

Ланцакова Полина Евгеньевна

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ
И РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН
С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук

Каграманова Жанна Арутюновна

Официальные оппоненты:

Хашукоева Асият Зульчифовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры

Зароченцева Нина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, заместитель директора по науке

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 14 » сентября 2020 г. в «14.00» часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан 2 июля 2020г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук,
профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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., 2019; Адамян Л.В., 2017; Агаркова И.А., 2017; Радзинский В.Е., 2016; Подзолкова Н.М., 2013; Салов И.А., 2010). Установить истинную причину «замершей беременности» удастся не всегда. Наиболее часто в качестве основных причин неразвивающейся беременности рассматривают хромосомные аномалии, инфекционные заболевания, гормональные, иммунные нарушения (Зароченцева Н.В., 2017; Доброхотова Ю.Э., 2016; Макацария А.Д., 2012; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010).

Основу патогенеза НБ, составляет хронический эндометрит, так как воспалительная реакция всегда сопровождает отторжение некротизированных ворсин хориона. Роль патологии эндометрия в патогенезе НБ несомненна. Адекватное морфофункциональное состояние эндометрия является одним из основных факторов, обеспечивающих успешную имплантацию и развитие эмбриона (Хашукоева А.З., 2017; Зароченцева Н.В., 2017; Милованов А.П., 2016; Зуев В.М., 2015).

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. (Зароченцева Н.В., 2017; Липатов И.С. 2017; Доброхотова Ю.Э., 2016). 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 и усугублению имеющихся патогенетических нарушений. При лечении НБ ранних сроков, использование мануальной вакуум - аспирации под контролем гистероскопии представляется «золотой серединой» (Каграманова Ж.А. и соавт. 2019).

Данные литературы свидетельствуют о целесообразности глубокого изучения патогенеза, совершенствования комплексной диагностики факторов риска НБ, морфологических и иммуногистохимических критериев хронического эндометрита с оценкой рецептивности эндометрия по системе Alred Scoring Guideline, алгоритмов персонализированного лечения НБ, для обоснования проведения реабилитации и прегравидарной подготовки.

Перечисленные выше аспекты явились основанием к выполнению данного исследования, определив его цель и задачи.

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 НБ 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 (ПЯ) после замирания как фактора, потенциально определяющего патогенетические особенности состояния эндометрия при НБ по типу анэмбрионии (АН) и гибели эмбриона (ГЭ).
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 НБ 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 НБ 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 плодного яйца (ПЯ), длительности персистенции замершего ПЯ в полости матки, степень отставания размеров ПЯ и уровня β -ХГЧ от нормы по СВД ПЯ, эмбриона по КТР с уровнем β -ХГЧ в крови, определены корреляционные связи данных показателей у пациенток с НБ при АН и ГЭ, как наиболее часто встречающейся патологии.

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.

Практическая значимость

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 β - 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 недель беременности. Обоснована необходимость проведения морфологического мониторинга 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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Неразвивающаяся беременность на раннем сроке является многофакторным состоянием, включающим, одновременно как 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%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология».

Внедрение результатов исследования в практику

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

Апробация материалов исследования

Материалы диссертации представлены на: 1. XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», Москва, 2017 г.; 2. VI Общероссийском конгрессе «Ранние сроки беременности. Проблемы ВРТ», Москва, 2017 г.; 3. V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», г. Санкт-Петербург, 2019 г.; 4. XXXIII Школе «Перинатальная медицина с курсом неонатологии Российского Общества акушеров - гинекологов» РОАГв г. Ставрополь, 28-29 ноября 2019 г.; 5. Poster presentation «Non-developing pregnancy in the early stage: new approach to pathogenesis and diagnostics». Drug Discovery & Therapy World Congress 2017 and Global Biotechnology Congress 2017, July 10th – 13th, 2017, Westin Copley Place, Boston, MA, USA; 6. Poster presentation «Molecular-genetic and morphological diagnostic of gravity endometrium and choral tissue in early pregnancy loss» Sechenov International Biomedical Summit 2018, 21.05 – 23.05.2018, Moscow, Russia.

Апробация диссертации состоялась на заседании конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 29 ноября 2019 г. (протокол № 5).

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Ланцаковой П.Е., получены ею самостоятельно на базе УКБ № 4 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), гинекологическое отделение, с 2017 г. - отделение онкогинекологии (зав. отд. Ищенко А.А.).

Публикации по материалам исследования

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Минобразования РФ и науки, а также зарубежных журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики обследованных больных, описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 219 источников, в том числе 47 иностранных авторов. Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, иллюстрирована 56 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследуемых больных и методы исследования

В основу работы положены результаты комплексного обследования 130 женщин с НБ при сроке до 12 недель в возрасте от 18 до 41 года. Все женщины, поступающие с диагнозом НБ, были распределены нами случайным методом, на две группы в зависимости от метода эвакуации ПЯ: основная группа – мануальной вакуум-аспирации под контролем видеогистероскопии (n=100); группа сравнения – методом электрической вакуум-аспирации (n=30).

Женщины основной группы (n=100) были распределены на три группы в зависимости от УЗИ критериев НБ. В первую группу вошли женщины с диагнозом НБ по типу анэмбрионии I типа (АНИ) (Empty sac), (n=44), вторую - НБ по типу анэмбрионии II типа (АНИI) (Yolk sac), (n=10) и третья – с гибелью эмбриона (Embryonic miscarriage), (n=46).

