срок<br>беременности                                      | <b>0,78</b>                         | <b>0,53</b>                               | <b>0,49</b>                               | <b>0,76</b>                                        | <b>0,80</b> | <b>0,53</b> | <b>0,67</b>    | -0,28                       |
| Длительность<br>развития ПЯ                               |                                     | <b>0,63</b>                               | -0,16                                     | <b>0,43</b>                                        | <b>0,97</b> | <b>0,58</b> | <b>0,57</b>    | -0,11                       |
| Длительность<br>развития<br>эмбриона                      |                                     |                                           | -0,04                                     | -0,14                                              | <b>0,66</b> | <b>0,91</b> | <b>0,43</b>    | -0,31                       |
| Длительность<br>персистенции<br>ПЯ                        |                                     |                                           |                                           | <b>0,60</b>                                        | -0,09       | 0,00        | 0,19           | -0,27                       |
| Длительность<br>персистенции<br>эмбриона                  |                                     |                                           |                                           |                                                    | <b>0,43</b> | -0,08       | <b>0,39</b>    | -0,07                       |
| СВД ПЯ мм                                                 |                                     |                                           |                                           |                                                    |             | <b>0,65</b> | <b>0,61</b>    | -0,09                       |
| КТР мм                                                    |                                     |                                           |                                           |                                                    |             |             | <b>0,52</b>    | -0,21                       |
| Длина матки                                               |                                     |                                           |                                           |                                                    |             |             |                | -0,23                       |

Вместе с тем, следует учитывать, что процессы, в которых участвуют какие-либо показатели могут находиться в сильной связи между собой, однако, «реализовываться» через маркеры со скрытой временной задержкой. Поэтому, выясняя корреляционную связь между исследуемыми показателями, мы вынуждены давать оценку их с учетом сказанного. То есть, устанавливая статистически значимые корреляционные связи, будем относить их к степени синхронности изменений. Более слабые, но близкие к статистически значимым по коэффициентам корреляции связям, мы будем также принимать во внимание при анализе данных.



Таблица 26.

## Пациентки, принимавшие прогестерон (n= 15 человек)

**β- ХГЧ: 20 219 ± 22 682 мМЕ/мл. ПЯ + Эмбрион. Корреляционные зависимости.**

Статистически значимые связи выделены жирным шрифтом. Отличия от указанных характеристик у пациенток, не принимавших прогестерон, обозначены синим цветом.

| <b>n=15;<br/>r &gt; 0,509<br/>критерий<br/>значимости</b> | Длитель-<br>ность<br>развития<br>ПЯ | Длитель-<br>ность<br>развития<br>эмбриона | Длитель-<br>ность<br>персистен-<br>ции ПЯ | Длитель-<br>ность<br>персистенции<br>эмбриона | СВД<br>мм   | КТР<br>мм   | Длина<br>матки | β -ХГЧ<br>мМЕ<br>/мл. |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-------------|----------------|-----------------------|
| Срок<br>беременности                                      | <b>0,86</b>                         | <b>0,72</b>                               | 0,29                                      | <b>0,81</b>                                   | <b>0,87</b> | <b>0,78</b> | <b>0,86</b>    | 0,47                  |
| Длительность<br>развития ПЯ                               |                                     | <b>0,67</b>                               | -0,24                                     | <b>0,65</b>                                   | <b>0,99</b> | <b>0,75</b> | <b>0,83</b>    | <b>0,51</b>           |
| Длительность<br>развития<br>эмбриона                      |                                     |                                           | 0,11                                      | 0,19                                          | <b>0,70</b> | <b>0,98</b> | <b>0,66</b>    | 0,27                  |
| Длительность<br>нахождения<br>ПЯ                          |                                     |                                           |                                           | 0,32                                          | -0,18       | 0,08        | 0,08           | -0,12                 |
| Длительность<br>нахождения<br>эмбриона                    |                                     |                                           |                                           |                                               | <b>0,66</b> | 0,29        | <b>0,66</b>    | 0,49                  |
| СВД ПЯ мм                                                 |                                     |                                           |                                           |                                               |             | <b>0,76</b> | <b>0,84</b>    | <b>0,54</b>           |
| КТР мм                                                    |                                     |                                           |                                           |                                               |             |             | <b>0,68</b>    | 0,26                  |
| Длина матки                                               |                                     |                                           |                                           |                                               |             |             |                | 0,38                  |

В таблице 25 и 26 можно видеть разительные различия в корреляционных связях изучаемых показателей у пациенток, принимавших и не принимавших прогестерон.

Так у пациенток, **не принимавших прогестерон**, срок беременности имеет статистически значимую корреляцию с длительностью развития ПЯ и эмбриона, и с их персистенцией в полости матки после остановки их развития, и с их размерами (СВД и КТР). В целом корреляционные связи у не принимавших и принимавших гормоны были сходными, хотя более выраженными по величинам коэффициентов корреляции были у принимавших гормоны пациенток.

Отличия состояли в том, что у принимавших гормоны пациенток для сохранения беременности была достоверно значимой связь длительности развития ПЯ и его размера СВД с уровнем β - ХГЧ.

Вместе с тем статистически значимой корреляционной связи между характеристиками развития ПЯ и эмбриона (КТР) с уровнем β - ХГЧ у пациенток не принимавших гормоны установлено не было. Не установлена связь между размером матки и нахождением ПЯ в полости матки после остановки его развития. Вместе с тем обращает на себя внимание тот

факт, что длительность нахождения эмбриона (по КТР) имеет положительную, приблизительно равную по величине корреляционную связь с размерами ПЯ и матки.

Как видно из таблицы 27 у пациенток, не имевших жалоб, средний уровень  $\beta$ -ХГЧ был в 3 раза выше, чем у пациенток с кровяными выделениями, хотя средние величины СВД у них были сопоставимы.

Таблица 27.

**Усредненные величины показателей ПЯ по СВД при НБ по типу гибели эмбриона**

| Наличие/отсутствие симптомов НБ  | $\beta$ -ХГЧ (мМЕ/мл) | Размеры СВД (мм) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| Наличие кровянистых выделений    | $8\,661 \pm 7\,701$   | $30 \pm 11$      |
| Отсутствие кровянистых выделений | $26\,348 \pm 18\,289$ | $28 \pm 13$      |

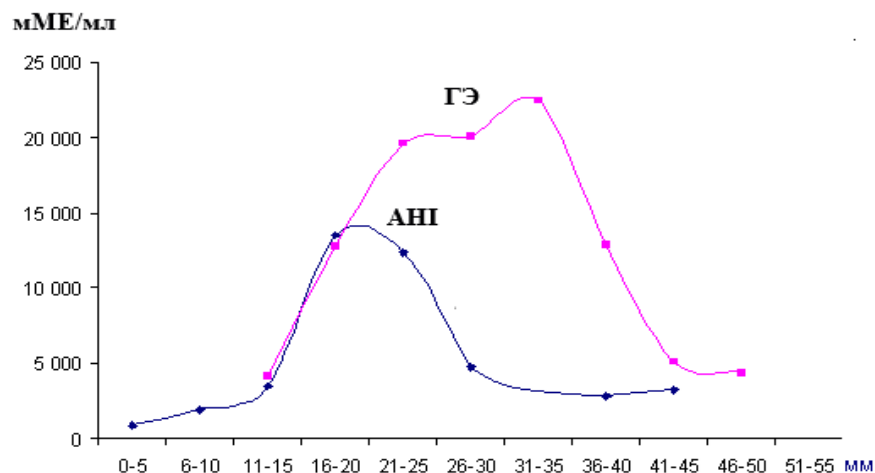
У пациенток, не имевших жалоб при анэмбрионии, средний уровень  $\beta$ -ХГЧ был в 2,3 раза выше, чем у пациенток с кровяными выделениями, при этом средние величины СВД у них также различались в 2 раза, что отражено в таблице 28.

Таблица 28.

**Усредненные величины показателей ПЯ и уровня  $\beta$ -ХГЧ при анэмбрионии.**

| Показатели                       | $\beta$ -ХГЧ (мМЕ/мл) | Размеры СВД (мм) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| Наличие кровянистых выделений    | $3\,762 \pm 6\,380$   | $6 \pm 2$        |
| Отсутствие кровянистых выделений | $8\,788 \pm 7\,834$   | $18 \pm 8$       |

На рисунке 30 приведены средние данные размеров ПЯ с соответствующими для них уровнями  $\beta$ -ХГЧ при НБ по типам АНІ и ГЭ.



**Рисунок 30. Средние значения уровня  $\beta$ -ХГЧ и соответствующие им размеры СВД плодного яйца у пациенток при НБ по типу АНІ и по типу ГЭ**

Таким образом, что срок госпитализации в стационар при НБ по типу ГЭ был позже, в отличие от АНП типа, и преобладал в промежутке от 8 до 10 недели беременности. У основной доли (96%) пациенток срок развития эмбриона составил от 3-4 до 6-7 недель от зачатия (от 21 до 47 дней).

При НБ по типу гибели эмбриона у большинства пациенток, персистенция эмбриона после замирания составила около 4 недель, в то время как персистенция плодного яйца в полости матки после остановки развития составила около двух недель.

В среднем – персистенция эмбриона составила  $2,5 \pm 1,4$  недели, персистенция плодного яйца в полости матки -  $1,3 \pm 1,1$  недель.

Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ у пациенток с НБ по типу ГЭ для срока развития плодного яйца 6-7 недель был наибольшим. При длительности развития ПЯ от 8 до 9 недель уровень  $\beta$  - ХГЧ оказался достаточно низким, несмотря на большие величины СВД ПЯ. У пациенток, не имевших жалоб на кровянистые выделения, средний уровень  $\beta$  - ХГЧ был заметно выше, чем у пациенток с кровянистыми выделениями, хотя средние величины СВД у них были сопоставимы. Кроме того, у пациенток без кровяных выделений наблюдали выраженную положительную корреляцию между продолжительностью беременности (до установки диагноза) и уровнем  $\beta$  - ХГЧ. У пациенток с НБ по типу ГЭ, принимавших гормоны для сохранения беременности была достоверно значимой связь длительности развития ПЯ и его размера СВД с уровнем  $\beta$  - ХГЧ. Вместе с тем, статистически значимой корреляционной связи между характеристиками развития ПЯ и эмбриона (КТР) с уровнем  $\beta$  - ХГЧ у пациенток, не принимавших гормоны, установлено не было.

### **ГЛАВА 3.4 ГРУППЫ КРОВИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ**

Ввиду необходимости улучшения репродуктивного здоровья женщин в последние годы большое внимание уделяется совершенствованию диагностики и поиск путей наиболее эффективного лечения заболеваний в прегравидарный период. Поэтому, на наш взгляд, крайне необходим персонализированный подход в вопросах изучения неразвивающейся беременности, с целью выбора путей дальнейшего лечения, реабилитации и восстановлению репродуктивной способности женщин.

Нерешенные научные медицинские проблемы НБ требуют, на наш взгляд, изучать и учитывать группы крови как фактор риска НБ.

Учет группы и резус-фактора крови у женщин с НБ в проводимых нами исследованиях является, по нашему мнению, достаточно важным, поскольку, как известно, кровь является важнейшим фактором иммунитета, участвует в гуморальной регуляции процессов, в осуществлении креаторных связей. Характер развития НБ может найти разное отражение у женщин, имеющих разные группы и резус-фактор крови.

В медицинской научной литературе мы не нашли обстоятельного изучения связи группы и резус-фактора крови с патологией беременности, заканчивающейся НБ - анэмбрионией (I-го и II-го типа), либо гибелью эмбриона. Однако, обнаружена связь хромосомной патологии эмбриона, при НБ, с группой крови. У лиц с А(II) группой крови было зарегистрировано максимальное количество патологических эмбрионов (Мелешкина О.И., 2011).

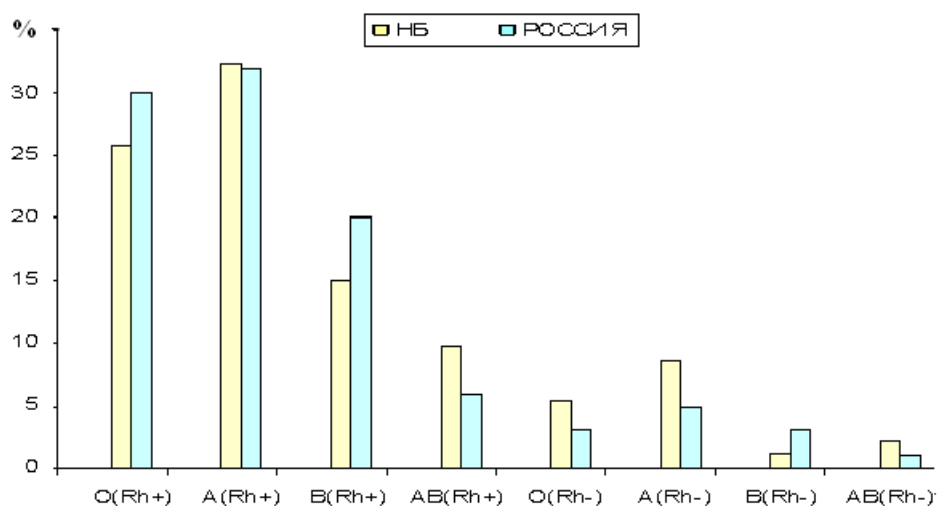
Относительный риск возникновения хромосомной аномалии эмбриона- у женщин с А(II) группой крови составил 1,23. У обладательниц В(III) группы было выявлено максимальное число эмбрионов с нормальным кариотипом. Относительный риск для данной категории лиц- составил 0,8. Наиболее часто встречающаяся аутосомная трисомия преобладает у женщин В(III) группой крови, триплоидия чаще встречается у женщин с АВ(1У) группой крови (Мелешкина О.И., 2011).

Выяснение связи различных групп крови и резус – фактора с риском возникновения НБ, их учет позволило бы использовать эту дополнительную информацию для более целенаправленного ведения беременности, и понизить уровень возможных репродуктивных потерь. Как отмечено в литературе, одной из этиологических причин дефекта развития беременности на ранних сроках являются иммунологические нарушения (Радзинский В.Е., 2005). Можно полагать, что развитие НБ связано с наличием иммунологической несовместимостью крови эмбриона и матери по эритроцитарным антигенам, что возможно с самого начала гестации (Белобородова Е.В., 2006; Стрижаков А.Н., 2009).

Дифференцировка D-антигена у эмбриона начинается с 5-6 недели внутриутробного развития, групповые антигены находятся на наружной поверхности мембраны эритроцитов и также обнаруживаются уже на 5-6 неделе беременности (Шейбак Л.Н., 2015). Антигены А и В содержатся не только на эритроцитах, но и во всех тканях плода, околоплодных водах, амниотической оболочке плаценты и имеют к себе естественные антитела. Механизм повреждающего действия иммунными антителами эритроцитов выражается: в прямом воздействии на мембраны, что ведет к снижению их активности, повышению проницаемости для лактатдегидрогеназы, нарушению обмена веществ с последующим гемолизом эритроцитов.

Иммунологический механизм гемолиза эритроцитов активирует систему гемостаза, протеаз, комплемента (С3, С5), изменяет весь спектр цитокинов, что может оказывать влияние на патогенез НБ. Задачей было выявление факторов риска развития неразвивающейся беременности по группе крови и резус - фактору. При этом, прежде всего, уделяли внимания двум, наиболее частым типам неразвивающейся беременности – анэмбрионии I типа и по типу гибели эмбриона.

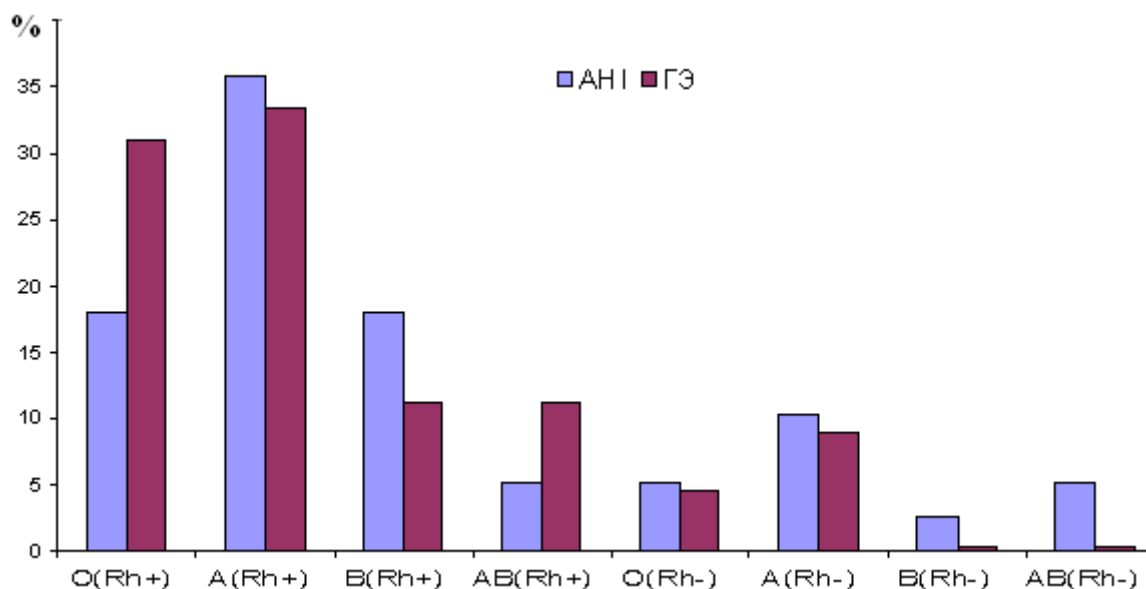
На рисунке 31 приведены результаты изучения доли поступивших пациенток в зависимости от группы крови и резус – фактора при неразвивающейся беременности в целом, и в сопоставлении с распределением этой зависимости для населения РФ.



**Рисунок 31. Доля пациенток с НБ с различными группами крови в сопоставлении с встречаемостью групп крови у населения РФ**

Из рисунка 31 видно, что у женщин O (Rh+) и B(Rh+) групп и B(Rh-) вероятность (риск) возникновения неразвивающейся беременности ниже, чем у женщин AB(Rh+) группы и O(Rh-), A(Rh-) и AB(Rh-). Женщины со A(Rh+) не имеют заметного риска неразвивающейся беременности.

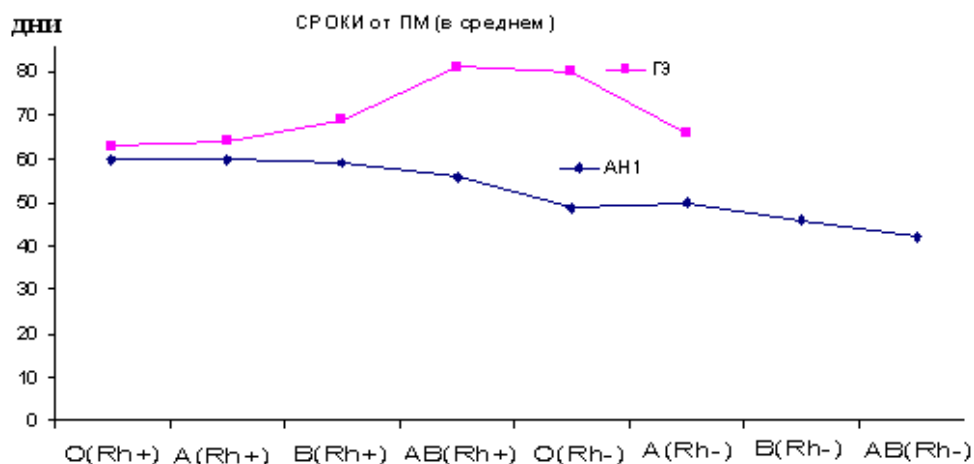
Другой закономерностью является наличие встречаемости разного типа НБ у женщин в зависимости от группы крови и резус фактора (Рисунок 32).



**Рисунок 32. Доли пациенток по группам крови при НБ по типу АНИ и по типу ГЭ**

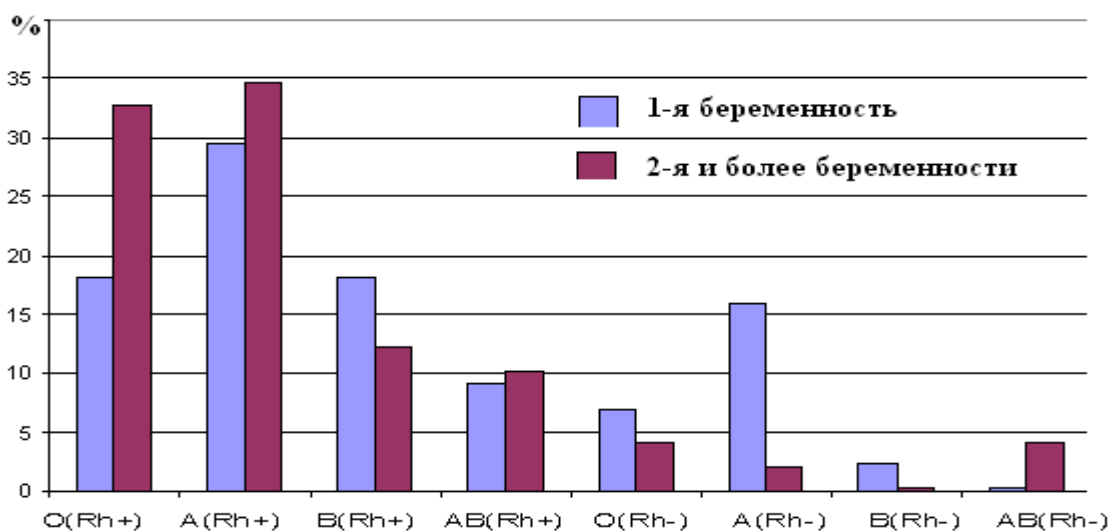
Из Рисунка 32 видно, что НБ по типу ГЭ чаще встречается у женщин с O(Rh+) и AB(Rh+) группой крови. У женщин B(Rh+) группы крови, а также у женщин всех групп крови с отрицательным резус - фактором, оказалось, чаще имеет место НБ по типу АНИ. У женщин с группой крови B(III) развитие НБ малого срока, согласно данным литературы, возрастают в 1,5 раз (Кармышев А.О., 2017).

Далее, методом сравнения принятых в УЗИ размеров эмбриона и плодного яйца (СВД) для нормы и при наблюдаемой патологии в разные сроки гестации нами были выявлены закономерности по срокам развития плодного яйца и эмбриона и задержки их в полости матки после остановки их развития при разных типах НБ (разделы 3.5, 3.6). Что касается сроков установления диагноза при неразвивающейся беременности, то эти сроки находились в пределах от 5 до 11 недель от 1-го дня последней менструации. Корреляционный анализ, проведенный в зависимости от типа НБ, выявил наличие значимой скрытой связи между этими сроками и группой крови пациенток ( $r = - 0,39$  при АНИ и  $r = + 0,30$  при ГЭ). Это обстоятельство графически представлено на рисунке 33 - графика зависимости средних сроков обращения пациенток, отсчитываемых от LMP, в зависимости от группы крови.



**Рисунок 33. Графическая характеристика средних сроков поступления пациенток в стационар, в зависимости от групп крови при неразвивающейся беременности по типу АН I и по типу ГЭ**

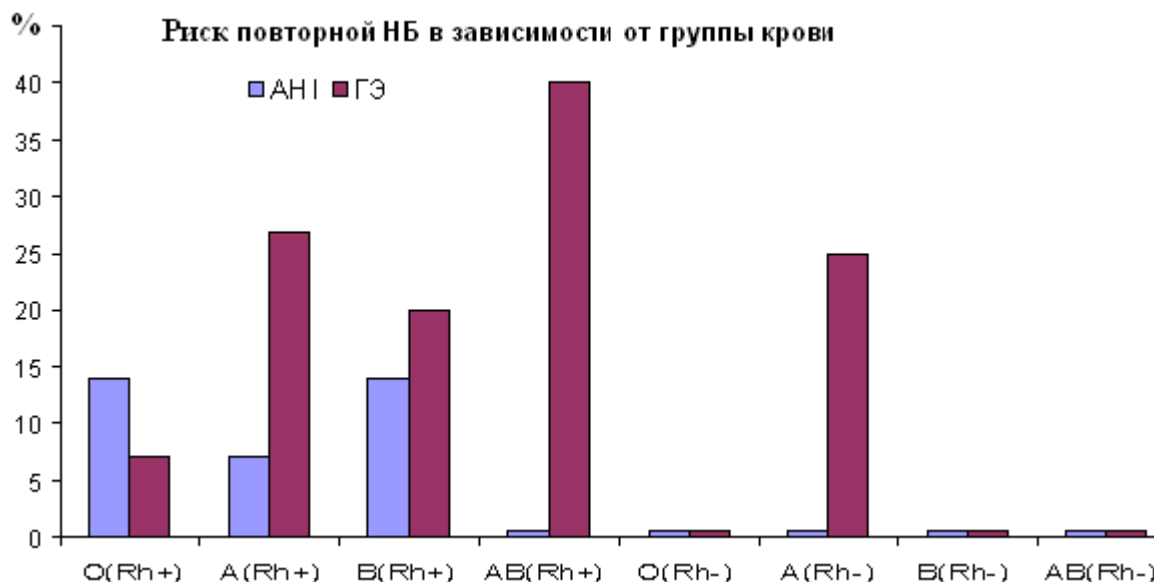
На рисунке 34 представлены доли пациенток с НБ в зависимости от группы крови у первобеременных и у повторнобеременных.



**Рисунок 34. Доли первобеременных пациенток и повторнобеременных в зависимости от групп крови при неразвивающейся беременности**

Видно, что риск неразвивающейся беременности значительно выше у первобеременных с O(Rh-), A(Rh-), B (Rh-) группой крови и у первобеременных женщин с B (Rh+) группой крови.

Была поставлена также задача по исследованию риска повторной неразвивающейся беременности в зависимости от систем групп крови, при этом выяснить, в какой мере эта зависимость связана с типом неразвивающейся беременности, что отражено на рисунке 35.

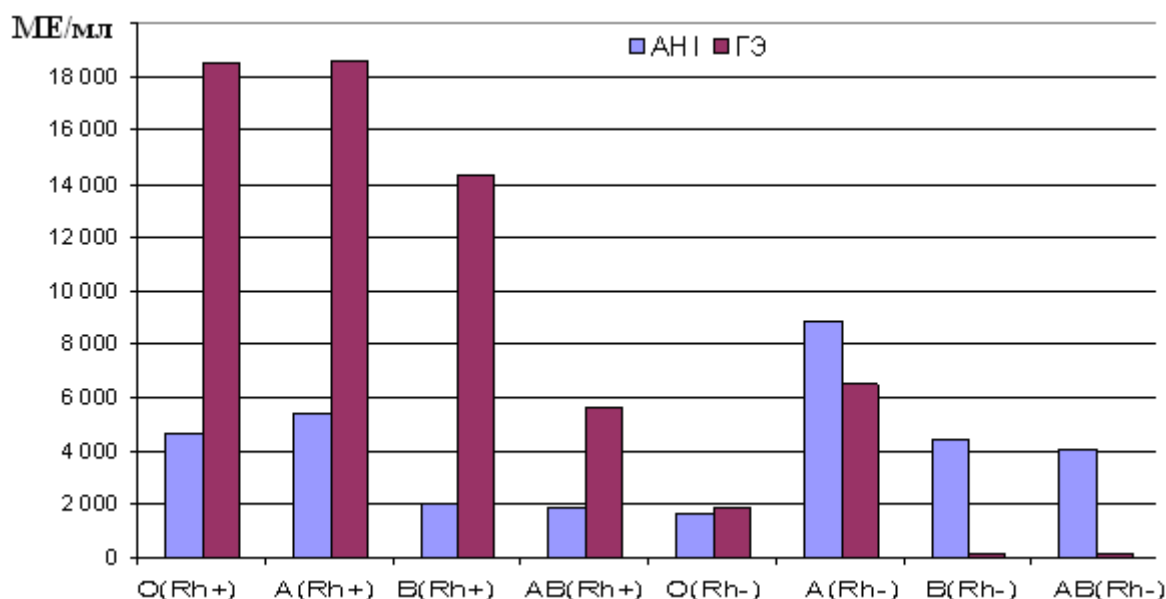


**Рисунок 35. Доли пациенток с повторной неразвивающейся беременностью по типу анэмбрионии и по типу гибели эмбриона в зависимости от системы групп крови**

Из представленных гистограмм на рисунке 35 видно, что только у женщин с O(Rh +) группой крови чаще наблюдается неразвивающаяся беременность по типу АНІ. При всех остальных системах групп крови имела место неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона. Следует отметить, что как следует из гистограмм у женщин с отрицательным резус-фактором крови, за исключением женщин со A(Rh-) группой крови, повторные неразвивающиеся беременности нами не наблюдались. Показано, что средний уровень  $\beta$ -ХГЧ крови при неразвивающейся беременности также различается в зависимости как от систем групп крови, так и от типа неразвивающейся беременности.

Установленные факты представлены на рисунке 36





**Рисунок 36. Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ у пациенток при НБ по типу АН I и по типу ГЭ в зависимости от системы групп крови.**

Таким образом, у женщин АВ (Rh+) группой крови и O(Rh-), A(Rh-) и АВ (Rh-) риск развития неразвивающегося беременности выше, чем при других группах крови. Женщины со A(Rh+) группой крови не имеют заметного риска неразвивающейся беременности.

НБ по типу ГЭ чаще встречается у женщин с O(Rh+) и АВ(Rh+) группой крови. У женщин В(Rh+) группы крови, а также у женщин всех групп крови с отрицательным резус -фактором, оказалось, чаще имеет место НБ по типу анэмбрионии I.

Только у женщин с O(Rh+) группой крови чаще имеет место повторная неразвивающаяся беременность по типу анэмбрионии I. При всех остальных системах групп крови чаще имела место повторная неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона. Следует отметить, что у женщин с отрицательным резус-фактором крови, за исключением женщин со A(Rh-) группой крови, повторные неразвивающиеся беременности нами не наблюдались.

Риск неразвивающейся беременности значительно выше у первобеременных с O(Rh-), A(Rh-), В (Rh-) группой крови и у первобеременных женщин с В (Rh+) группой крови.

Полученные данные, на наш взгляд, представляют определенный научный интерес и свидетельствуют о скрытой связи изучаемых нами факторов с патологическими механизмами и причинами различного типа неразвивающейся беременности на ранних её сроках.

Все эти данные свидетельствуют о сложных взаимосвязях систем, регулирующих процесс гестации с включенными в него системами групп крови, а выяснение конкретных механизмов проявления этих систем является задачами будущего.

### 3.5 РАЗРАБОТКА НОВОГО МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕТОДА МАНУАЛЬНОЙ ВАКУУМ-АСПИРАЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ВИДЕОГИСТЕРОСКОПИИ

Несмотря на простой и недорогой способ, использование МВА в большинстве больниц ограничено из-за незнания клиницистов с его использованием (Tasnim N, 2011). Хотя МВА применяется во всем мире уже на протяжении более 30 лет и является безопасным и эффективным методом, его редко используют, из-за того, что время работы при прерывании беременности при таком способе более продолжительно, чем при использовании электрической вакуум-аспирации (Мальцева Л.И., 2007). В основном это обусловлено необходимостью повторного опорожнения МВА шприца из-за его ограниченной емкости 60 мл.

Что касается безопасности и возможности возникновения осложнений при сопоставлении двух методов лечения, по убеждению многих специалистов МВА является более безопасным по сравнению с остальными методами, например, электрической вакуум-аспирации (ЭВА). Это обусловлено гибкой, мягкой и легкой для обработки канюлей, используемой в процессе МВА, по сравнению с металлической жесткой канюлей, используемой при ЭВА.

Результаты, полученные при оценке эффективности лечения неразвивающейся беременности в ранние сроки по данным ультразвукового исследования наших групп пациенток, представлены в таблице 29.

**Таблица 29.**

**Сравнительные результаты ультразвукового исследования на 1 – 2 сутки после удаления  
плодного яйца из полости матки**

| Типы НБ                                        | НБ по типу АН<br>(n=54) | НБ по типу ГЭ<br>(n=46) | НБ по типу АН<br>(n=16) | НБ по типу ГЭ<br>(n=14) |
|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Показатели                                     | МВА (n=100)             |                         | ЭВА (n=30)              |                         |
| Расширение<br>полости<br>матки.<br>Гематометра | 2 (2%)                  | -                       | -                       | 3 (21,4 %)              |
| Остатки<br>хориальной<br>ткани                 | 2 (2 %)                 | 1 (1%)                  | 2 (12,5 %)              | -                       |
| М-эхо в среднем,<br>мм                         | 6,6                     | 6,2                     | 7,3                     | 8,4                     |

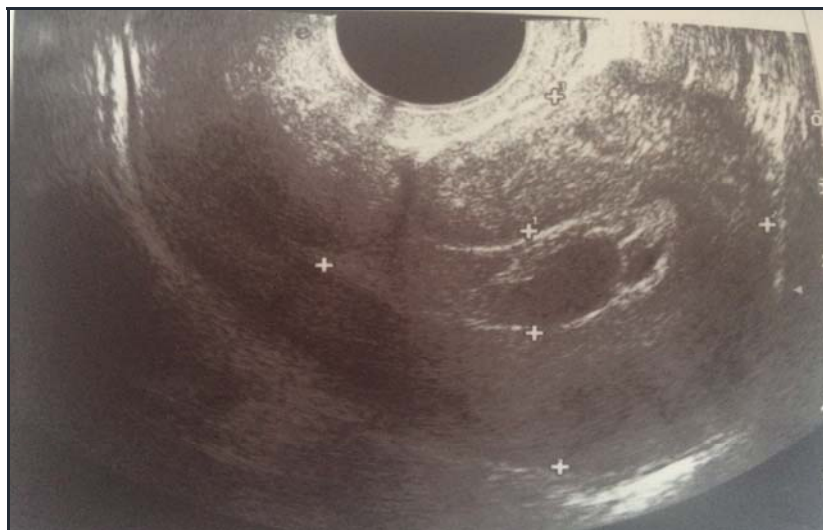
По данным литературы частота осложнений при использовании МВА незначительна (0,7% -2% наблюдений), что согласуется с нашими результатами (при АН- 2% наблюдений гематометра, при ГЭ в 1% наблюдали остатки хориальной ткани).

Показатель среднего М-эха после МВА на 1 сутки был меньше, чем после ЭВА, и в среднем составлял не более 7 мм, что представлено на рисунке 37.



**Рисунок 37. Незначительное расширение М-эха на 1-2 день после МВА**

В 95% осложнений после МВА не наблюдали, тогда, как при ЭВА число осложнений составило 16,7%, что в 3,3 раза больше, чем при МВА (5%). Клинико-анамнестический анализ показал, что осложнения при проведении МВА преимущественно при НБ по типу АНП возникли у тех женщин, у которых в анамнезе были роды, осложненные ручным обследованием послеродовой матки. Срок гестации при НБ в момент поступления в стационар и постановки диагноза у них был более 8 недель, длительность нахождения замершего плодного яйца в полости матки была **более 3 недель**. Наиболее частое осложнение – гематометра, представлена на рисунке 38.



**Рисунок 38. Расширение М-эха более 15 мм, гематометра**

Женщинам с установленным диагнозом гематометра (n=2) была проведена повторная вакуум-аспирация. При контрольном УЗИ малого таза на 12-14 сутки после лечения

в исследуемых группах средние показатели М-эха составили  $7,16 \pm 3,21$  мм и  $6,75 \pm 2,75$  мм соответственно (Таблица 30).

Таблица 30.

**Ультразвуковые характеристики эндометрия на 12-14 день  
после вакуум-аспирации**

| <b>Характеристики эндометрия</b>                                   | <b>МВА ( n=100)</b> | <b>ЭВА (n=30)</b> |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Размеры М-эхо в среднем (мм)                                       | 7,16±3,21           | 6,75±2,75         |
| Эндометрий однородной эхоструктуры гипоехогенный                   | 36,3 %              | 33,5%             |
| Эндометрий однородной трехслойной эхоструктуры                     | 19,4 %              | 16,5%             |
| Эндометрий с анэхогенным содержимым                                | 5,5%                | 0%                |
| Эндометрий неоднородной эхоструктуры с гиперэхогенными включениями | 38,8%               | 50%               |

Таким образом, в исследуемых группах на 12-14 день после лечения мы не наблюдали статистически значимые различия в размере М-эха эндометрия. Однако, встречаемость неоднородного по структуре эндометрия с гиперэхогенными включениями, что характерно для ультразвуковых признаков эндометрита, была выше после проведения ЭВА (50%). Нами отмечено, что средний срок госпитализации при использовании МВА приблизительно на 10% меньше, чем при использовании ЭВА, хотя разница не является строго статистически достоверной.

После проведения МВА под контролем гистероскопии при УЗИ на 12-14 день после процедуры у 36,3% эндометрий по структуре был однородным гипоехогенным, у 19,4 % - однородным трехслойным, что представлено на Рисунке 39.

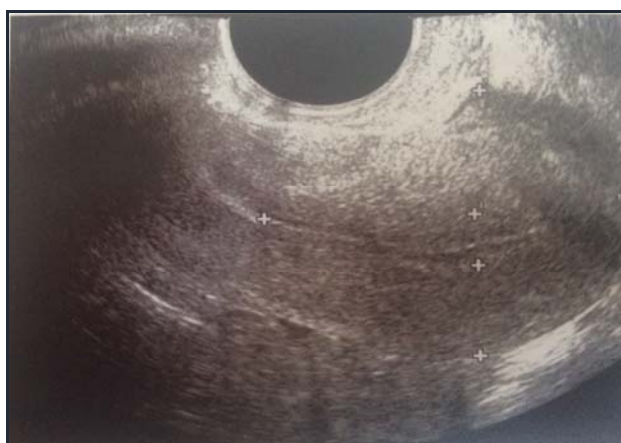
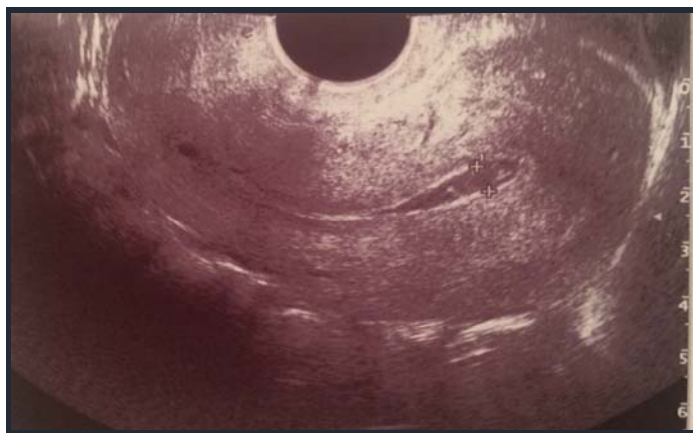


Рисунок 39. Трехслойное М-эхо на 14 день после МВА

Незначительное расширение полости матки и наличие анэхогенного содержимого в полости матки наблюдали у 5,5% (Рисунок 40).



**Рисунок 40. Незначительное расширение М-эха на 14 день после МВА**

Эндометрий неоднородной эхоструктуры после МВА у 38,8%. После ЭВА в 33,5% наблюдениях эндометрий был однородный гиперэхогенный, у 16,5 % - однородный трехслойный, в 50% - неоднородной эхоструктуры.

Разработанные нами критерии использования МВА под контролем гистероскопии в зависимости от типа НБ в сроке до 12 недель, размеров плодного яйца до 45 мм, размеров КТР до 34 мм представлены в таблице 31.

**Таблица 31.**

**Критерии использования МВА под контролем гистероскопии**

| <b>Тип НБ</b>                                                                                        | <b>Размеры плодного яйца по СВД</b> | <b>Использование шприца-аспиратора Irap MVA Plus</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| АН I типа (возможно в амбулаторных условиях при длительности персистенции плодного яйца до 2 недель) | СВД до 25 мм                        | Номера насадок 6-7                                   |
| АН I типа                                                                                            | СВД до 45 мм                        | Номера насадок 8-9 под контролем гистероскопии       |
| АН II типа                                                                                           | СВД до 45 мм                        | Номера насадок 8-9-10 под контролем гистероскопии    |
| ГЭ (возможно в амбулаторных условиях при длительности персистенции плодного яйца до 2 недель)        | СВД до 25 мм                        | Номера насадок 6-7                                   |
| ГЭ                                                                                                   | СВД до 45 мм                        | Номера насадок 8-9-10 под контролем гистероскопии    |

При УЗИ диагностики НБ по типу АНИ, АНИI типа и ГЭ с размерами СВД более 25 мм при наличии кровянистых выделений показано проведение МВА под контролем гистероскопии с последующей реабилитационной терапией в условиях стационара.

### **ГЛАВА 3.6 КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ**

Изучение морфологической картины хориальной ткани и гравидарного эндометрия после перенесенной НБ, несомненно, позволяет врачу выбрать адекватную тактику лечения и прегравидарной подготовки для успешного завершения последующей беременности (Кузьмина Т.Е.,2015; Манухин И.Б.,2015; Траль Т.Г.,2014; Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е.,2019). В литературе отсутствуют данные об исследовании морфологических изменений гравидарного эндометрия и хориальной ткани при трех разных типах НБ на ранних сроках гестации до 12 недель.

Не уточнены механизмы действия комплексного персонализированного лечения, с учетом наличия или отсутствия кровяных выделений при госпитализации – как признаков прерывания беременности, а также на фоне приема пациентками гестагенов для пролонгации беременности (Тирская Ю.И.,2006).

Чрезвычайно актуальной является разработка лечебно-реабилитационных алгоритмов, комплексное воздействие которых направлено на устранение этиологических и патогенетических факторов НБ (Манухин И.Б.,2015; Кузьмина, Т.Е.,2015; Kagramanova J.A.,2016).

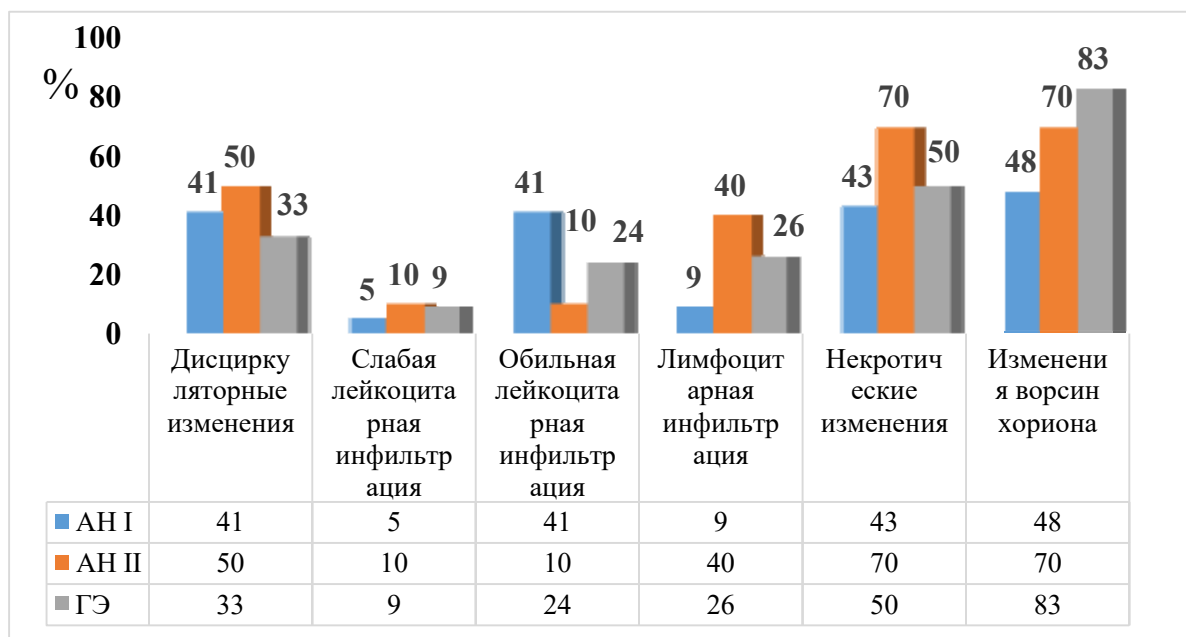
Одним из интересующих нас вопросов было выявление морфологических различий характера и степени выраженности воспалительных изменений в гравидарном эндометрии и хориальной ткани в зависимости от типов НБ. Слабое развитие ворсин хориона при НБ представлено на рисунке 41 (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е.,2019).



**Рисунок 41. Слабое развитие ворсин хориона при НБ**

Нами была поставлена задача, определить морфологические нарушения по характеру, степени воспалительного ответа в эндометрии при НБ разных типов, при наличии признаков прерывания беременности. На втором этапе после удаления плодного яйца при НБ проводили лечебные мероприятия, направленные на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Для этой цели нами были предложены различные варианты гормональной, противовоспалительной (стероидные, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и др.), метаболической (антиагреганты, антигипоксанта, иммуномодуляторы, фибринолитики и др.) терапии и физиотерапевтического воздействия в зависимости от степени выраженности процесса хронического эндометрита (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

Анализ полученных данных морфологического исследования показал, что при НБ в целом наибольшую частоту составили воспалительные нарушения в гравидарном эндометрии (57%), на втором месте некротические изменения (49%) и дисциркуляторные признаки (38%), что подтвердило нарушение беременности. Однако, степень выраженности и характер морфологических признаков при каждом типе НБ был различен. Признаки воспалительных процессов в гравидарном эндометрии - обильную лейкоцитарную инфильтрацию вплоть до развития децидуального эндометрита наблюдали в 30% наблюдений, в 20% зарегистрировали лимфо-лейкоцитарную инфильтрацию. Слабая лейкоцитарная инфильтрация была диагностирована только в 7% из всех наблюдений. Морфологические характеристики гравидарного эндометрия и хориальной ткани при трех типах НБ представлены на рисунке 43 (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).



**Рисунок 42. Морфологические характеристики гравидарного эндометрия и хориальной ткани при разных типах НБ**

На рисунке 42 видно, что из всех 44 (100%) пациенток с анэмбрионией I типа в гравидарном эндометрии был выявлен отек и очаговые кровоизлияния у 41%, очаги некроза у 43%, обильная лейкоцитарная инфильтрация у 41%, слабая - у 5% и лимфоидноклеточная инфильтрация лишь у 9% (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

При анэмбрионии II типа наблюдали отек и очаговые кровоизлияния в 50% наблюдениях, очаги некроза в 70%, слабую и обильную лейкоцитарную инфильтрацию в 10% и лимфоидноклеточную инфильтрацию в 40% наблюдений.

При ГЭ в эндометрии были выявлены отек и очаговые кровоизлияния в 33% наблюдений. Очаги некроза имели место в 50% наблюдений, слабая и обильная лейкоцитарная инфильтрация в 9% и в 24% наблюдений соответственно, что характеризовало децидуальный эндометрит, а лимфоидноклеточная инфильтрация была отмечена в 26% из всех наблюдений, что являлось особенностью характера воспалительного инфильтрата при ГЭ (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

Нами проведен анализ морфологических характеристик по трем типам НБ в зависимости от наличия или отсутствия кровяных выделений при госпитализации. Так же обращали особое внимание на частоту, степень выраженности и характер воспалительных изменений (Рисунок 43).

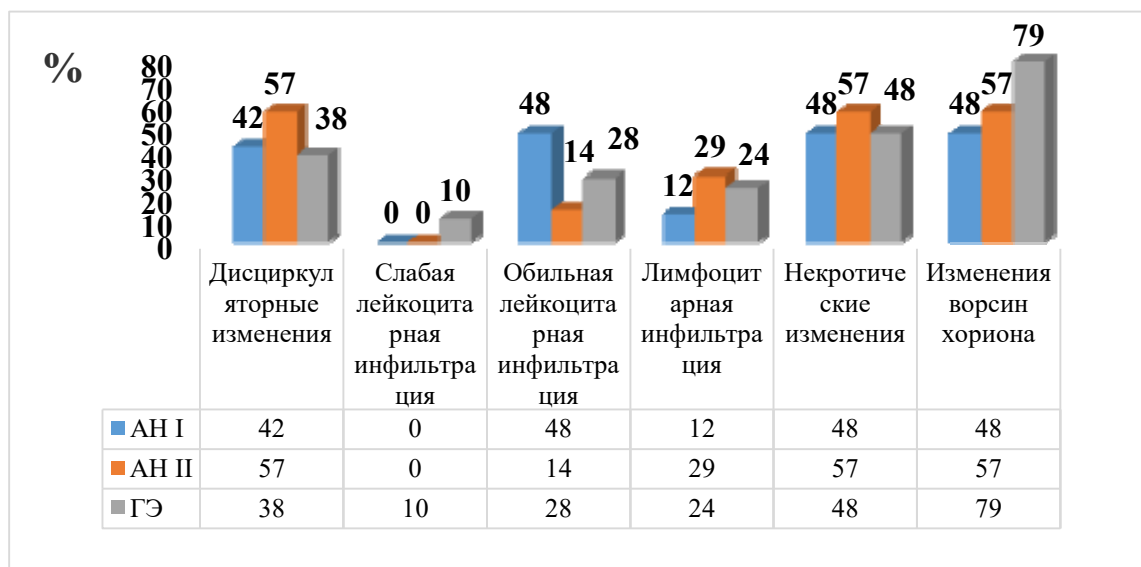




**Рисунок 43. Морфологические характеристики gravidарного эндометрия и хориальной ткани у пациенток с НБ при отсутствии кровянистых выделений**

При АН I у 11(25%) пациенток с отсутствием скудных кровяных выделений из половых путей, в эндометрии наблюдали отек и очаговые кровоизлияния в 36% наблюдений, небольшие очаги некроза в 27%, слабую и обильную лейкоцитарную инфильтрацию в 18%, а также полное отсутствие лимфоидноклеточной инфильтрации (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

В то время как у женщин с кровянистыми выделениями при АН I в эндометрии выявили умеренную и резко выраженную инфильтрацию полиморфноядерными лейкоцитами вплоть до формирования очагов гнойного расплавления в 48% наблюдений, очаговую лимфоидноклеточную инфильтрацию только в 12% наблюдений, при которых имели место обострения вирусной инфекции в раннем сроке беременности. Возможно, это обосновывает прерывание беременности на фоне активации вирусной инфекции, что подтверждается наличием лимфоидноклеточной инфильтрации, что видно на рисунке 44.



**Рисунок 44. Морфологические характеристики gravidарного эндометрия и хориальной ткани у пациенток при разных типах НБ с признаками прерывания (кровянистые выделения)**

При отсутствии кровянистых выделений у пациенток с АНII в эндометрии наблюдали очаговые кровоизлияния у 33%, фибриноидный некроз и лимфоидноклеточную инфильтрацию у 67%, слабую лейкоцитарную инфильтрацию у 33% (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

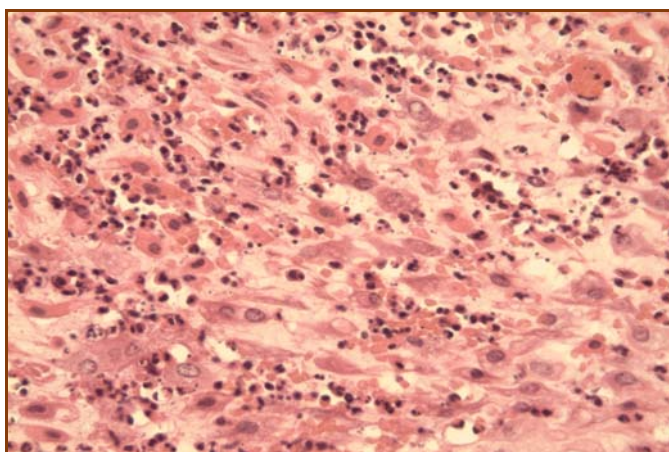
В то время как у 7 женщин с АНII при наличии кровянистых выделений выявляли дисциркуляторные нарушения у 57% женщин, резко выраженную инфильтрацию полиморфноядерными лейкоцитами у 14%, а очаговую лимфоидноклеточную инфильтрацию у 29%; очаги некроза - у 57%.

Особенностью характера воспалительного инфильтрата было наличие клеток лимфоидного ряда у 29% при отсутствии кровянистых выделений из половых путей женщин с ГЭ и у 24% при их наличии. Отсутствие или наличие кровянистых выделений, как следствие прерывания беременности не является критерием оценки морфологических изменений в данном наблюдении при ГЭ, а условие - т.е. активация вирусной инфекции, приводящая к гибели эмбриона, обосновывает связь причины и следствия в патогенезе неразвивающейся беременности (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

При наличии кровянистых выделений у пациенток с анэмбрионией I типа умеренная и резко выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами вплоть до формирования очагов гнойного расплавления наблюдалась в 1,7 раза чаще, чем у пациенток с ГЭ. При обследовании, выявили, что 7 женщин с АНI, на фоне кровянистых выделений принимали амбулаторно прогестерон для пролонгации беременности. Длительно

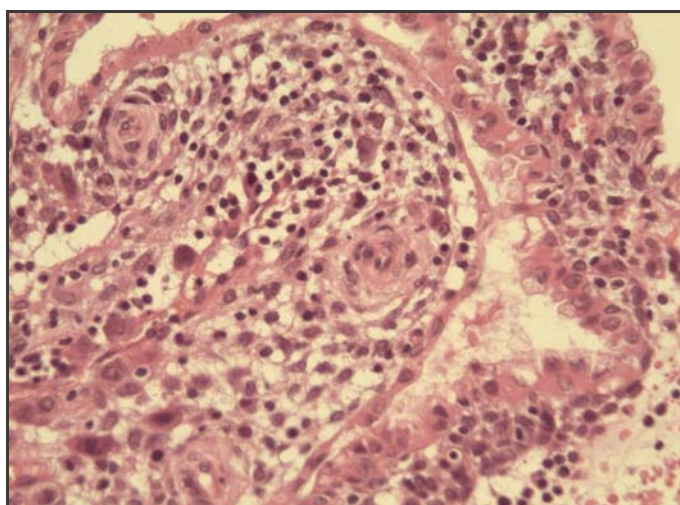
персистирующее, в среднем 3 недели, в полости матки замершее плодное яйцо способствовало развитию очагов гнойного расплавления в эндометрии (Рисунок 46).

Таким образом, при АНІ у пациенток с наличием кровянистых выделений, как признаков прерывания беременности, воспалительные изменения в эндометрии были выражены в большей степени, чем при их отсутствии, что вполне логично отвечает требованиям для развития воспаления (Рисунок 45) (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).



**Рисунок 45. Инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами при НБ по типу АНІ**

При АНІІ и при ГЭ была выявлена лимфоцитарная инфильтрация, как при наличии, так и при отсутствии скудных кровянистых выделений. При этом у пациенток с ГЭ и АН ІІ установлен особый характер воспалительного инфильтрата – преобладание клеток лимфоидного ряда (Рисунок 46).



**Рисунок 46. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация при НБ по тину ГЭ**

Наличие лимфоцитарной инфильтрации, наблюдаемой чаще у пациенток с ГЭ, сопровождалось течением беременности на фоне вялотекущего воспалительного процесса в эндометрии вирусной этиологии. Кроме того, лимфоцитарная инфильтрация может быть обусловлена вторичным обострением хронической вирусной инфекции в ответ на некроз чужеродной ткани эмбриона и, как следствие, активацией иммунной системы (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

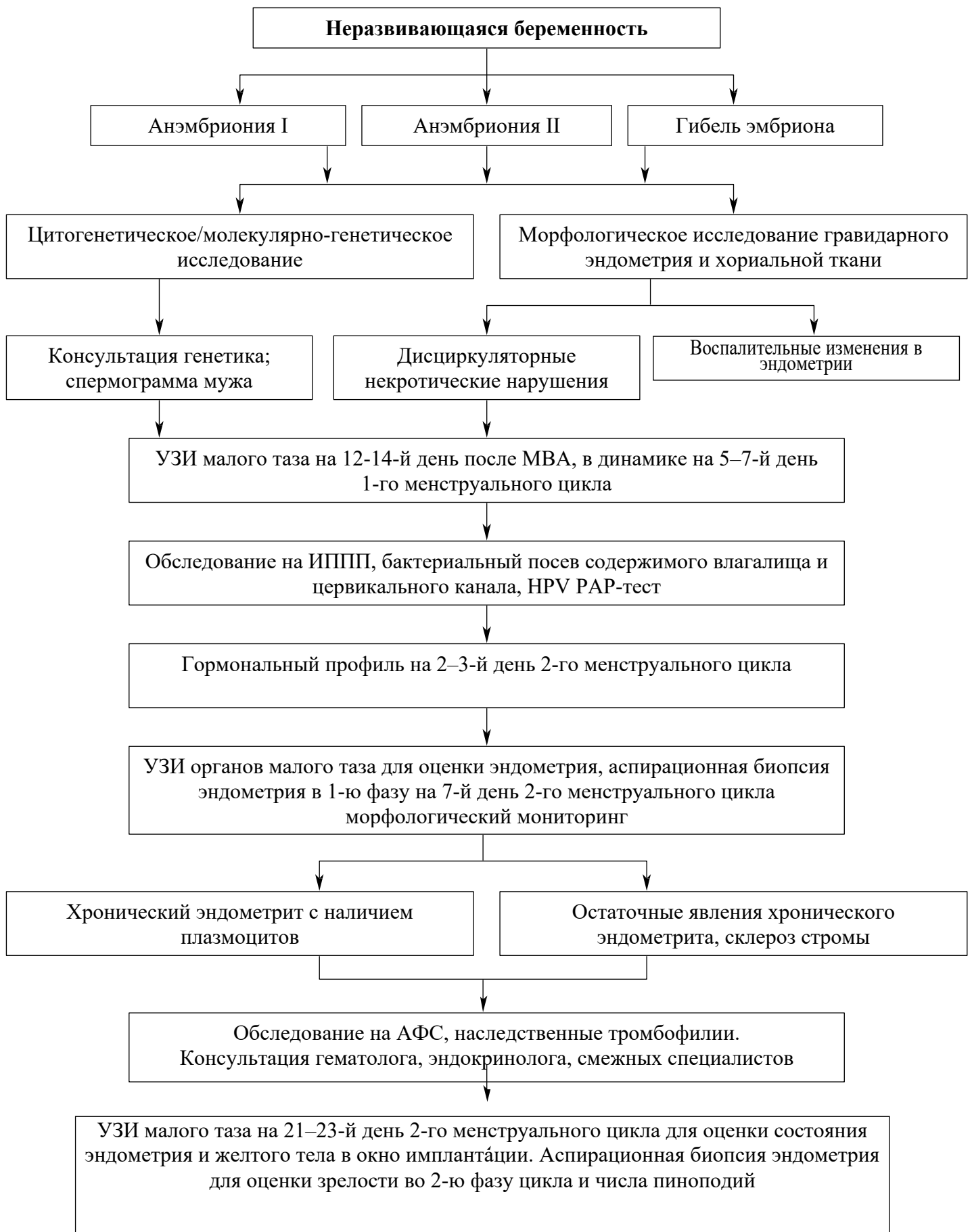
В целом наиболее выраженные морфологические признаки осложненного воспалительного процесса в эндометрии (обильная лейкоцитарная инфильтрация, участки гнойного расплавления ткани), чаще встречались у женщин, имеющих кровянистые выделения, что логически характерно для активации иммунной реакции на гибель плодного яйца.

### **3.7. ОПТИМИЗАЦИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, РЕАБИЛИТАЦИИ И ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Обоснование алгоритма комплексной диагностики пациенток с НБ. В связи с необходимостью уточнения современных методов диагностики при НБ, нами был разработан алгоритм комплексного обследования пациенток для выявления возможных факторов риска НБ и обоснования персонализированного подхода к дальнейшей реабилитации и прегравидарной подготовки в течение 6 менструальных циклов. Алгоритм комплексной диагностики представлен на рисунке 47 (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

- УЗИ органов малого таза на 8-9 неделе после завершения периода эмбрионального развития, с целью своевременной постановки диагноза НБ.
- Цитогенетическое или молекулярно-генетическое исследование хориальной ткани для выявления возможных численных и структурных хромосомных аномалий, как причин НБ.
- Морфологическое исследование гравидарного эндометрия и хориальной ткани для обоснования комплексной персонализированной терапии каждого типа НБ, выявленного по УЗИ, при наличии или отсутствии кровяных выделений.
- Динамическое УЗИ органов малого таза на 14 день после мануальной аспирации и на 5-7 день 1-го менструального цикла после НБ.
- Обследование на ИППП с помощью ПЦР-диагностики, включая ВПЧ типирование, бактериальный посев выделений слизистой влагалища и цервикального канала для последующей специфической терапии.
- Гормональный профиль на 2-3 день 2 менструального цикла, для гормональной коррекции, по показаниям.
- Обследование на АФС, наследственные тромбофилии, спермограмму мужа, консультации гематолога, эндокринолога, смежных специалистов для проведения коррекции выявленных факторов риска НБ.
- УЗИ органов малого таза на 21-23 день 2-ого менструального цикла для оценки состояния эндометрия и желтого тела в «окно имплантации». Биопсия эндометрия для оценки зрелости эндометрия и числа пиноподий во II фазу цикла.

Рис. 47 Алгоритм комплексной диагностики

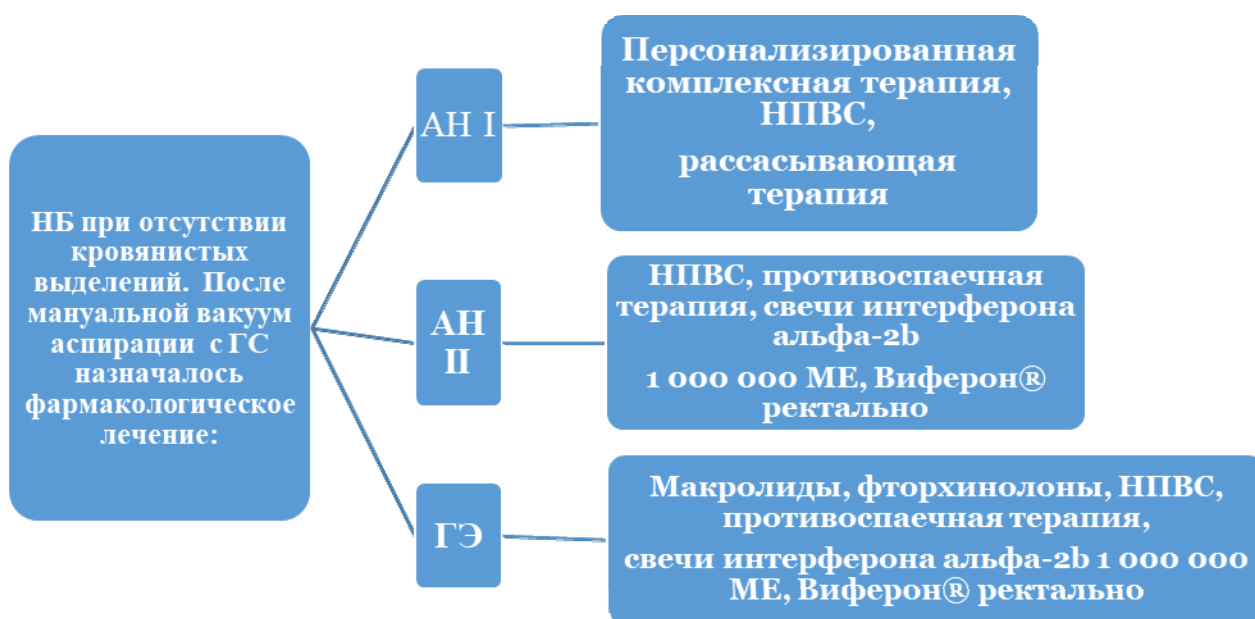


Таким образом, алгоритм комплексной диагностики в течение 2-3 менструальных циклов способствует раннему выявлению возможных причин и своевременному лечению НБ (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

Нами сформирован алгоритм лечения и прегравидарной подготовки после перенесенной НБ в зависимости от ультразвуковых типов, наличия и отсутствия кровяных выделений из половых путей при госпитализации, изучения данных акушерско-гинекологического анамнеза и результатов морфологического исследования гравидарного эндометрия и хориальной ткани (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

**Данные алгоритмы представлены на рисунках 48 и 49.**

- При отсутствии кровяных выделений как признаков отторжения замершей беременности при анэмбрионии, антибактериальную терапию назначали по показаниям.
- Однако при наличии кровяных выделений, длительной персистенции замершего плодного яйца, а также морфологически установленном диагнозе эндометрита, назначали антибактериальную терапию фторхинолонами и макролидами.



**Рисунок 48. Алгоритм персонализированного патогенетического лечения пациенток при различных типах НБ при отсутствии кровяных выделений (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).**



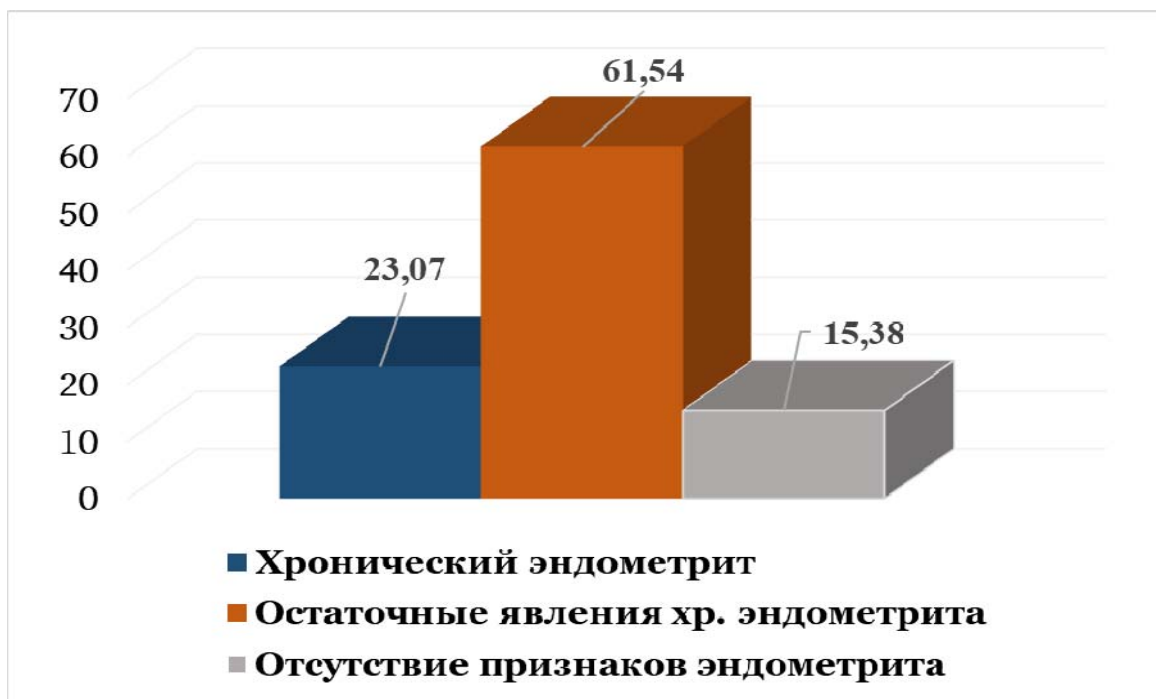
**Рисунок 49. Алгоритм фармакотерапии пациенток с НБ при наличии кровянистых выделений (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).**

В качестве прегравидарной подготовки, при незаинтересованности в беременности в ближайшие 6-12 месяцев назначали КОК, в зависимости от результатов гормонального скрининга на 2-3 день 2 менструального цикла, при планировании беременности по показаниям рекомендовали препараты прогестерона во 2 фазу (с 16 по 25 день) на 3,4,5 менструальный цикл с фолиевой кислотой 400 мкг с контролем УЗИ.

После проведенного нами комплексного малоинвазивного лечебно-диагностического метода, включающего мануальную вакуум-аспирацию шприцом Iras с пластиковой насадкой, (заменяющей металлическую кюретку), под контролем видеогистероскопии с индивидуальным подбором антибактериальных, противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, нами проведен анализ эффективности лечения с помощью аспирационной биопсии эндометрия на 7-8 день и 21-23 день 2 менструального цикла.

Анализ состояния эндометрия на 7 день 2 менструального цикла по результатам эффективности комплексного лечения у 13 женщин представлен на рисунке 50.





**Рисунок 50. Морфологический мониторинг состояния эндометрия для оценки эффективности комплексного первичного лечения (n=13)**

Критериями морфологической диагностики ХЭ явились наличие в строме эндометрия плазматических клеток; очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы эндометрия; очаговый слабый склероз стромы; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. В случае выявления всех морфологических признаков из вышеуказанного перечня ставили диагноз «хронический эндометрит» (Таблова В.К., Корнеева И.Е., 2016). При наличии у пациентки хотя бы одного из вышеперечисленных морфологических признаков, но без плазматических клеток, использовали термин - слабо выраженный хронический эндометрит или «остаточные явления ХЭ» (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).

Отсутствие хронического эндометрита было выявлено только у 15,38%, остаточные явления хронического эндометрита у 61,54%, однако признаки хронического эндометрита сохранялись у 23,07 % пациенток.

Данные о толщине эндометрия на 7-8 день 2 менструального цикла при УЗИ диагностике представлены в таблице 32.

**Таблица 32.**

**Толщина эндометрия при УЗИ на 7-8 день 2 менструального цикла (n=13)**

|                               | Пациентки после МВА | Пациентки после ЭВА |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| Толщина эндометрия, мм<br>M±m | 7,91±1,92           | 6,0±0               |

Толщина эндометрия в двух группах не различалась и составила в среднем  $7,91 \pm 1,91$  мм и  $6,0 \pm 1,92$  мм в 1 и 2 группах соответственно.

Результаты первичного лечения, а именно наличие признаков хронического эндометрита или его остаточных явлений в 23,07% и в 61,54% наблюдений соответственно, свидетельствуют о необходимости проведения реабилитации. Однократное эмпирическое антибактериальное лечение без дополнительного комплексного обследования дает недостаточного эффекта.

По результатам второго мониторинга на 21-23 день 2 менструального цикла у 10 пациенток нами была установлена гиперэхогенная однородная структура эндометрия при УЗИ. Размер М-эха превышал 10 мм, что соответствовало II фазе менструального цикла у 60% женщин. Менее 10 мм эндометрий был у 40%, гиперэхогенной структуры. Данные о толщине эндометрия в день предполагаемого «окна имплантации» представлены в таблице 33.

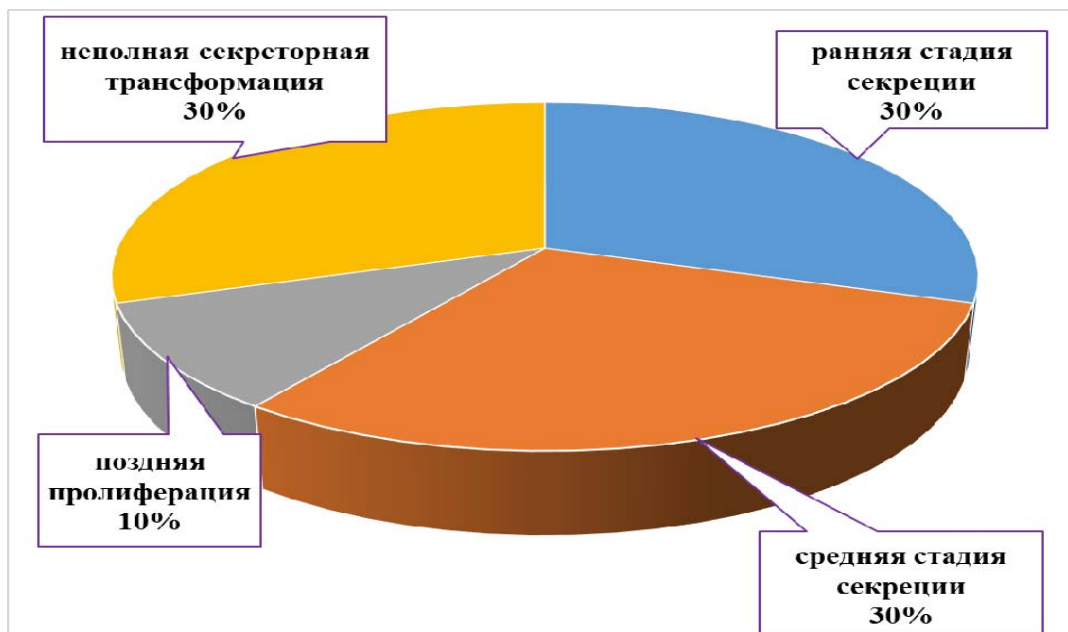
**Таблица 33.**

**Толщина эндометрия при УЗИ на 21-23 день 2 менструального цикла (n=10)**

| Толщина эндометрия, мм<br>M±m | Пациентки после МВА | Пациентки после ЭВА |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|
|                               | 11,42±1,93          | 8,7±1,84            |

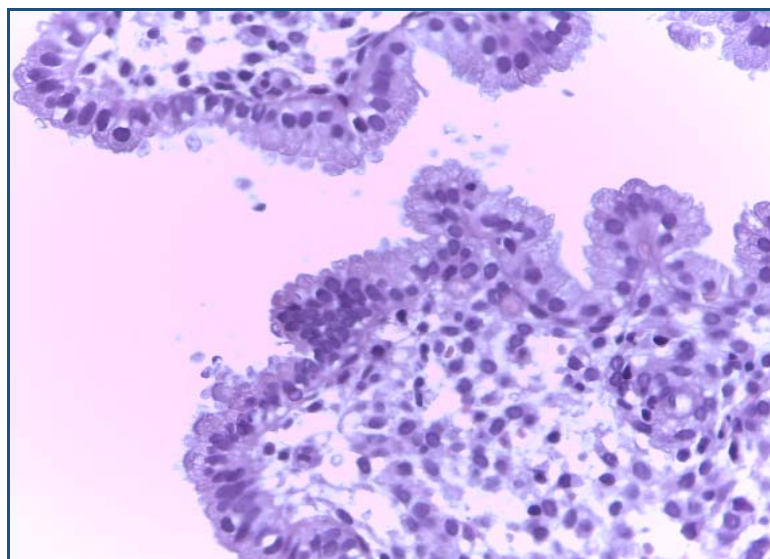
Толщина эндометрия в двух группах различалась и составила в среднем  $11,42 \pm 1,93$  мм и  $8,7 \pm 1,84$  мм в 1 и во 2 группах соответственно, разница была статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

При морфологическом исследовании было установлено, что эндометрий соответствовал поздней стадии пролиферации - у 10% женщин, ранней фазе секреции - у 30%; неполноценная секреторная трансформация - у 30%; средняя стадии секреции - у 30%. (Рисунок 51).



**Рисунок 51. Результат морфологического исследования  
в период «окна имплантации» 2 менструального цикла**

При гистологическом исследовании образцов покровного эпителия эндометрия, полученных от женщин, составивших группу исследования, выявлено, что в среднем отмечается неравномерное слабое развитие пиноподий поверхностного эпителия. Количество пиноподий умеренно снижено – встречается от 20% до 50% клеток поверхностного эпителия, что отражено на рисунке 52 (Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).



**Рисунок 52. Слабое развитие пиноподий в «окно имплантации»  
поверхностного эпителия эндометрия у пациентки после НБ  
(Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., 2019).**

Далее нами проведена качественная оценка рецептивности эндометрия у пациенток после перенесенной НБ и проведенного первичного лечения с использованием бальной шкалы. Использовали полуколичественную систему Allred Scoring Guidline оценки процента окрашенных клеток (PS) и интенсивности окраски ядер клеток (IS), которые затем суммировали:  $TS (total\ score) = PS + IS$  (Добролюбова Д.А., 2015; Козырева Е.В., 2016).

Процент окрашенных клеток в эпителии и строме эндометрия оценивали в баллах. Проводили оценку доли окрашенных клеток в эпителии желез и в строме эндометрия.

(Рисунок 53):

0 баллов — 0% клеток,

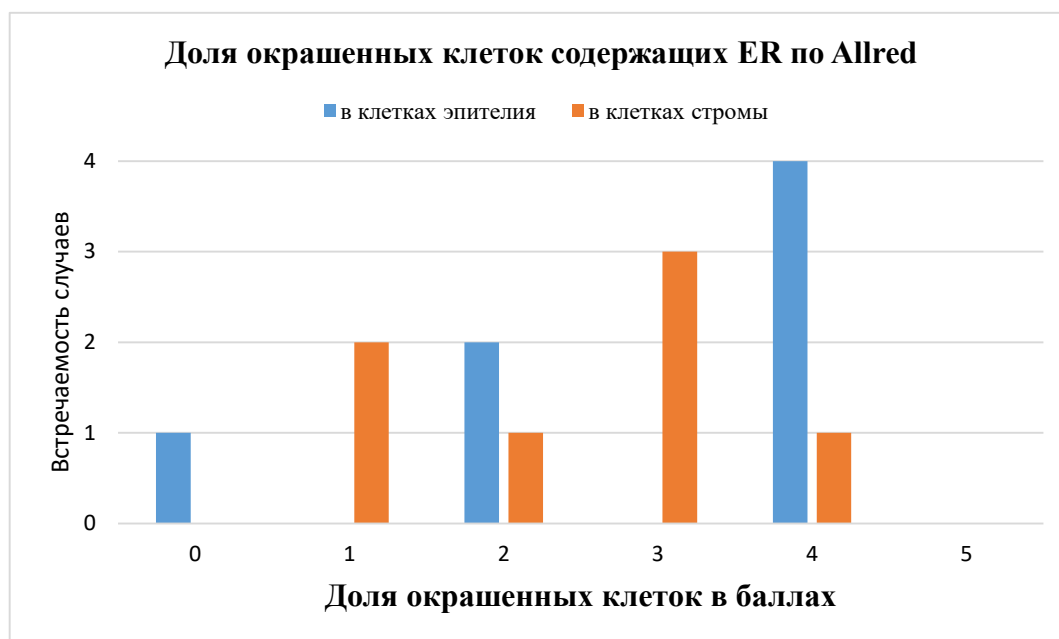
1 балл - от 0,1 до 1% клеток,

2 балла — от 2 до 10% клеток,

3 балла — от 11 до 33% клеток,

4 балла — от 34 до 66% клеток,

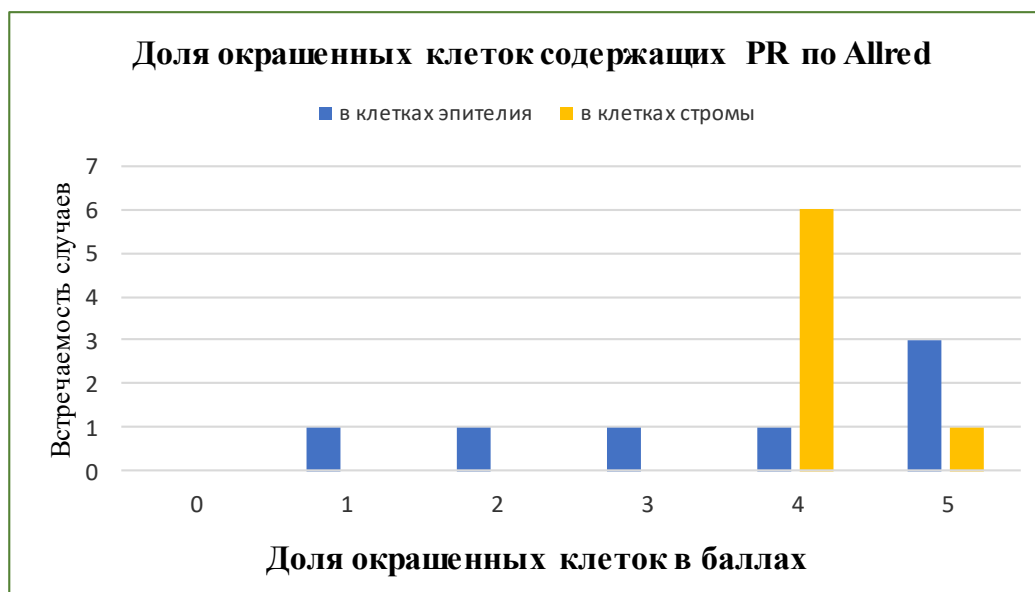
5 баллов — от 67 до 100% клеток.



**Рисунок 53. Доля клеток с окрашенными ядрами к рецепторам эстрогенов (ER) в эпителии и строме**

В среднем отмечено более высокая доля клеток с окрашенными ядрами к рецепторам эстрогенов в эпителии желез, чем в строме эндометрия.

Доля окрашенных клеток, содержащих рецепторы к прогестерону(PR), представлена на рисунке 54.



**Рисунок 54. Доля клеток с окрашенными ядрами к рецепторам прогестерона (PR) в эпителии и строме**

Из рисунка 54 видно, что доля клеток в эпителии желез эндометрия с окрашенными ядрами к рецепторам прогестерона достигает 5 баллов, что соответствует 66-100% окрашенных клеток. В строме эндометрия доля клеток с рецепторами к PR достигла 4 баллов (34-66%).

Далее проводили оценку интенсивности окрашивания ядер клеток, что свидетельствует о количестве ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону (Таблица 34).

**Таблица 34.**

**Интенсивность окрашивания ядер клеток в эпителии и строме эндометрия**

| Рецепторы к эстрогенам (ER) /прогестерону (PR) | Интенсивность окрашивания ядер клеток в эпителии желез в баллах | Интенсивность окрашивания ядер клеток в строме в баллах |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ER                                             | 1,42 – слабая интенсивность                                     | 1 - слабая интенсивность                                |
| PR                                             | 2 - умеренная интенсивность                                     | 2,43 – умеренная интенсивность                          |

В среднем слабая интенсивность окрашивания ядер клеток с рецепторами к эстрогенам, как в эпителии, так и в строме эндометрия, отмечена у всех обследуемых женщин. Интенсивность окрашивания ядер клеток с рецепторами к прогестерону, как в строме, так и в эпителии желез эндометрия была умеренной.

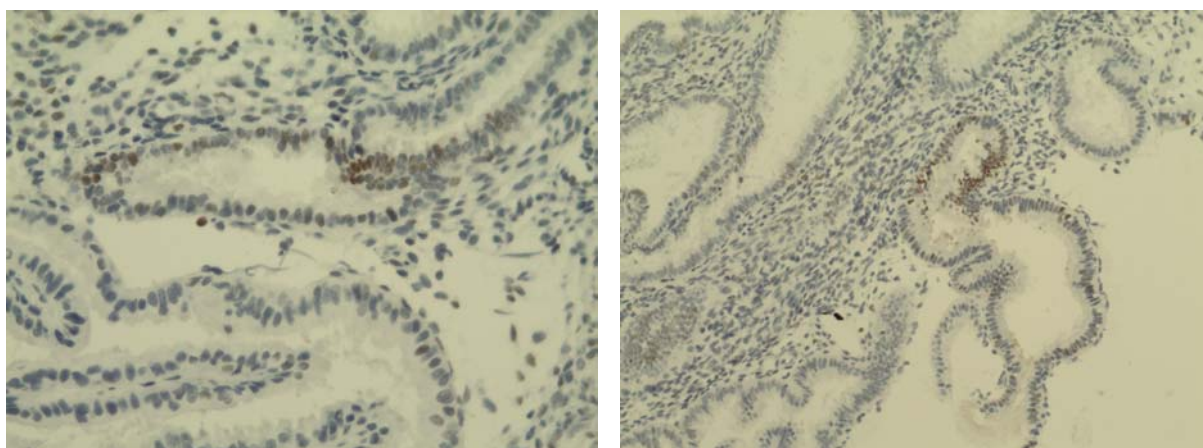
Далее проводили общую оценку рецептивности в баллах по Allred Score в период «окна имплантации», что представлено в таблице 35.

**Общий результат оценки рецептивности по Allred Score в баллах  
(от 0 до 8 баллов)**

| Рецепторы к эстрогенам (ER) /прогестерону (PR) | Оценка рецептивности в баллах в эпителии желез эндометрия | Оценка рецептивности в баллах в строме эндометрия |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| ER                                             | 4,4 балла - слабо положительная                           | 3,4 балла - слабо положительная                   |
| PR                                             | 5,57 балла – положительная                                | 6,85 балла - положительная                        |

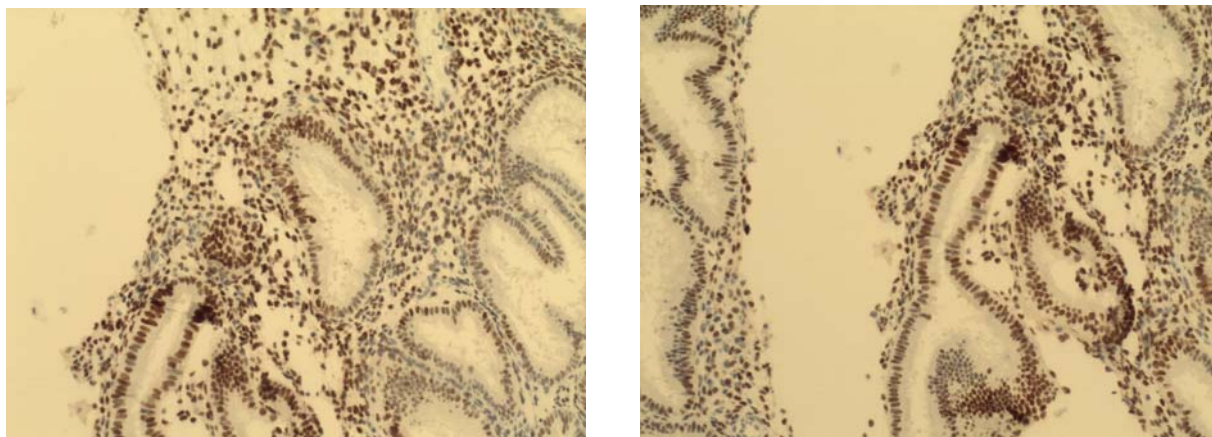
При оценке совокупности критериев качества эндометрия во время «окна имплантации» (количество пиноподий в клетках покровного эпителия, рецептивность эндометрия по Allred Score, морфологическое определение стадии), было выявлено:

- снижение числа клеток покровного эпителия с неравномерным развитием пиноподий и умеренным их количеством от 20 до 50%;
- эндометрий соответствовал средней фазе секреции только в 30% наблюдений;
- отмечена слабо - положительная экспрессия ER, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия (Рисунок 55);
- положительная экспрессия PR, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия (Рисунок 56).



**Рисунок 55. Экспрессия ER в эпителии желез и в строме эндометрия**





**Рисунок 56. Экспрессия PR в эпителии желез и в строме эндометрия**

Таким образом, при комплексном морфологическом и иммуногистохимическом обследовании показано, что у всех обследованных женщин отмечается несоответствие морфологических, ультразвуковых и иммуногистохимических критериев зрелости эндометрия в период «окна имплантации». Различные варианты дисбаланса экспрессии стероидных рецепторов в сочетании с нарушением развития пиноподий в период «окна имплантации», позволило нам оценить эффективность первичного лечения.

Результаты первичного лечения свидетельствуют о необходимости проведения реабилитации при наличии признаков хронического эндометрита (после дополнительного обследования) и остаточных его признаках (гестагены во 2-ю фазу цикла). Однократное эмпирическое антибактериальное лечение без дополнительного комплексного обследования недостаточно эффективно.

В плане прегравидарной подготовки пациенток, заинтересованных в дальнейшей беременности, тактика ведения позволяет рекомендовать прием гестагенов с 16 по 25 день цикла, в частности дидрогестерона в качестве прегравидарной подготовки для улучшения рецептивности эндометрия (качества и количества рецепторов к прогестерону) после перенесенной НБ.

Прогестерон снижает уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам (ER), способствует преобладанию экспрессии рецепторов к прогестерону (PR), увеличивает тем самым чувствительность эндометрия к прогестерону, повышает рецептивность слизистой оболочки матки, что является патогенетически обоснованным.

Клиническая значимость комплексного сравнительного динамического УЗИ и морфологического мониторинга способствует выявлению десинхронизации процессов дифференцировки эндометрия, приводящие к нарушению рецептивности и ранней потере

беременности, а также позволяет оценить эффективность первичного лечения, обосновать реабилитацию, осуществить прегравидарную подготовку для достижения поставленной цели.

Таким образом, определение частоты, характера и степени распространения морфологических изменений гравидарного эндометрия и хориальной ткани на первом этапе после эвакуации замершего плодного яйца позволяет определить причинно-следственные связи - этиологии с патогенезом для обоснования персонализированного подхода к терапии и реабилитации женщин, перенесших НБ.

По результатам динамического клинико-морфологического мониторинга на 7 и 21-23 дни второго менструального цикла, нами был обоснован комплексный персонализированный подход к дополнительному обследованию, реабилитации, в зависимости от характера и степени выраженности морфологических изменений гравидарного эндометрия и хориальной ткани, типов НБ, совокупности критериев состояния эндометрия, что позволило провести коррекцию выявленных нарушений.

Анализ комплексной диагностики свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к проведению антибактериальной (фторхинолоны и макролиды) и противовирусной терапии (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ ректально, гель виферон 40000 МЕ местно на влагалищную часть шейки матки), после ультразвукового метода определения типа неразвивающейся беременности и малоинвазивного лечебно-диагностического метода удаления замершего плодного яйца.

Своевременная госпитализация в стационар и раннее удаление замершего плодного яйца способствует предупреждению острого и хронического эндометрита.

Из 25 пациенток после проведенной прегравидарной подготовки у 77% женщин последующая беременность завершилась срочными родами с оценкой новорожденных по шкале АПГАР 8-9 баллов.



## Глава 4.

### Обсуждение полученных результатов исследований

В результате проведенных исследований по определению роли факторов риска при НБ, разработке алгоритма и принципов комплексного клинико-инструментального и лабораторного исследования, морфологического мониторинга, нами дополнены данные патогенеза, диагностики, что позволило разработать новые принципы комплексной реабилитационной терапии при НБ разных типов на ранних сроках. Диагностический алгоритм при НБ основывался на основных показателях, включающих данные анамнеза, результатах клинического обследования, инструментального и лабораторного исследования.

**В результате проведенных исследований, мы считаем целесообразным обсуждение следующих вопросов:**

1. Причинно-следственная связь множества факторов риска в процессе аномального развития плодного яйца, длительности его персистенции в полости матки после замирания при различных типах НБ;
2. Патогенетические особенности аномалии развития и длительности пребывания плодного яйца при АН и эмбриона в полости матки при ГЭ.
3. Разработка лечебно-диагностического малоинвазивного метода мануальной вакуум - аспирации под контролем видеогистероскопии с санацией полости матки, по сравнению с ЭВА, у пациенток с НБ разных типов в качестве профилактики воспалительного процесса в полости матки, для улучшения репродуктивной функции женщины.
4. Клиническое значение оценки морфологических критериев состояния gravidарного эндометрия и хориальной ткани после мануальной вакуум - аспирации для разработки персонализированного лечения и профилактики хронического эндометрита.
5. Сравнительный динамический ультразвуковой и морфологический мониторинг эффективности первичного лечения для разработки и обоснования персонализированной реабилитации и прегравидарной подготовки.
6. Разработка алгоритма комплексного обследования, лечения и прегравидарной подготовки после перенесенной НБ в зависимости от ультразвуковых типов, наличия и отсутствия кровяных выделений из половых путей.

На этапе обследования всех пациенток, включенных в настоящее исследование, были детально проанализированы возраст, перенесенные и имеющиеся заболевания, оперативные вмешательства, акушерский и гинекологический анамнез. Как известно возраст является одним из важных факторов риска ранних репродуктивных потерь. С возрастом происходит увеличение

частоты генетических мутаций, увеличение пула соматических и гинекологических заболеваний, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, что определяет исход беременности в виде ее прерывания на ранних сроках. При анализе анамнестических и клинических данных установлено, что пациентки с НБ в возрасте 27 лет и старше составили 71% от общего числа. Это согласуется с заключениями многих исследователей, в которых возраст старше 35 является фактором риска развития НБ (Рустанович Ю.Г., 2013).

В исследовании Сидельниковой В.М. (2010) средний возраст женщин с невынашиванием беременности составил  $29,8 \pm 0,8$  года, что по средним значениям согласуется с нашими результатами ( $29,8 \pm 5,2$ ). Однако, согласно нашим результатам существует два пика НБ – в 24-25 лет, и в 31-32 года. Существенно отличается по своей структуре в зависимости от того, были ли пациентки первобеременными или повторнобеременными.

Существенная доля первобеременных приходится на возраст 24-25 лет и вносит ощутимый вклад в общую долю НБ. Очевидно, что первая неразвивающаяся беременность, может быть прогностически неблагоприятным фактором репродуктивных потерь, мы считаем, что нельзя рассматривать первую потерю беременности как случайность или оправдывать ее естественным отбором, и необходимо уже после первой НБ проводить реабилитацию и прегравидарную подготовку.

Неразвивающаяся беременность по данным наших наблюдений по типу АНІ (Empty Sac) имела место у 44 (44%), по типу АНІІ – у 10 %, с ГЭ – у 46% пациенток из общего числа поступивших больных.

Впервые выявлено, что распределение по возрасту в группах с разным типом НБ имеет свои особенности. Эти данные отсутствуют в изученной нами доступной литературе. Распределение по возрасту пациенток с АНІ и ГЭ практически повторяет распределение, характерное для НБ в целом, но анализ показал, что «средний» возраст женщин с АНІ и ГЭ в случае двугорбого распределения их по возрасту приходится на тот период, при котором встречаемость данного типа НБ может быть ниже среднего. Причем для возрастной группы 24-25 лет преобладает НБ по типу гибели эмбриона. В то время как у пациенток в 30-31 лет значительно чаще наблюдалась АНІ.

Все женщины в обследуемых нами группах имели высшее образование, многие совмещали учебный процесс с работой. Данная беременность у всех женщин была желанная, планируемая, практически все женщины перед ее планированием проходили обследование амбулаторно на репродуктивно-значимые инфекции и, при их выявлении, были пролечены курсом антибактериальной терапии. При подтверждении диагноза НБ все женщины испытывали психологический стресс.

В целом при НБ отмечена высокая заболеваемость ЛОР-органов (37%) - хронического тонзиллита, перенесенного лабиального герпеса и ОРВИ на ранних сроках беременности. Полученные нами результаты согласуются с мнением других авторов о том, что экстрагенитальные заболевания достаточно часто способствуют замиранию беременности на ранних сроках (Радзинский В.Е., 2009; Шуршалина А.В., 2007). В группе с ГЭ отмечено в два раза выше заболеваемость верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистыми заболеваниями (хроническая анемия и артериальная гипертензия), хроническим пиелонефритом и хроническим циститом, заболеваниями эндокринной системы, чем при АН I и II типа. Так же среди обследованных женщин с экстрагенитальной патологией имело место сочетание нескольких заболеваний.

По данным литературы пациентки с НБ характеризуются высокой частотой гинекологической патологии (Доброхотова Ю.Э., 2010; Радзинский В.Е., 2009; Салов И.А., 2010; Сидельникова В.М., 2010). В нашем исследовании 53% женщин с неразвивающейся беременностью имели различную гинекологическую патологию, что согласуется с данными Салова И.А. (2010), где показатель составил 50,4%.

Обращает на себя внимание высокая доля (21% наблюдений) женщин, имевших хронические воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе. Патология шейки матки (хронический цервицит, эрозия, лейкоплакия шейки матки) - выявлена у 30% обследованных женщин. Данная категория заболеваний сочеталась с инфекциями, передающимися половым путем (44%). По данным различных авторов частота данной патологии у пациенток с НБ в первом триместре составляет 28-35% (Доброхотова Ю.Э., 2010; Салов И.А., 2010). Чем меньше гестационный срок, тем выше вероятность остановки развития беременности и формирования пороков развития. По мнению Макарова О.В. (2007), Сидельниковой В.М. и Сухих Г.Т. (2010), вирусные заболевания могут приводить к анэмбрионии, НБ, самопроизвольным выкидышам.

При обследовании среди разных групп НБ обращает на себя внимание, что хронический эндометрит и бесплодие, включающее мужской фактор, в два раза чаще встречается в группе с ГЭ. При АН I на возраст 29-32 года приходится максимум как гинекологических, так и ИППП, с небольшим увеличением доли инфекций в возрасте 23-24 года. При НБ по типу ГЭ на возраст 32-33 года приходится максимум как гинекологических, так и инфекций, передающихся половым путем, с преобладанием доли ИППП, тогда как в возрасте 23-25 лет высока доля гинекологических заболеваний.

Важно отметить, что обследуемые нами женщины с НБ характеризовались высокой долей отягощенного акушерского анамнеза. Большинство пациенток были повторнобеременными – 53% женщин, тогда как у 47% – беременность была первой. Аналогичные данные получены

другими авторами (Доброхотова Ю.Э., 2010; Салов И.А., 2010). Отмечена высокая частота встречаемости кесарева сечения и родов, осложненных послеродовыми вмешательствами на матке в связи с остатками плацентарной ткани 18%, в 30 % наблюдались вмешательства на матке в связи с самопроизвольными выкидышами и НБ в анамнезе и искусственным абортom, использованием традиционного хирургического кюретажа. В 18% наблюдений отмечалась повторная неразвивающаяся беременность (включая самопроизвольный выкидыш), что позволяет выделить группу женщин с привычным невынашиванием беременности. Нами отмечено, что наличие самопроизвольных выкидышей, НБ, искусственных абортов, оперативных родов и родов с осложнениями в два раза чаще приводит к НБ по типу ГЭ. Так же нами отмечено, что у первобеременных женщин чаще встречается встречаемость АН I типа (53%), а ГЭ в 43% соответственно. Из всех женщин с привычным невынашиванием беременности у 22 % диагностировали НБ по типу гибели эмбриона, что в 2 раза чаще, чем АН I. По остальным показателям различий внутри групп выявлено не было.

Скудные кровяные выделения и тянущие боли внизу живота были отмечены при поступлении у 69%, жалобы отсутствовали у 31% женщин. При поступлении часть женщин принимала препараты прогестерона для сохранения беременности в 28% случаев, не принимали - 72%. Статистических различий в группах АН и ГЭ выявлено не было.

Нами детально были изучены особенности развития и длительности пребывания плодного яйца при АН I и эмбриона в полости матки при ГЭ, разработана схема определения развития плодного яйца и период его персистенции в матке после замирания по соотношению размеров СВД для нормальных сроков беременности и измеренному СВД при поступлении у женщин с НБ, что не было ранее представлено в изучаемой нами литературе.

Срок обращения в стационар пациенток с АН I приходился на 6-8 неделю беременности, хотя существует более поздний, второй максимум на 9-10-ой неделе гестации. Обращает внимание на себя факт, что срок госпитализации в стационар при НБ по типу ГЭ происходил позже, в отличие от АН I типа, и преобладал в промежутке от 8-10 недель беременности. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы о наибольшем количестве замерших беременностей на сроке 6–8 недель беременности (Траль Т.Г., 2014).

У основной доли пациенток 78% срок развития плодного яйца при АН I типа составил от 21 до 35 суток, длительность персистенции плодного яйца до установления диагноза НБ составила от 7 до 14 суток и от 21 до 28 дней.

У основной доли пациенток 96% при НБ по типу ГЭ срок развития эмбриона составил от 3-4 до 6-7 недель от зачатия (от 21-27 до 42-47 дней), при этом плодное яйцо продолжало развиваться и персистировать еще до 9-10 недель. В среднем персистенция плодного яйца составила  $10 \pm 8$  дней. Данный факт отмечен Побединским Н.М. и соавт. (1988), когда несмотря

на отсутствие закладки эмбриона, трофобласт развивается, плодное яйцо при АНІ продолжает расти. Синтезируемый трофобластом трофобластспецифический бета-1-гликопротеин, способствует сохранению иммунологической толерантности к патологическому плодному яйцу и его спонтанной элиминации (Салов И.А., 2010). У максимальной доли пациенток персистенция эмбриона после остановки развития составляла около 4 недель, в то время как персистенция ПЯ в полости матки после замирания составляла около двух недель. По данным Салова И.А. (2010) среднее время задержки плодного яйца в полости матки составило  $2,84 \pm 0,15$  недель, что согласуется с нашими результатами. Однако различия между временем развития плодного яйца и персистенцией его в полости матки между НБ по типу АН I ГЭ отмечено не было.

В литературе отмечено, что при НБ концентрация ХГЧ по сравнению с концентрацией при физиологической беременности снижена на сроке 6-12 недель в 8,6 раз (Винницкий О.И., 1988). Это связывают с дистрофическими изменениями ворсинчатого хориона при НБ. Уровень ХГЧ остается повышенным после гибели эмбриона в связи с его периодом полураспада 20-36 часов (Салов И.А., 2010). Нами отмечено, что уровень  $\beta$ -ХГЧ при АНІ в целом в 5-6 раз ниже нижней границы нормы (единичные наблюдения нормальных величин обусловлены приемом пациентками прогестерона), а при ГЭ в 2-3 раза. Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ у пациенток при НБ по типу ГЭ с длительностью развития плодного яйца 6-7 недель был наибольшим. При длительности развития ПЯ с 8 до 9 неделям уровень  $\beta$  - ХГЧ оказался достаточно низким, несмотря на большие величины СВД ПЯ.

У пациенток, не имевших жалоб на кровянистые выделения из половых путей, при АН I, средний уровень  $\beta$  - ХГЧ был в 2,3 раза выше, чем у пациенток с кровянистыми выделениями, при этом средние величины СВД у них также различались в 2 раза ( $18 \pm 8$  мм и  $6 \pm 2$  мм соответственно)

У пациенток, не имевших жалоб на кровянистые выделения при НБ по типу ГЭ, средний уровень  $\beta$  - ХГЧ был в 3 раза выше, чем у пациенток с кровянистыми выделениями, хотя средние величины СВД у них были сопоставимы ( $28 \pm 13$  мм и  $30 \pm 11$  мм).

Салов И.А (2010) отметил, что у пациентов с АН при отсутствии кровянистых выделений уровень ХГЧ продолжал титроваться и определялся в крови более длительно по сравнению с показателями ХГЧ у женщин с НБ по типу ГЭ, однако сравнение с группой с кровянистыми выделениями отмечено не было.

В изученной нами литературе мы встретили немного публикаций о влиянии препаратов прогестерона на патогенез НБ. По данным Винницкого О.И. (1988) у больных с НБ концентрация прогестерона в крови была относительно высокой. При НБ продолжающийся

рост трофобласта и синтез прогестерона способствует персистенции плодного яйца в полости матки после гибели эмбриона (Салов И.А.2010). По нашим данным прием препаратов прогестерона способствует увеличению длительности персистенции плодного яйца в полости матки при АНІ, что отражено в корреляционных связях. При НБ по типу ГЭ корреляционная связь выявлена между длительностью развития эмбриона и плодного яйца с приемом прогестерона.

Всем пациенткам, включенным в настоящее исследование, было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование.

В проведенных общеклинических обследованиях пациенток достоверных статистических различий в группах при ГЭ и АНІ выявлено не было. Исключением были статистически достоверные различия у пациенток при НБ по типу ГЭ и по типу АНІ средних величин показателей D-димера. При АНІ распределение в пределах нормальных значений. При НБ по типу гибели эмбриона имели место отклонения в сторону увеличения концентрации D-димера. В исследовании Радзинского В.Е.(2010) у пациенток с анэмбрионией в первом триместре гораздо реже выявлялись нарушения гемостаза.

При микроскопическом исследовании мазков вагинального отделяемого установлено, что в 64% случаев у беременных были нормальные показатели микрофлоры влагалищного содержимого, в 33% - выявленный неспецифический вульвовагинит с преобладанием смешанной микрофлоры, в 3% выявлена кандидозная инфекция. В исследовании Доброхотовой Ю.Э. и соавт. (2010) частота неспецифического вагинита 13,5%, что сопоставимо с полученными нами результатами.

У большинства женщин показатели гормонального статуса в 1 фазе менструального цикла были в пределах нормативных значений и не различались между группами. В единичных случаях у пациенток с НБ были гормональные нарушения (СПКЯ, гиперпролактинемия, субклинический гипотиреоз) - 2%; сочетанные формы наследственных тромбофилий, гипергомоцистеинемия, АФС - 13%. По данным Поздняковой Н.М. (2012) в структуре гормональных нарушений гиперандрогения составляет 21-48%, что согласуется и с нашими данными.

Ни у одной из обследуемых нами женщин не было выявлено наследственных тромбофилий высокой степени риска – F5: лейденской мутации и F2: протромбина.

При обследовании женщин на наследственные тромбофилии с НБ были выявлены следующие изменения - склонность к гиперфибриногенемии, обусловленная полиморфизмом гена фибриногена FGD, незначительная склонность к снижению фибринолитической активности крови, обусловленная генотипом PAI-I. Склонность к гиперагрегации тромбоцитов,

обусловленная сочетанием дефектов генов тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2) и тромбоцитарного рецептора к фибриногену (ITGB3).

Повышенная потребность в фолатах, обусловленная дефектом гена MTHFR и MTRR. Незначительная склонность к гиперцистеинемии. В основном данные изменения были выявлены в группе женщин с ГЭ и привычным невынашиванием беременности, что свидетельствует о том, что уже после первой НБ в анамнезе следует проводить обследование женщин на АФС и наследственные тромбофилии, уменьшая тем самым риски возникновения повторной потери беременности.

Мы полагаем, что для предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе при исключении иных причин необходимо проводить обследование на носительство полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла и включать в прегравидарную подготовку препараты фолиевой кислоты в рекомендуемых дозах.

В изученной нами литературе отсутствуют данные о группах крови как о факторах риска при разных типах НБ. В исследованиях Карамышева А.О. (2017) групп крови пациенток по системе АВО, а также по Rh фактору установлено, что у беременных с НБ чаще определялись 0(I) (32,6%) и B(III) (31,6%) группы крови. Однако в наших исследованиях установлено, что у женщин с группой крови AB (Rh+) и O(Rh-), A(Rh-) и AB (Rh-) риск развития НБ выше, чем при других группах крови. Женщины с группой крови A(Rh+) не имеют заметного риска развития НБ. НБ по типу ГЭ чаще встречается у женщин с O(Rh+) и AB(Rh+) группой крови. У женщин B(Rh+) группы крови, а также у женщин всех групп крови с отрицательным резус-фактором, оказалось, чаще имеет место НБ по типу анэмбрионии I.

Повторная НБ по типу анэмбрионии I встречается только у женщин с O(Rh+) группой крови. При всех остальных системах групп крови чаще имела место повторная неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона. Следует отметить, что у женщин с отрицательным резус-фактором крови, за исключением женщин с A(Rh-) группой крови повторные неразвивающиеся беременности нами не наблюдались.

Риск неразвивающейся беременности значительно выше у первобеременных с O(Rh-), A(Rh-), B (Rh-) группой крови и у первобеременных женщин с B (Rh+) группой крови.

Полученные данные, на наш взгляд, представляют определенный научный интерес и свидетельствуют о скрытой связи изучаемых нами факторов с патологическими механизмами и причинами различного типа неразвивающейся беременности на ранних её сроках.

Основным методом эвакуации плодного яйца при НБ в нашем исследовании явилась разработанная нами комплексная лечебно - диагностическая методика мануальной вакуум-аспирации шприцом Iras с пластиковым наконечником под контролем видеогистероскопии.

Метод электрической вакуум-аспирации (ЭВА) проводили 30 пациенткам. Контрольное УЗИ малого таза проводили на следующий день и через 14 дней после лечения.

По данным литературы частота осложнений при использовании МВА незначительна (0,7% -2% случаев), что согласуется с нашими результатами. Показатель толщины среднего М-эха после МВА был меньше, чем после ЭВА, и в среднем составлял не более 7 мм. В 95% осложнений после МВА не наблюдали. Тогда как при ЭВА осложнений было в 3,3 раза больше, чем при МВА.

При контрольном УЗИ малого таза через 12-14 дней после лечения во всех исследуемых группах средние показатели М-эхо составили 6 мм и 4,9 мм соответственно. Значение М-эхо не превышало 12 мм. В работе Tasnim N. (2011) отмечено, что средний срок госпитализации при использовании МВА приблизительно на 10 % меньше, чем при использовании остальных методов хирургического лечения, хотя разница не является строго статистически достоверной, что согласуется с полученными нами результатами. Эффективность МВА по данным Карамышева А.О. (2017) составила 100%.

При проведении УЗИ у обследованных пациенток достоверных различий в размерах тела матки и объемах яичников выявлено не было.

В изученной нами литературе медикаментозное прерывание неразвивающейся беременности малых сроков, по мнению многих авторов, предпочтительное. Согласно исследованиям Алексеюк М.Ю. (2015) медикаментозный аборт является оптимальным для первобеременных. Для повторнобеременных без осложнений в анамнезе – равноценны оба метода, а при отягощенном анамнезе – приоритетной является МВА.

Критериями отбора пациенток для медикаментозного лечения НБ согласно Юлбарисовой Р.Р. (2014) является не только отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (менее двух хирургических вмешательств в полости матки в анамнезе), но также срок гестации менее 7 недель, НБ по типу анэмбрионии до 9 недель, длительность персистенции плодного яйца менее 2 недель, отсутствие рубца на матке.

Согласно нашим данным, более половины женщин с НБ были повторнобеременными, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, 1/5 имела рубец на матке после оперативного родоразрешения, поэтому МВА под контролем гистероскопии является приемлимой альтернативой проведению медикаментозного лечения НБ.

Средний срок НБ при поступлении в стационар, по данным наших исследований, составил более 7 недель как при АН I, так и при НБ по типу ГЭ, что позволяет рекомендовать проведение МВА под контролем гистероскопии. Длительность персистенции плодного яйца более 14 дней у 25% при НБ по типу АН I была, более 50% при ГЭ, что также может явиться показанием для проведения МВА, как более быстрого способа удаления плодного яйца.



Таким образом, МВА под контролем гистероскопии является оптимальным способом удаления плодного яйца при НБ ранних сроков, что согласуется с данными других авторов (Долгая Г.В., 2010).

После удаления патологического плодного яйца, диагноз должен быть подтвержден морфологически, однако патоморфологическое описание не всегда бывает качественным. Иногда указывается только факт нарушенной беременности.

По данным многих авторов (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Милованов А.П., Серова О.Ф., 2011), патоморфологическое исследование вызывает особый интерес в диагностике НБ и ее причин. По данным Долгой Г.В. (2010) в морфологической картине НБ характерным является гипоплазия желез, лейкоцитарная реакция эндометрия и дегенеративные изменения ворсин.

В литературе отсутствуют данные, по сравнительной оценке, морфологических изменений гравидарного эндометрия и хориальной ткани при трех разных типах НБ. Поэтому было проведено собственное морфологическое исследование абортивного материала с выделением трех типов НБ с целью дальнейшей разработки лечебно-реабилитационных алгоритмов.

Одним из интересующих нас вопросов было выявление морфологических различий характера и степени выраженности воспалительных изменений в гравидарном эндометрии и хориальной ткани в зависимости от типа НБ и наличия или отсутствия кровянистых выделений.

Ряд исследователей изучали изменения эндометрия, происходящие при НБ, и доказали важность оценки морфофункционального состояния эндометрия для дальнейшего лечения и предгравидарной подготовки женщин, перенесших НБ (Краснопольский В.И., 2004; Серова О.Ф., Милованов А.П., 2001)

Результаты морфологических изысканий Вороновой О.В., Феоктистова Т.Е. и соавт. (2011) подтверждают тот факт, что нарушения кровообращения в маточно-плацентарной области в сочетании с хроническим воспалением являются важным звеном в патогенезе НБ (Герасимова О.П., Милованов А.П., 2009). По данным Милованова А.П. и соавт. (2013) качественное морфологическое исследование соскобов эндометрия в соотношении с клинико-лабораторной диагностикой при НБ позволяет выявить возможные причины эмбриохориальной недостаточности (ЭХН).

ЭХН - Это сложная мультифакторная патология, приводящая к прекращению развития беременности, создающая условия для развития фетоплацентарной недостаточности, требующая индивидуального подхода к обследованию, лечению и ведению беременности. (Милованов А.П., 2013).

По нашим данным при НБ в целом наибольшую частоту составили воспалительные нарушения в gravidарном эндометрии (57%), на втором месте некротические изменения (49%) и дисциркуляторные признаки (38%), что подтвердило нарушение беременности, однако, степень выраженности и характер морфологических признаков при каждом типе НБ был различен. Воспалительные изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации по частоте преобладали при АНІ (46%), по степени выраженности были чаще у пациенток с признаками прерывания беременности, а в виде лимфоцитарной инфильтрации преимущественно при АНІІ (40%), чаще при отсутствии признаков прерывания беременности (67%).

При ГЭ вне зависимости от наличия кровяных выделений (24 и 29%), причем самыми выраженными признаками воспаления были при А (ІІ)RH+ группе крови. Некротические процессы в ткани эндометрия были выявлены при всех типах НБ, но с разной частотой, больше при АНІІ (70%), затем при ГЭ (50%) и меньше при АНІ (43%). Дисциркуляторные нарушения в gravidарном эндометрии преобладали при АНІ и АН ІІ (по 50% соответственно). При всех типах НБ, но с различной частотой были выявлены дистрофические (ГЭ 65%, АНІІ 20%) и склеротические изменения ворсин хориона (ГЭ 11%), что также характеризует нарушение беременности.

Плодное яйцо после замирания подвергается в полости матки естественным процессам аутолиза, воспалительная реакция в gravidарном эндометрии проявляется адекватной ответной реакцией, направленной на отторжение патологических тканей. Поэтому бережное удаление патологического плодного яйца из полости матки с последующей персонализированной комплексной противовоспалительной терапией и реабилитацией после удаления патологического плодного яйца при НБ можно рассматривать в качестве профилактики развития хронического эндометрита. У пациенток, перенесших НБ, нередко является развитие стертых форм хронического эндометрита, сложных в диагностическом и лечебном отношении.

На основании полученных результатов комплексного обследования женщин с НБ, в связи с необходимостью актуализации и совершенствования современных методов диагностики и лечения хронического эндометрита, нами был разработан алгоритм комплексного обследования, лечения и прегравидарной подготовки после перенесенной НБ в зависимости от ультразвуковых типов, наличия и отсутствия кровяных выделений при госпитализации, данных акушерско-гинекологического анамнеза и результатов морфологического исследования gravidарного эндометрия и хориальной ткани.

Доказано, что при введении лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, непосредственно в слизистую оболочку матки достигается более высокий терапевтический эффект (Лебедев В.А., 2012). Однако, согласно некоторым авторам, промывание полости матки стерильным физиологическим раствором также эффективно (Никонов А.П. 2001).

В современном акушерстве разрабатываются новые альтернативные методы лечения ХЭ. Илизарова Н.А. (2009) описала результаты использования местной ферментативной санации полости матки в комбинированной схеме восстановительного лечения ХЭ.

В настоящее время в медицинской практике широко применяется озонотерапия. Есть данные о применении внутриматочной озонолазерной, He-Ne-лазерной терапии (Лузин А.А., 2003).

Нами предложен алгоритм лечения на основании определения ультразвуковых критериев типа НБ, после малоинвазивного лечебно-диагностического метода удаления замершего плодного яйца (мануальная вакуум аспирация с видеогистероскопией) с последующей санацией стерильным физиологическим раствором с последующим персонализированным лечением и прегравидарной подготовкой. Такой комплексный подход мы не встретили в изучаемой нами литературе.

При диагностике АНІ и АНІІ, при отсутствии кровяных выделений, как признаков отторжения замершей беременности, антибактериальную терапию назначали по показаниям (при задержке плодного яйца более 2-х недель, анамнестических данных). Был рекомендован прием противовоспалительных препаратов - НПВС в свечах №5, в сочетании с лонгидазой № 10.

При наличии кровянистых выделений при АНІ и АНІІ типа, назначали антибактериальную терапию (фторхинолоны и макролиды), противовирусную (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ ректально, гель виферон 36000 МЕ местно на влагалищную часть шейки матки при эктопии) с последующей противовоспалительной терапией.

Пациенткам с ГЭ назначали антибактериальную терапию, как при наличии в анамнезе кровяных выделений, так и при их отсутствии. В дальнейшем обязательно назначалась противовирусная терапия (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ ректально, гель виферон 36000 МЕ местно на влагалищную часть шейки матки) и противовоспалительная терапия.

По данным ряда авторов Hyun Jong Park (2016) гистероскопические данные при хроническом эндометрите нормализовались у 74,8% женщин после проведения антибактериальной терапии. Назначение НПВС по данным So S.K. (2010) при ХЭ ингибирует пролиферацию эндометриальных клеток за счет усиления процессов апоптоза (Гомболевская Н.А., 2015).

В исследованиях Тирской Ю.И. (2008) у женщин с неразвивающейся беременностью с вирусной патологией, с развитием Т-клеточного иммунодефицита и активацией гуморального звена иммунитета, патогенетически обосновывалось применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии.

Клиническое применение интерферонов благодаря исследованию последних лет является актуальной для применения в качестве комплексной терапии при НБ. Так как в патогенезе НБ происходит нарушение между соотношением противо – и провоспалительных цитокинов, применение препаратов интерферона необходимо для восстановления баланса и иммунной защиты (Каграманова Ж.А., 2014).

Рекомендованный нами препарат «Виферон» - интерферон  $\alpha 2b$  – по данным авторов обладает не только противовирусным, но и противовоспалительным, иммуномодулирующим, антипролиферативным действием (Малиновская В.В., 2005; Каграманова Ж.А., 2014).

Таким образом комплексное патогенетическое лечение при НБ – это удаление патологического плодного яйца с помощью МВА под контролем гистероскопии и лечение эндометрита, которое должно проводиться уже после первой перенесенной НБ и включать по показаниям как антибактериальную, противовоспалительную, дефиброзирующую, так и противовирусную и иммуномодулирующую терапию.

В качестве оценки эффективности лечения ХЭ по данным Шуршалиной А.В. (2007), Серова В.Н. и соавт. (2006), является морфологическая оценка состояния эндометрия, полученного при аспирационной биопсии на 7-10 день пролиферативной фазы цикла не ранее чем через 2 месяца после лечения.

По результатам наших исследований уже на 7-8 день второго менструального цикла после проведенной комплексной терапии после НБ отсутствие хронического эндометрита было выявлено у 15,38%, остаточные явления хронического эндометрита у 61,54%, однако признаки хронического эндометрита сохранялись у 23,07% пациенток, что явилось одним из главных критериев к персонализированному лечению и прегравидарной подготовке. Однократное эмпирическое антибактериальное лечение без дополнительного комплексного обследования оказалось недостаточно эффективно.

По данным Шуршалиной А.В. в 100% случаях при иммуногистохимической оценке выявляется маркер плазматических клеток CD 138, характерный для ХЭ, однако в 48% случаев CD138 выявлен у здоровых женщин (Лызикова Ю.А., 2015). Нами предложено проведение аспирационной биопсии на 7 день 2 менструального цикла для оценки первичного лечения и необходимости дальнейшей реабилитации.

По данным литературы, при хроническом эндометрите происходит нарушение дифференцировки ткани эндометрия, снижается его чувствительность к действию эстрогена и прогестерона, нарушается продукция белков, необходимых для имплантации, защиты эмбриона и плодного яйца.

Побединская О.С. (2011) считает необходимым измерять концентрацию эндометриального белка (АМГФ), снижение которого ниже 400 нг/мл приводит к метаболическим и иммунным нарушениям.

Спирина Ю.В. (2009) предложила определение качественного состава иммуноглобулинов в аспирате эндометрия.

Серова О.Ф. (2010) рекомендует проводить гистологическое исследование эндометрия в секреторную фазу и измерение уровня гликоделина в менструальной крови, от которого зависит готовность к имплантации железистого компонента эндометрия.

Однако эти рекомендации сложно использовать в практической медицине, так как требуют наличие специализированной лаборатории. Поэтому, весьма актуальным в современном акушерстве остается оценка показаний к проведению прегравидарной подготовки у женщин с НБ в анамнезе и оценка ее эффективности. Это вызывает наибольший интерес у как российских, так и зарубежных клиницистов.

Для оценки состояния эндометрия в окно имплантации по данным литературы проводят морфологическую оценку состояния эндометрия на 21-23 день цикла, оценку количества пиноподий, рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также маркеры воспаления и маркеры пролиферативных процессов. По результатам второго мониторинга на 21-23 день 2 менструального цикла нами было установлено что эндометрий соответствовал поздней стадии пролиферации - у 10% женщин, ранней фазе секреции - у 30%; неполноценной секреторной трансформации - у 30%; средняя стадии секреции – только у 30%. По данным Сидельниковой В.М. и Сухих Г.Т. (2010) у 70% женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом формируется недостаточность лютеиновой фазы.

При изучении рецептивности у женщин репродуктивного возраста, имеющих регулярный менструальный цикл и подтвержденную фертильность, при морфологическом исследовании биоптатов наблюдали эндометрий ранней и средней стадий фазы секреции (Коган Е.А., 2012).

В исследованиях Казачкова Э.А. и др. (2012) биоптата в норме эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции. Однако, в проведенном нами исследовании при морфологическом исследовании только в 30% наблюдений эндометрий соответствовал средней стадии секреции.

Коган Е.А. и соавт. (2012) при изучении особенностей имплантационного эндометрия при хроническом эндометрите у пациенток при привычном невынашивании беременности и бесплодии были выявлены различные варианты дисбаланса экспрессии стероидных рецепторов в сочетании с нарушением развития пиноподий в период «окна имплантации».

В исследованиях Казачкова Э.А. и др. (2012) биоптата в норме число клеток покровного эпителия, имеющих апикальные выпячивания цитоплазмы (пиноподии), колебалось от 65 до 80% (в среднем –  $69,3 \pm 2,1$ ).

При морфологической оценке пиноподий в эндометрии, нами выявлено число клеток покровного эпителия с неравномерным развитием пиноподий и умеренным их количеством от 20 до 50%, что снижено, по сравнению с нормой и характерно для хронического эндометрита.

В литературе в основном встречаются иммуногистохимическое исследование рецептивности эндометрия у женщин при бесплодии, невынашивании беременности в циклах подготовки к ЭКО, связанных с наличием хронического эндометрита. Иммуногистохимия дает возможность диагностики и более точной оценки контроля эффективности гормонального лечения, обеспечивает персонализированный подход к пациентке и позволяет оптимизировать схемы гормональной терапии.

Иммуногистохимия (ИГХ) – это метод выявления точной локализации того или иного антигена (клеточного компонента) благодаря связыванию его с мечеными антителами. Albert Coons в 1941 г. впервые получил меченые флюоресцеином антитела и применил их в диагностических целях.

В норме наиболее значительные циклические изменения выявлены в ядрах эпителиальных клеток по сравнению со стромальными клетками. Максимальная чувствительность эпителия желез эндометрия к эстрогенам в результате выраженной экспрессии эстрогеновых рецепторов - ER - отмечена в среднюю и позднюю фазы пролиферации. Высокая чувствительность железистого эпителия к прогестерону выявлена в среднюю, позднюю фазы пролиферации и раннюю стадию фазы секреции. При хроническом эндометрите отмечено усиление более чем в 2 раза экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в ядрах клеток железистого эпителия по сравнению с нормальным эндометрием.

По данным литературы для анализа результатов иммуногистохимии для оценки состояния эндометрия в «окно имплантации» в основном используют метод гистологического счета H-score по формуле:  $HS = 1a + 2b + 3c$ , где a – процент слабо окрашенных клеток, b – процент умеренно окрашенных клеток, c – процент сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии Э2 и П-рецепторов расценивают: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 баллов – слабая экспрессия, 101–200 баллов – умеренная экспрессия, 201–300 баллов – выраженная экспрессия (Дюжева Е.В., Коган Е.А., 2011). Для иммуногистохимической оценки эндометрия используется в нашей работе мы воспользовались методом Allred Score, который нашел значимое место для оценки рецептивности в онкологии (Петров С.В.2012; Иванцов А.О.,2011).

По данным литературы, при невынашивании беременности и ХЭ, в основном отмечено наличие гиперэкспрессии ER в среднюю стадию фазы секреции, что вызывает нарушение экспрессии биологических маркёров имплантации и приводит к нарушению рецептивности эндометрия. В исследованиях рецептивности эндометрия в норме в среднюю стадию фазы секреции наблюдается физиологическое снижение уровня ER в эндометрии. Коган Е.А. и соавт. (2012) при изучении эндометрия на 21-23 день цикла при хроническом эндометрите у пациенток при привычном невынашивании беременности и бесплодии наиболее неблагоприятным вариантом для наступления беременности отметили отсутствие снижения экспрессии ER в фазу секреции

В исследованиях Казачкова Э.А. и др. (2012) в исследовании эндометрия при невынашивании беременности также наблюдалось увеличение уровня экспрессии ER в покровном и железистом эпителии, а также в клетках стромы.

Таким образом, при хроническом эндометрите независимо от этиологии в период «окна имплантации» всегда имеет место гиперэкспрессия ER и снижение экспрессии рецепторов прогестерона, что свидетельствует о нарушении рецептивности эндометрия.

В исследовании Котикова А.Р. и др. (2006) при невынашивании беременности продемонстрировано снижение чувствительности эндометрия к прогестерону, что является возможным механизмом нарушения его репродуктивной функции.

Хронический воспалительный процесс в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия способствует снижению экспрессии рецепторов прогестерона и в меньшей степени – рецепторов эстрогенов.

При оценке рецептивности эндометрия, на 21-23 день 2 менструального цикла, в нашем исследовании, отмечена слабоположительная экспрессия ER, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. И положительная экспрессия PR, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия, как у женщин с хроническим эндометритом, так и с его остаточными явлениями после проведенного комплексного лечения.

В связи с неоднозначными показателями в оценках рецептивности эндометрия, мы считаем, что только комплексная оценка, включающая морфологическое описание фазы менструального цикла, определение количества пиноподий, проведение ИГХ исследования способствует полной диагностике нарушения рецепторного аппарата (снижения рецептивности) эндометрия, в сочетании с ультразвуковым мониторингом.

Выявленное нами десинхронизация в период «окна имплантации» явилось патогенетическим обоснованием для назначения препаратов прогестерона не менее 3 циклов.

Согласно мнению большинства исследователей, всем женщинам после НБ необходима прегравидарная подготовка. Илизарова Н.А (2009) рекомендует применение натурального

аналога прогестерона – дидрогестерона (дюфастона) представляется патогенетически обоснованным не только для восстановления уровня прогестерона в крови, но и для снижения продукции провоспалительных цитокинов, нарушающих развитие беременности.

Кроме того, снижается уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам (ER), что способствует преобладанию экспрессии рецепторов к прогестерону (PR), увеличивается чувствительность эндометрия к прогестерону и повышается рецептивность слизистой оболочки матки, что является патогенетически обоснованным. Дюфастон по мнению ряда авторов (Айламазян Э.К., 2016) в большей степени вызывал децидуальную трансформацию эндометрия, чем микродозированный прогестерон.

По данным Казачкова Е.Л. и соав. (2014) количество пиноподий снижается не только при наличии хронического эндометрита, но и наличие дисфункции яичников, что является показанием к назначению препаратов прогестерона.

По данным ряда авторов у 68,5% с неразвивающейся беременностью наблюдаются эндокринные нарушения (Доброхотова Ю.Л., 2006). Для нормализации уровня гормонов в крови Сидельникова В.М. (2002) рекомендует прием гестагенов с 16-26 день цикла не менее 3 циклов подряд.

Известно, что фолиевая кислота, с одной стороны, значительно снижает риск пороков развития нервной трубки, а с другой, положительно влияет на гемостаз, снижая уровень гомоцистеина и риск тромбообразования в мелких сосудах, улучшая реологические свойства крови. (Сидельникова В. М., 2005).

В исследованиях Ткаченко Л.В. (2018) была установлена прямая корреляционная связь между частотой развития хромосомных аномалий в абортном материале при НБ и уровнем ГПЦ, коэффициент корреляции Спирмена равнялся 0,84 – прямая корреляционная связь.

Таким образом, в плане прегравидарной подготовки пациенток, заинтересованных в дальнейшей беременности, тактика ведения позволяет рекомендовать прием гестагенов с 16 по 25 день цикла, в частности дидрогестерона для улучшения рецептивности эндометрия (качества и количества рецепторов к прогестерону) после перенесенной НБ с дополнительным приемом фолиевой кислоты 400 мкг в сутки в течении 3 циклов прегравидарной подготовки.

При незаинтересованности в беременности мы рекомендуем назначение КОК в зависимости от результатов гормонального профиля на 2-3 день 2 менструального цикла согласно нашему алгоритму обследования женщин после перенесенной НБ.

Обзор описываемых в литературе существующих диагностических методов оценки рецептивности эндометрия позволяет заключить, что из всего их многообразия для рутинного использования, пригодны ультразвуковые методы, предоставляющие информацию о толщине



и макроструктуре эндометрия и морфологические методы исследования, а также тщательный сбор анамнестических данных и комплексное обследование супружеской пары.

Клиническое значение морфологического мониторинга определяется не только окончательным подтверждением связи причины или условий и следствия в патогенезе НБ, но и возможностью оценить эффективность первичного лечения, обосновать реабилитацию, осуществить прегравидарную подготовку для достижения поставленной цели.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение характера и степени распространения морфологических изменений позволяет определить причинно-следственные связи - этиологии с патогенезом, для обоснования персонализированного подхода к терапии, реабилитации и прегравидарной подготовке женщин, перенесших НБ.

На основании результатов УЗИ и морфологического мониторинга на 7 и 21-23 дни второго менструального цикла, нами был обоснован комплексный персонализированный подход к реабилитации женщин, перенесших НБ, в зависимости от характера и степени выраженности морфологических изменений гравидарного эндометрия и хориальной ткани, типов НБ. Алгоритм комплексной диагностики позволил провести дополнительное обследование и коррекцию выявленных нарушений.

Своевременная госпитализация в стационар и раннее удаление замершего плодного яйца способствует предупреждению острого и хронического эндометрита.

Проведенный анализ комплексной клинико-инструментальной и лабораторной диагностики свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к антибактериальной (фторхинолоны и макролиды) и противовирусной терапии (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ ректально, гель виферон 40000 МЕ местно на влагалищную часть шейки матки), после ультразвукового определения типа неразвивающейся беременности и малоинвазивного лечебно-диагностического удаления замершего плодного яйца.

Таким образом, определено клиническое значение комплексной ультразвуковой, морфологической диагностики по частоте, характеру и степени выраженности воспалительных проявлений трех типов НБ. При этом, выявлена причинно-следственная связь в патогенезе НБ, на основании чего был разработан алгоритм комплексной диагностики возможных причин, условий при НБ и персонализированного лечения, дано обоснование реабилитации, в зависимости от признаков прерывания беременности, результатов ультразвукового и морфологического заключения. Клиническое значение морфологической оценки является окончательным подтверждением связи причины или условий и следствия в патогенезе НБ.

### ВЫВОДЫ:

1. Выявлена тенденция роста репродуктивных потерь у первобеременных (47%) в возрасте 24-25 лет, за счет неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона и в 30-31 год, за счет НБ по типу АНІ типа. Доля повторнобеременных (53%) максимальна в возрасте 30-33 года, как для НБ по типу ГЭ, так и при АНІ. Частота встречаемости привычного невынашивания составила 18%, НБ после кесарева сечения и родов, осложненных послеродовыми вмешательствами на матке - 18%.
2. Частота встречаемости гинекологических заболеваний у женщин с НБ составила 53%, ИППП - 44%; хромосомные аномалии выявлены в 41% наблюдений, гормональные нарушения - 12%; сочетанные формы наследственных тромбофилий, гипергомоцистеинемия, АФС в 13%. У женщин с O(Rh+) и B(Rh+) и B(Rh-) групп крови риск возникновения НБ ниже, чем у женщин AB(Rh+) группы и O(Rh-), A(Rh-) и AB(Rh-). Женщины со A(Rh+) не имеют заметного риска развития НБ.
3. По ультразвуковым критериям выявлены различные соответствия СВД сроку развития ПЯ при разных типах НБ. В среднем СВД плодного яйца на момент установления диагноза АНІ составил  $16,0 \pm 10,6$  мм, величина отставания от нормы в среднем составила  $11,4 \pm 9,6$  мм. Срок развития ПЯ при АНІ типа у 78% составил 3-5 недель, длительность персистенции ПЯ в полости матки после замирания у 70% пациенток составила до 14 дней и у 25% – более 21 дня. При ГЭ у 96% пациенток срок развития эмбриона составил от 3-4 до 6-7 недель гестации, плодное яйцо персистировало в полости матки в среднем  $10 \pm 8$  дней. СВД плодного яйца в среднем составил  $29,3 \pm 11,6$  мм, величина отставания СВД от нормы в среднем было  $7,9 \pm 6,7$  мм, КТР в среднем -  $9,6 \pm 5,7$  мм. Выявлена нами десинхронизация развития ПЯ и эмбриона с разницей в 1 неделю.
4. Уровень  $\beta$  - ХГЧ при АНІ в 5-6 раз отставал от нижней границы нормы, а при ГЭ был в 2-3 раза ниже, что рекомендовано использовать как маркер прогноза НБ и дифференциальной диагностики между АН и ГЭ. Средний уровень  $\beta$  - ХГЧ у пациенток с ГЭ был наибольшим в сроке развития плодного яйца 6-7 недель. При сроке развития ПЯ от 8 до 9 недель уровень  $\beta$  - ХГЧ оказался достаточно низким, несмотря на сравнительно большие величины СВД ПЯ. У пациенток, с кровянистыми выделениями при госпитализации средний уровень  $\beta$  - ХГЧ был заметно ниже  $8\ 661 \pm 7\ 701$ , чем у пациенток с отсутствием кровянистых выделений

**26 348±18 289**, хотя средние величины СВД у них были сопоставимы (30 мм ±11 и 28мм±13соответственно).

5. При АНІ на фоне приема прогестерона у 28% пациенток, длительность персистенции замершего плодного яйца в полости матки была дольше и уровень  $\beta$  - ХГЧ продолжал титроваться в крови, в отличие от пациенток, без приема прогестерона. При ГЭ у 33%, принимавших прогестерон, была достоверно значимой связь срока развития ПЯ по СВД с уровнем  $\beta$  - ХГЧ. Вместе с тем статистически значимой корреляционной связи между характеристиками развития ПЯ и эмбриона (КТР) с уровнем  $\beta$  – ХГЧ, у пациенток, не принимавших гормоны, установлено не было.
6. Особенности показателей нарушения в системе гемостаза при НБ ранних сроков является изменение показателей D – димера только при НБ по типу ГЭ.
7. Мануальная вакуум аспирация под контролем гистероскопии в раннем сроке беременности, с последующим проведением реабилитационной терапии, является оптимальным и безопасным методом удаления плодного яйца при НБ, что позволяет сохранить целостность базального слоя эндометрия и способствует улучшению репродуктивного здоровья, профилактике развития эндометрита и благоприятному завершению последующей беременности у 77% женщин.
8. Степень выраженности и характер морфологических изменений при каждом типе НБ различался. При НБ в целом наибольшую частоту составили воспалительные нарушения в гравидарном эндометрии (57%). Воспалительные изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации по частоте преобладали при АНІ (46%), по степени выраженности были отмечены у пациенток с признаками прерывания беременности. При ГЭ вне зависимости от наличия кровяных выделений (24% и 29%) характерно развитие лимфоцитарной инфильтрации гравидарного эндометрия.
9. Первый морфологический и ультразвуковой сравнительный мониторинг в динамике позволил оценить эффективность первичного лечения после НБ и показал отсутствие хронического эндометрита у 23,07%, остаточные явления хронического эндометрита выявлены у 61,54%, однако признаки хронического эндометрита имели место у 15,38% пациенток. Второй морфологический и ультразвуковой мониторинг в период «окна имплантации» показал десинхронизацию процессов дифференцировки эндометрия, приводящих к нарушению рецептивности и ранней потере беременности, и позволил обосновать реабилитацию, осуществить прегравидарную подготовку.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При постановке диагноза НБ необходимо учитывать тип по ультразвуковым критериям, сроки развития ПЯ по СВД и КТР, степень отставания роста плодного яйца, длительность персистенции замершего ПЯ в полости матки, паритет беременности и акушерско-гинекологический анамнез для определения выраженности воспалительных изменений в эндометрии и отбора пациенток с неразвивающейся беременностью к малоинвазивному методу лечения путем мануальной вакуум-аспирации под контролем гистероскопии.
- После МВА у пациенток, заинтересованных в беременности, необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование хориальной ткани, для консультации пациенток у клинического генетика при второй НБ по типу АН и ГЭ. Ультразвуковой мониторинг с целью оценки эффективности МВА, отсутствия осложнений следует выполнять на следующий день и на 12-14 сутки после МВА.
- Ультразвуковое исследование с целью скрининга НБ рекомендовано проводить с 8 по 10 неделю беременности, т.к. средний срок НБ при поступлении в стационар составил 8 недель при АН I и 9,5 недель при НБ по типу гибели эмбриона. Необходимо использовать в качестве маркера дифференциальной диагностики между АН и ГЭ показатели степени отставания уровня  $\beta$  – ХГЧ: в 5-6 раз ниже нижней границы нормы при АН и в 2-3 раза при ГЭ.
- Первичную персонализированную терапию после НБ необходимо проводить 3 менструальных цикла в зависимости от результатов морфологического и ультразвукового исследования по типам НБ и наличия или отсутствия признаков прерывания на момент диагностики. У женщин с АН без кровянистых выделений, возможен отказ от назначения антибактериальной терапии при персистенции плодного яйца менее 2 недель.
- С целью коррекции прегравидарной подготовки у женщин с НБ в анамнезе рекомендовано проведение: – пайпель-биопсии эндометрия (на 7-8 день 2 менструального цикла); – УЗИ органов малого таза на 21-23 день 2 менструального цикла (толщина эндометрия, диаметр желтого тела).
- Определение антител к АФС, наличия наследственных и приобретенных тромбофилий, рекомендовать обязательно после второй НБ. При выявлении нарушений в системе гемостаза показана консультация гематолога.

- Персонализированную прегравидарную подготовку необходимо проводить с учетом данных анамнеза, инфекционного, гормонального фона, типа НБ, воспалительных изменений, выявленных при сравнительном динамическом морфологическом и ультразвуковом мониторинге эффективности первичного лечения НБ.
- В качестве реабилитации рекомендован прием гестагенов во II фазу менструального цикла, для профилактики НЛФ, восстановления рецепторного аппарата матки в течение последующих трех менструальных циклов; гормональный скрининг (на 2-3 день 2-го менструального цикла, что позволяет провести соответствующую гормональную коррекцию.
- Планирование беременности возможно только после комплексного обследования и проведения полного курса лечения и прегравидарной подготовки в течение 6 менструальных циклов.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

17-КС – 17-кетостероиды

17-ОП – 17-гидроксипрогестерон

E2 – эстрадиол

АМГФ – альфа микроглобулин фертильности

АН I – анэмбриония I типа

АН II – анэмбриония II типа

АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ГА – гиперандрогения

ГЭ – гибель эмбриона

ИГХ – иммуно-гистохимическое исследование

ДГЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИФН – интерферон

КТР – копчиково-теменной размер

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МКБ – международная классификация болезней

МВА – мануальная вакуум-аспирация

МНО – международное нормализованное соотношение

НБ – неразвивающаяся беременность

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

ПИБФ – прогестерон - индуцированный блокирующий фактор

ППБ – привычная потеря беременности

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – перенос эмбриона

ПЯ – плодное яйцо

СВД – средний внутренний размер плодного яйца

СД – сахарный диабет

СА – Синдром Ашермана

Т3 – трийодтиронин

Т4 - тироксин

ТТГ- тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

$\beta$ -ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ХЭ – хронический эндометрит

ЦМВ- цитомегаловирус

HLA - human leucocyte antigen – антиген лейкоцитов человека

NK – natural killer cell – естественный киллер

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

Ig – иммуноглобулин

IL – interleukin - интерлейкин

Th – T helper – Т лимфоцит (хелпер)

Эко – экстракорпоральное оплодотворение

ЭВА – электрическая вакуум-аспирация

ER – рецепторы к эстрогенам

PR – рецепторы к прогестерону

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова Е.И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Е.И. Абашова. – СПб., 1999. – 23 с.
2. Абжаилова А.Р., Дикарева Л.В., Тишкова О.Г., Глазова С.Е. Анализ причин неразвивающейся беременности // Новые задачи современной медицины: материалы междунар. науч. конф. — Пермь: Меркурий, 2012. – С. 52–57.
3. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза / И.А. Агаркова // Гинекология. – 2010. – № 5. – С. 38–42.
4. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: проблема предгравидарной подготовки и снижения репродуктивных потерь / И.А. Агаркова // Медицина неотложных состояний. – 2011. – Т.36, №5. – С. 17–18.
5. Адамян Л.В., Серов В.Н. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. // Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2016. – 19с.
6. Айрапетов Д. Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша / Д. Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 102–106.
7. Айрапетов Д. Ю. Этиопатогенетические причины привычного выкидыша / Д. Ю. Айрапетов // Врач. – 2012. – № 1. – С. 30–33.
8. Айрапетов Д. Ю. Эндокринные изменения у женщин с привычным невынашиванием беременности и гомологией антигенов HLA / Д. Ю. Айрапетов, И. Ордянец // Врач. – 2012. – № 8. – С. 71–73.
9. Антонян М.И., Щербина Н.А., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В., Щербина И.Н. Оптимизация ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» – 2012. – С.10–11.
10. Клименко Н.С., Артюхова О.А., Амелькина Е.Ю., Самородов А.В. Автоматизированный метод анализа изображений иммуноцитохимических препаратов молочной железы // Наука и образование: электронное научно–техническое издание. Эл. № ФС77–48211. – 2013. – № 2. – С.201–210.
11. Ашхаб М.Ф, Владимирцева А.Л., Шелестянина Н.Н. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин в ходе нормального менструального цикла // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2002. – №1. – С. 54–58.
12. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: Дисс ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 133с.



13. Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. // РМЖ. – 2017. – №12. – С. 889–894.
14. Белобородова Е. В., Баймурадова С. М. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития акушерских осложнений. // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М. –2003. – С. 26–28.
15. Бессмертная В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии: дисс ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 157с.
16. Богданова Г.С. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему / Г. С. Богданова [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 37–41
17. Бойко Е.Л., Посисеева Л.В., Малышкина А.И. Реабилитация супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. // Медицинский совет. – 2014. – С. 17–21.
18. Боровкова Л.В. Невынашивание беременности: учебное пособие / Л.В. Боровкова, С.О. Колобова. – Н.Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии. – 2012. – 105 с.
19. Бурлев В.А., Шишканова О.Л., Ильясова Н.А., Серов В.Н. Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9., №3. – С. 10–15.
20. Буткова О. И. Характеристика гормонального статуса у женщин с наличием погибшего плода в матке в зависимости от срока беременности / О. И. Буткова, З. Б. Хоминская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1. – С. 35–37.
21. Буштырева И.О. Влияние гинекологической и экстрагенитальной патологии на функциональную активность эндометрия при самопроизвольном аборте, неразвивающейся и физиологической беременности в 1 триместре / И.О. Буштырева, Н.Б. Лаура, М.В. Левченко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. №9. – С. 11–15.
22. Владимирова Н. Ю., Янн О. Б., Когут Е. П., Лебедева А. Г. Исходы беременности и родов у женщин, страдающих привычным невынашиванием. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – №1. – С.21–24.
23. Воропаева Е.Е. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез, клинко–морфологическая характеристика, реабилитация: автореф. дис. д-ра мед. наук. Челябинск., 2011. – 45с.
24. Воронова О.В. Патоморфологические изменения эндометрия при неразвивающейся беременности / О. В. Воронова, Т. Е. Феоктистова, И. А. Ветошкина, Н. В. Савичева, А. Х. Барсегян // Мать и дитя : мат-лы V регионального форума (Геленджик, 28–30 июня 2011 г.) / под ред. Г. Т. Сухих. – М.: МЕДИЭкспо, 2011. – С. 41–42.

25. Герасимова О.П., Милованов А.П. Клинико–морфологический контроль эффективности прегравидарного лечения женщин с неразвивающейся беременностью // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2009. – №7. – С.76–78.
26. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 1150 с.
27. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. — СПб., 1999. – 96 с.
28. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) // "Проблемы репродукции." – 2012. – Т.18., №1. – С. 42–46.
29. Городецкая О.С. Общая магнитотерапия в комплексном лечении хронического эндометрита: дисс ... канд. мед. наук. – Н.Новгород., 2013. – 153 с.
30. Гуменюк Е.Г., Погодин О.К., Власова Т.А. Акушерство: Физиология беременности. // Учебное пособие. Издательство: Интелтек, Петрозаводск, МедЭкспертПресс, 2004. – 170 с.
31. Гусейнова З.С. Особенности профилактики синдрома потери плода у беременных с гиперандрогенией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / З.С. Гусейнова. – М., 2011. – 24 с.
32. Гурбангельдиева Д.Ч. Реабилитация женщин на этапе прегравидарной подготовки после неразвивающейся беременности: авторефер. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 25с.
33. Дергунова Е. Н., Климов В. С. Внутриматочные синехии у женщин с бесплодием: как выявить и лечить? // Молодой учёный. –2017. – № 14.2. – С. 25-29.
34. Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н. Неразвивающаяся беременность: Учебно–методическое пособие / Под ред. О.В. Макарова. — М.: РГМУ, 2002. – С. 5–10.
35. Доброхотова Ю. Э., Сухих Г. Т., Озерова Р. И. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Том 6, N2. – С. 13-18.
36. Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Аушева А.А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе (обзор литературы) // РМЖ. – 2006. – №26. –С. 1954
37. Доброхотова Ю.Э. Актуальные вопросы невынашивания / Сб. клинических лекций. – М., 2007. – 96 с.
38. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико–иммунологические факторы: руководство. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 144 с.

39. Доброхотова Ю.Э., Затилян Н.Г. Микробиоценоз и иммунная система влагалища. Аспекты гормональной регуляции. Учебно-методическое пособие. – М: Издательство РНИМУ., 2012. – 31с.
40. Долгая Г.В. Диагностика, лечение и реабилитация женщин с несостоявшимся выкидышем: автореф. дис. канд. мед. наук / Г.В.Долгая. – Бишкек, 2010. – 132 с.
41. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. – М., Триада ХМ, 2009. – 144 с.
42. Долженко Т.А. Патоморфологическая диагностика антифосфолипидного синдрома как причины неразвивающейся беременности по соскобам эндометрия /дисс...канд. мед. наук. – М.,1995. – С. 96.
43. Дондуп О. М. Белки острой фазы как патогенетические маркёры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С.24.
44. Евстегнеева В.А., Гремячих А.Н., Кудряшова О.Б. Изучение частоты и особенности распределения трансфузионно опасных антигенов эритроцитов у доноров тульской области // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LVII междунар. науч.–практ. конф. № 7(49). – Новосибирск: СибАК, 2016. – С. 5–10.
45. Ефимов В. С., Цакалоф А. К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. // Журнал Лабораторная Медицина. – 1999. –№2. – С.44–48.
46. Жданова В.Ю., Трубникова Л.И., Таджиева В.Д., Измайлова Ф.А., Мартьянова Е.Н. XXI век: анализ антенатальной смертности /Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2009. – С. 491–492.
47. Зайнулина М.С., Глотов А.С., Корнюшина Е.А. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН / Под ред. Э. К. Айламазяна и В. С. Баранова. – Санкт–Петербург: Н–Л, 2009. – 53с.
48. Захарова Е.А. К вопросу о методах прерывания неразвивающейся беременности. // Известия высших учебных заведений. Поволжский район. Медицинские науки. – 2017. – №4. – С. 73–78.
49. Иванов И. И и соавт. Этиологические аспекты репродуктивных потерь. // Таврический медико–биологический вестник. – 2013. – Т.16, №2. – С.181–187.
50. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Бгатова Н.П. Структурные изменения в железистых эпителиоцитах и сосудах эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне предгравидарной подготовки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 25 – 28.

51. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии: Дисс ...докт. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 253 с.
52. Каграманова ЖА. Разработка и обоснование комплексной клинико–иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и её придатков. Дисс .... докт. мед. наук. – М., 2014. –314 с.
53. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е. Факторы риска неразвивающейся беременности на ранних сроках. // Новый армянский медицинский журнал. – 2016. — Т.10, №4. – С. 5–12.
54. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е, Малиновская В.В, Свистунов А.А., Выжлова Е.Н. «Влияние факторов риска на патогенез анэмбрионии в раннем сроке беременности». // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62, №4. – С. 113-126.
55. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., Малиновская В.В., Свистунов А.А., Выжлова Е.Н., Парамонова Н.Б. «Клинико-морфологический и ультразвуковой мониторинг неразвивающейся беременности. Обоснование персонализированного лечения»./Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т.18, №3. – С. 35–45.
56. Каграманова Ж.А., Сускова В.С., Малиновская В.В., Сусков О.И., Емец В.И., Макарова Е.Н. Тактика комплексного иммунологического обследования и лечения воспалительных заболеваний придатков матки. // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т.3, №2. – С. 309–312.
57. Каграманова Ж.А., Сускова В.С., Емец В.И., Малиновская В.В. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных воспалительными заболеваниями придатков матки. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, №2 – С.148–149.
58. Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Терапия рецидивирующей герпес – вирусной инфекции у женщин препаратом "виферон–3". // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – Т1. – С. 44–46.
59. Васильев А.Н., Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Парфенов В.В., Выжлова Е.Н., Серова Е.В. Эффективность терапии рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции препаратом виферон, гель для местного применения у женщин. // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – №4. – С. 88–91.
60. Камлюк А. М. Невынашивание беременности – актуальные проблемы деторождения / А. М. Камлюк // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 15–21.
61. Ковалева Ю.В. Хронический эндометрит. – СПб.: Издательство Политехнического университета, 2010. – 108с.
62. Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних

- сроков, ассоциированном с хроническим эндометритом. // Архив патологии. – 2009. – Т.71, № 5. – С. 40 – 43.
63. Котикова И. В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток: автореф. дис ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.
  64. Кошелева Н. Г., Плужникова Т. А. Санкт–Петербургский центр профилактики и лечения невынашивания беременности. Итоги научной и практической деятельности. // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2002. – №2. – С.84–87.
  65. Кошелева Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова // Consillium Medicum. Гинекология. – 2008. – № 7. – С. 1–8.
  66. Краснопольский В.И. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова и др.. – М., 2008. – 31с.
  67. Краснопольский В. И. Патогенетическое обоснование тактики ведения женщин с неразвивающейся беременностью [Текст] / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, Л. И. Липовенко и др. // Мать и дитя: мат–лы VI российского форума (Москва, 12–15 октября 2004 г.) / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М.: МЕДИЭкспо, 2004. – С. 101–102.
  68. Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н., Демидова Е.М. Изменение компонентов внеклеточного матрикса и его регуляторов в эндометрии женщины с привычным невынашиванием беременности // Архив патологии. – 2002. –Т. 64, №1. – С. 18–22.
  69. Кузьмина Т.Е., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Прегравидарная подготовка. Современные концепции. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – №5. – С. 47–54.
  70. Кулаженко В.П. Аномалия развития абортусов / Кулаженко В.П. // Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина., 1991. — С. 81–98.
  71. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / под ред. Кулакова В.И., Манухина Г.М., Савельевой Г.М. / М.: ГОЭТАР– Медиа., 2011. – 1088с.
  72. Ланцакова П.Е. Об особенностях неразвивающейся беременности на ранних сроках у перво- и повторнбеременных женщин. // Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке». – 2016. – Т. 18, №12. – С. 67-70.
  73. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом // Трудный пациент. – 2012. – №5. – С. 38–43.
  74. Линник А.П. Иммуноэндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – Т.13, №2. – С. 4–7.

75. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – №7. – С. 1–6.
76. Лычагин А.С, Малинина О.Ю. Невынашивание беременности: вклад мужского фактора и возможности его преодоления. // Проблемы репродукции. – 2017. – Т5. – С. 108–114.
77. Лузин А.А. Оптимизация врачебной тактики у женщин с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2009. – 23 с.
78. Макаева Д.А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания беременности: дисс... канд. мед. наук. – М., 2011. – 111с.
79. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана // РМЖ. – 2016. – № 15. – С. 1001–1004.
80. Макаров В.В, Гусев А.А., Гусева Е.В., Сухарев О.И. Основы инфекционной иммунологии. / Владимир, Москва: Фолиант, 2000. –176 с.
81. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике.: монография /под ред. А.Д. Макацария. М.: Руссо, – 2001. – 344 с.
82. Макацария А.Д., Кодзасова З.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 31–32.
83. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – Москва: Триада-Х, 2008. — 80 с.
84. Макацария А.Д. Современные аспекты невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. – №7. – С. 68–69.
85. Маклюк А.М. Патогенетические аспекты невынашивания беременности ранних сроков: автореф. дисс ... канд. мед. наук. – Ростов–на–Дону, 2010. – 24 с.
86. Малиновская В.В., Каграманова, Ж.А, Соловьева, М.Н., Якубович, Д.В. Клиническое исследование эффективности виферон–геля у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. /ДТ11 Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство». – Москва., 2001. –394с.
87. Малышева О.Г., Агаркова Л.А., Бухарина И.Ю. Гиперандрогения у беременных: этиопатогенез, диагностика, лечение, перинатальные исходы (обзор литературы)//Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т.33, №5. – С.46–52.
88. Мальцева Л.И. Механизмы развития осложнений беременности и перинатальных повреждений плода при микоплазменной инфекции у женщин: автореф. дисс. д–ра мед. наук. — Казань, 1996. — 46 с.

89. Мальцева А.Н. Невынашивание беременности. Алгоритм прегравидарной подготовки и ведение беременности: методическое пособие. /А.Н. Мальцева, Г.А. Лазарева, И.Н. Медведева. – Курск: Изд-во Курского гос. мед. ун-та., 2011. – 54 с.
90. Мальцева Л. И. Сравнительная характеристика частоты осложнений, возникающих при прерывании беременности ранних сроков методом вакуум-аспирации и медикаментозным методом с помощью препарата мифепристон / Л. А. Лобова, Э. Р. Ириятуллина // Практик. медицина. – 2007. – № 1,16. – С. 7–9.
91. Мандрыкина Ж. А. Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы, автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2010. – 25 с.
92. Манухин И.Б., Колесов А.А., Семенцова Н.А., Чабоян А.Г. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита // Акуш. и гин. – 2013. – №5. – С. 76–78.
93. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян // Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
94. Манухин И.Б., Акуленко Л.В., Мачарашвили Т.К., Ибрагимова Э.О. Перспективы использования комплексной оценки клинико-морфологических данных в диагностике и прегравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом. //Лечащий врач. – 2015. – №5. – С.72–76.
95. Манухин И.Б., Гогсадзе Л.Г., Гогсадзе И.Г., Пономарева Ю.Н. Клинико-морфологическое обоснование прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом. // Лечащий врач. – 2014. – №6. – С.76–79.
96. Маркова Ж.Г., Мусатова Е.В., Тарлычева А.А., Шилова Н.В. Эффективная диагностика хромосомных аномалий при невынашивании беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.
97. Мелешкина О. И. Метаболические и генетически детерминированные признаки неразвивающейся беременности: автореф. дисс. канд. мед. Наук. – Уфа, 2011. – 24с.
98. Медведев Э.А., Воропаева Б.И., Казачков Е.Е., Казачкова Е.Л. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 36–41.
99. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. – Красноярск, 2009. – 211с.
100. Милованов А.П. Причины и дифференциальное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей / Под ред. Милованова А.П., Серовой О.Ф. – Производственно-издательский комбинат ВИНТИ, 2011. – 214 с.

101. Милованов А.П., Ожиганова И.Н., Татарова Н.А., Чирский В.В. Эмбриохориальная недостаточность и неразвивающаяся беременность. // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – №4(147). – С. 62–68.
102. Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. // Медицинские новости. – 2012. – №2. – С.12–17.
103. Мороз С.В. Выделение, физико–химическая характеристика и иммунохимические свойства трофобласт специфического бета 1–гликопротеина: автореф. дисс...канд. хим. наук. –Владивосток, 1986 – 26 с.
104. Морскова М.Р. Особенности течения беременности и родов при хламидийной инфекции у женщин с привычным невынашиванием: автореф. дисс ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2011. – 21с.
105. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно–воспалительных процессов на примере лечения хронического эндометрита. Взгляд клинициста // Трудный пациент. – 2013. – Т.11, № 8–9. – С. 20–24.
106. Несяева Е.В. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных особенностей неразвивающихся беременностей с нормальным и аберрантным кариотипом эмбриона. – автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2005. – 10с.
107. Никонов А. П. Искусственное прерывание беременности в поздние сроки методом расширения шейки матки и одномоментного удаления плодного яйца (D&E) / А. П. Никонов, А. Д. Липман, Р. А. Чилова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 23–26.
108. Пансатова Д.У. Реабилитация женщин после неразвивающейся беременности: автореф. дис... докт. мед. наук. – Самарканд, 2013. – 38 с.
109. Пересада О.А., Дусь И.Л., Камлюк А.М. Современная концепция невынашивания беременности: Этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение. – Минск: БелМАПО, 2005. – 69с.
110. Петров Ю. А. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита в когортах с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. —2011. —№ 6. — С. 274–282.
111. Плотко Е.Э. Медикаментозный аборт и вакуум–аспирация на ранних сроках беременности: равноценный выбор? // Вестник РУДН. Серия медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 227–235.



112. Плотко Е.Э. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение осложнений искусственного прерывания беременности: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Е. Э. Плотко. – М., 2013. – 46 с.
113. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 1 – С.44–53.
114. Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности). – автореф. дисс ... канд. мед. наук., М. – 2011. – 24с.
115. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2008 – 31 с.
116. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Невынашивание беременности: руководство для врачей., – М.: ГЭОТАР–Медиа., 2013. – 136 с.
117. Посисеева Л.В. Ранние репродуктивные потери: проблемы и решения / Л.В. Посисеева // Гинекология. – 2012. – №6. – С. 38–40.
118. Прилепская В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 160 с.
119. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2005. – №6. – С.24–29.
120. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М.: ГЭОТАР–Медиа, – 2009. – 200 с.
121. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА, 2004. – 393с.
122. Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А. Ранние сроки беременности. 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Status Praesens, 2009. – 479 с.
123. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение. /под ред. Г. Дж. А. Карпа; пер. с англ.; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 592 с.
124. Радзинский В.Е. Роды в срок! // Медицинский вестник «Здоровье Украины» – 2013. – № 36. – С. 16.
125. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [авт.–сост. В.Е. Радзинский и др.].– М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 48 с.
126. Репина М.А. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность / М.А. Репина, Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Н–Л, 2008. – 40 с.

127. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 581 с.
128. Рудакова Е.Б., Полторака Е.В., Пилипенко М.А., Лобода О.А. Роль хронического эндометрита и тромбофилии в формировании презембрионических и эмбрионических потерь / Сб. тезисов Всероссийской научно–практической конференции «Амбулаторнополиклиническая практика – платформа женского здоровья». – М., 2009. – С. 33–36.
129. Рустанович Ю.Г. Особенности антиоксидантной системы в патогенезе неразвивающейся беременности. Дисс ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 141с.
130. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: учебник для медицинских вузов. – М: ГОЭТАР., 2005. – 230с.
131. Сайфиддинова Ф.А. Состояние фето–плацентарной системы у беременных с варикозной болезнью и анемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.А. Сайфиддинова. – Душанбе, 2012. – 22 с.
132. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность / И.А. Салов. – Саратов: Издательство СГМУ, 2010. – 334 с.
133. Самородина Л. А., Кормакова Т.Л. Невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты. // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2002. – №2. – С.28–32.
134. Селихова М.С., Кузнецова О.А., Вдовин С.В., Дмитриенко Г.В. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? // Доктор. Ру. – 2012. – № 7. – С. 20–25.
135. Селихова М.С., Вдовин С.В., Углова Н.Д. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – №26. – С. 1950–1951.
136. Серова О.Ф. Новые подходы к прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. // Российский вестник акушера–гинеколога. — 2001. – №1. – С.69–74.
137. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акушерство и гинекология. — 2001. — №3. — С.19–23.
138. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.Триада — Х, 2002. – 304с.
139. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему //Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 24–27.
140. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. – Москва: МЕД пресс–информ, 2009. – 352с.
141. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т.Сухих. – Москва: МИА, 2010. – 536 с.

142. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / 3-е изд. – М.: МЕД пресс-информ, 2013. – 224 с.
143. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита // «Репродуктивная эндокринология». – 2012. – Т. 3., №1. – С. 60–63.
144. Скворцова М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М.Ю. Скворцова, Н.М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – № 1. – С. 40–42.
145. Соколов Д.И., Сельков С.А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты // НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН. – Санкт-Петербург: Н-Л, 2012. – 206 с. (Серия: Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»)
146. Соснова Е. А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е. А. Соснова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 5. – С. 72–78.
147. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. // автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 29с.
148. Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.– 223 с.
149. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Показатели иммунного статуса при хронических герпесвирусных заболеваниях. Медицинская иммунология. – 2006. – № 8(2–3). – С. 291–293.
150. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Акушерство. – М.: Glycoscop. J. – 2009. – Vol. 26, № 3. – Р. 359–366.
151. Стрижаков А.Н. и др. – Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 5–11.
152. Сухих Г. Т., Файзуллин Л. 3., Мурашко Л. Е. и соавт. Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом. // «Мать и дитя»: Материалы III Российского Форума. –М.– 2001. – С.212–213.
153. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.
154. Таблова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и

- молекулярногенетические особенности (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С.17–22.
155. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А. и др. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4(2). – С. 110–112.
  156. Тебелев Б.Г., Рогожина И.Е. Основные причины и способы профилактики ранних репродуктивных потерь // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7., №3. – С. 593–598.
  157. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики): дисс ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 344 с.
  158. Тирская Ю. И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: авто-реф. дис... канд. мед. наук. – Омск, 2008. – 22 с.
  159. Титченко Ю.П., Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности // Российский вестник акуш. гин. – 2014. – Т.14, №1. – С. 55–58.
  160. Тихомирова С.В., Диунов А.Г., Палютина Е.Ю., Мешкова А.К., Смирнова Н.А. Анализ аномалий кариотипа плода при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. –Т.20, № 2. – 34–38 с.
  161. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // Материалы Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства». – 2013. – Т. LXII, выпуск 3 .–С. 83–86.
  162. ТральТ.Г., Толибова Г.Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2014. –№63(4). – С.60–68.
  163. Унанян А.Л. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Т.А. Демура // Status praesens. – 2012. – №8. – С. 23– 26.
  164. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3-х т. Т. 3: пер. С англ. – М.: Мир, 1990. – 366 с.
  165. Шестакова И.Г. Реабилитация беременности после потери беременности // Гинекология. – 2009. – Т.11., №4. – С. 55–58.

166. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореферат доктора мед. наук. / А.В. Шуршалина – М., 2007. – 21с.
167. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии // Гинекология. – 2011. – Т.13, №5. – С. 28–31.
168. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфо–функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации»//Акушерство и гинекология. – 2011. – №7(2). – С.9–13.
169. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С. А. Хронический эндометрит – проблема и решения // Гинекология (Коллоквиум) – 2012. – № 3. – С. 34–38.
170. Юдаев В.Н., Серова О.Ф., Трифонова И.А. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь // Вестн. последипломного медицинского образования. – 2010. – №1. – С. 36–38.
171. Явелов И.С. Гомоцистеин и атеротромбоз. // Русский Медицинский Журнал. – 1999. – Том 7, №3. – С.1–3.
172. Ящук А.Г., Юлбарисова Р.Р., Попова Е.М. Неразвивающаяся беременность: современные возможности консервативного ведения// Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – №6. – С.29–33.
173. Acosta A.A., Elberger L., Borghi M. et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. // Fertil Steril. 2000. – Vol. 73, (4). – P. 788–798.
174. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. // Hum Reprod Update. — 2006. — Vol. 12(6). – P. 731–746.
175. Adams SM, Gayer N, Hosie MG, Murphy CR. Human uterodomes (pinopods) do not display pinocytotic function. // Hum Reprod. — 2002. — Vol. 17(8). – P. 1980–1986.
176. Adgeboeva P.A., Pey Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis // Hum. Pathol. – 2010. –Vol. 41. – P. 33–37.
177. Ara G., Nargis S., Khatun R., Saha A. Vaginal misoprostol as a medical management in early pregnancy loss. // Int J Gynecol Obstet. – 2009. – Vol. 107. – 533–534.
178. Arredondo F., Noble E.S. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. // Semin. Reprod. Med. 2006. – Vol.24, N1. – P.33–39.
179. Bertina R. M., Reitsma P.H., Rosendaal F.R., et al., // Seminars Thrombosis Haemostasis. – 1995. – Vol.74. – P.449–453.
180. Boots C.E., Bernardi L.A., Stephenson M.D. The frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. // Fertil Steril.– 2014. – Vol.0282, №14. – P. 453–461.
181. Botella–Zlusia J. Endocrinology of women. // Philadelphia: Saunders. – 1973.

182. Bovil E. G., Hasstedt S. J., Leppert M. F., et al. Hereditary thrombophilia as a model for multigenic disease. // *Journal Thrombosis and Haemostasis*. – 1999.– Vol.82.–№2.– P.662–667.
183. Brenner B. Thrombophilia in pregnancy and its role in abortion / B. Brenner // *Women's Health*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 35–38.
184. Cao W., Xu W. et al. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and cytokines interact with estradiol in cases of missed abortion. // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – N. 7(2). – P. 417–422.
185. Col–Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.O. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* – 2014. – Vol.30, №2. – P. 153–156.
186. Creasy M. R., Crolla J., Alberman E. A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. // *Hum. Genetic.* –1976.– Vol.31.– P. 177
187. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol.69. – N.5. – P.509–517.
188. Drozdik M. Interleukin–6 level and gene polymorphism in spontaneous miscarriage. // *Tissue Antigens*. – 2013. – Vol.82, №3. – P. 171–176.
189. Fang Y., Yu S. et al. Association of Dll4/notch and HIF–1 $\alpha$  –VEGF signaling in the angiogenesis of missed abortion // *PLoS One*. – 2013. – Vol.9. – N.8(8)
190. Gronlund A., Gronlund L., Clevin L., Andersen B., Palmgren N., Lidegaard Ø. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone+misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi–center trial in Copenhagen county, Denmark. // *Acta Obstet Gynecol Scand* – 2002. –Vol. 81 – P.1060–1065.
191. Early Pregnancy Loss. ACOG. Practice Bulletin Number 150, Obstetrics & Gynecology: May 2015 – Vol. 125 – Issue 5 – P. 1258–1267.
192. Ibrahim M.I., Harb H.M., Ellaithy M.I. et al. First trimester assessment of pentraxin–3 levels in women with primary unexplained recurrent pregnancy loss // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol.165, №1. – P.3741.
193. Yamini Sharad Pokale. Recurrent Miscarriage. // *International Research Journal of Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 3(9) – P.13–19.
194. Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., Strizhakov A.N., Malinovskaya V.V., Shevchenko S.B., Vyizhlova E.N.  $\beta$  – HCG and periods before and after abortion in the early stages of non–developing pregnancy. // *Science and Education XIII International Research and Practice Conference*. – 2016, November 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup>. – P. 298–304. (In Germany).

195. Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., Shevchenko S.B., Strizhakov A.N., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N. Risk factors of non-developing pregnancy in the early stages. // The new Armenian medical journal. –2016. – T.10(4). – P. 5–12. (In Armenia).
196. Kagramanova J.A., Lanshchakova P.E., Strizhakov A.N., Malinovskaya V.V., Shevchenko S.B. Age, anamnesis and blood group in non-developing pregnancy. // International Conference on European Science and Technology. – 2016. – Oct. 12–13. – P.167–174. (In Germany).
197. Kagramanova Zh.A., Lanshchakova P.E. Age, anamnesis of women as risk factors for nondeveloping pregnancy in the early stages. XVII Russian Scientific and Educational Forum «Mat I ditya». – 2016. – P.178–179. (InRussia).
198. Karakaya Y.A., Ozer E. The role of Hofbauer cells on the pathogenesis of early pregnancy loss. // Placenta. – 2013. – N.34(12). – P.12111215.
199. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemistrical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 405–410.
200. Kogan E.A., Demura T.A., Vodianoï V.I., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis // Arkh. Patol. – 2012. – N.74(3) – P.15–17.
201. Kolte A.M., Bernardi L.A., Christiansen O.B., Quenby S., Farquharson R.G., Goddijn M., Stephenson M.D. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. // Hum Reprod. – 2015. – 30(3) P. 495—8.
202. Kutteh W.H., Park V.M., Deicher S.R. Hypercoagulable state mutation and lysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1048–1053.
203. Kutteh W.H. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss / W.H. Kutteh, D.A. Triplett // Semin Reprod. Med. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 54–66.
204. Lorenzi T, Turi A, Morroni M, Vitali A, Tranquilli AL, David G, Castellucci M, Marzioni D. Modulation of syndecans in the uterus throughout the menstrual cycle: comparison between endometrium and myometrium // Fertil. Steril. – 2011. – Vol.95. – N.8. – P.2608–11.
205. Machtinger R., Stockheim D., Seidman D.S., Lerner Geva L., Dor J., Schiff E., Shulman A. Medical treatment with misoprostol for early failure of pregnancies after assisted reproductive technology: a promising treatment option. // Fertil Steril – 2009. –Vol. 91– №5 – P. 1881–1885.
206. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev. – 2011.– Nov.9;(11)

207. Odeh M., Tendler R., Kais M., Maximovsky O., Ophir E., Bornstein J. Early pregnancy failure: Factors affecting successful medical treatment. // Israel Med Ass J. – 2010. – Vol.12. – №6. – P. 325–328.
208. Papaioannou George I., Argyro Syngelaki, Leona C.Y. Poon, Jackie A. Ross, Kypros H. Nicolaides. Normal Ranges of Embryonic Length, Embryonic Heart Rate, Gestational Sac Diameter and Yolk Sac Diameter at 6–10 Weeks. // Fetal Diagnosis and Therapy. – 2010. – Vol. 28(4) – P. 207–219. (In Switzerland).
209. Prins J.R., Gomez–Lopez N., Robertson S.A. Interleukin–6 in pregnancy and gestational disorders // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol.95, №1–2. – P. 114.
210. Rai R.S. Antiphospholipid Syndrome and Recurrent Miscarriage. // Journal of Postgraduate Medicine. – 2002. – Vol. 48(1) – P. 3–4.
211. Robberecht C., Pexsters A., Deprest J. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero–embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss // Prenatal Diagnosis. – 2012. – Vol. 32(10). – P. 933–942.
212. Shimoni N, Davis Controlled Trial. Obst Gyn: A, Ramos M, Rosario L, Westhoff C. Timing of Copper Intrauterine Device Insertion After Medical Abortion: A Randomized. – 2011. – Vol. 118(3) – P. 623–628.
213. Singh M., Chaudhry P., Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors // J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 210. – P. 5–14.
214. Szekeres–Bartho J., Balasch J., Szekeres–Bartho J., et al. Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical School, Pecs University. // Hum Reprod Update. – 2008. Jan–Feb. – Vol. 14(1). – P. 27–35.
215. Tasnim N, Mahmud G, Fatima S, Sultana M. Manual vacuum aspiration: a safe and cost–effective substitute of Electric vacuum aspiration for the surgical management of early pregnancy loss. // J Pak Med Assoc. – 2011. – Vol. 61(2). – P.149–53.
216. Khaskheli M. Evaluation of early pregnancy loss. // Pak J Med Res. – 2002. – Vol.41 – P. 70–2.
217. Say L, Kulier R, Gulmzoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – P.25.
218. Sattar ZA, Singh S, Fikree FF. Estimating the incidence of abortion in Pakistan. // Stud Fam Plann. – 2007. – Vol. 38. – P. 11–22.
219. Vlaanderen W. Risk factors for structural chromosomal abnormality in > or =2 miscarriages, as an instrument for selective karyotyping // Ned Tijdschr geneesk. – 2007. – Vol.151, №15. – P. 863–867.