Общеклиническое исследование включало сбор анамнестических данных, изучение соматической и гинекологической заболеваемости. При поступлении всем женщинам проводили лабораторную диагностику: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, мазок на флору, определяли сывороточную концентрацию β -ХГЧ. Проводили специальные методы обследования: ПЦР-диагностика, серологическое исследование крови для диагностики вирусных инфекций, гормональное обследование по фазам 2 менструального цикла, изучали часто встречающиеся полиморфизмы генов системы гемостаза, диагностику АФС проводили общепринятыми методиками.

Молекулярно-генетическое исследование хориальной ткани у 53 женщин с НБ по типу АНИ и ГЭ проводили для поиска анеуплоидий по хромосомам: X, Y, 13, 14, 16, 18, 21, 22. Метод исследования: мультилокусная количественная флуоресцентная ПЦР с последующим фрагментным анализом на генетическом анализаторе ABI 3100.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили при госпитализации пациенток 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. Проводили оценку эхографических критериев НБ, оценивали размеры матки, СВД ПЯ, размеры КТР эмбриона. Нами были изучены временные характеристики развития ПЯ, КТР эмбриона от зачатия до замирания и задержки патологического ПЯ и эмбриона в полости матки до выявления и постановки окончательного диагноза НБ при АНИ и ГЭ.

Методику мануальной вакуум – аспирации ПЯ осуществляли с помощью шприца-асpirатора Iras MVA Plus, под контролем жидкостной проточной гистероскопии по общепринятой методике. В качестве среды для расширения полости матки использовали изотонический раствор хлорида натрия. После мануальной вакуум - аспирации плодного

яйца при НБ проводили морфологическую оценку состояния гравидарного эндометрия и хориальной ткани по характеру и степени воспалительных процессов, дисциркуляторных нарушений, некротических изменений, состояний ворсин хориона.

В дизайн комплексной диагностики нами был включен первый морфологический мониторинг, после первичного комплексного лечения, на 7 день второго менструального цикла. Проводили оценку состояния эндометрия на наличие признаков хронического эндометрита или остаточных явлений хронического эндометрита и УЗИ состояния эндометрия (Хашукоева А.З. 2012).

Второй морфологический и иммуногистохимический мониторинг проводили во вторую фазу (на 21 – 23 день) второго менструального цикла для оценки состояния рецептивности эндометрия и степени зрелости «окна имплантации», подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии, УЗИ состояния эндометрия. Для определения уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона использовали полуколичественную систему Allred Scoring Guidline оценки процента окрашенных ядер клеток (proportion score, PS) и интенсивности окраски ядер клеток (intensity score, IS), которые затем суммировали: TS (total score) = PS + IS. Общий результат по Allred Score колебался от 0 до 8 баллов (Добролюбова Д.А., 2015; Козырева Е.В., 2016).

Статистические методы

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью биометрических методов анализа. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического (m). Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Для анализа распределения частот признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий χ^2 . Результаты считались достоверными при $p < 0,05$. Обработку цифрового материала проводили с использованием метода вариационной статистики при помощи программ Excel 15.0 (Microsoft Office 2016 MacOS) и Statistica 10. Для графического представления данных использовали программное обеспечение Excel 15.0 (Microsoft Office 2016 MacOS).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе обследования всех пациенток, включенных в настоящее исследование, были детально проанализированы возраст, перенесенные и сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства, акушерский и гинекологический анамнез.

Скудные кровяные выделения из половых путей были отмечены при поступлении у 69%, кровянистые выделения отсутствовали у 31% женщин. При поступлении 28% женщин принимали препараты прогестерона для сохранения беременности, не принимали -

в 72%. Средний возраст женщин с НБ составил $29,8 \pm 5,2$. Нами отмечено два пика НБ – в 24-25 лет, и в 31-32 года (Рисунок 1).

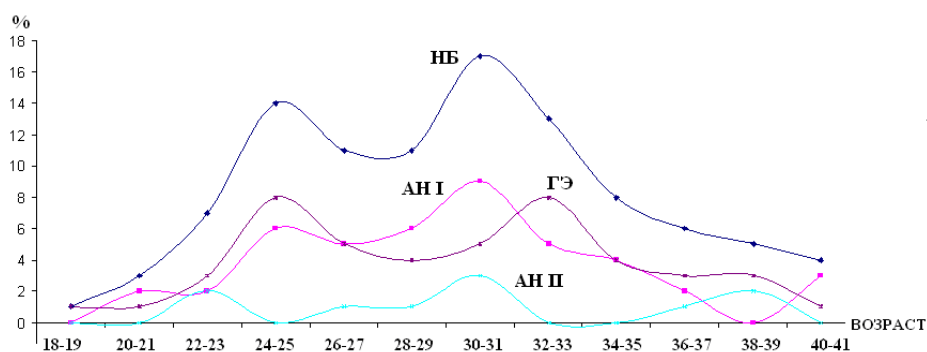


Рисунок 1. Доли пациенток в разных возрастных промежутках при разных типах НБ и в целом

Отмечено, что в возрастной группе 24-25 лет преобладает НБ по типу ГЭ, у пациенток в 30-31 год значительно чаще наблюдали АН I и АН II типа. Существенная доля первобеременных приходится на возраст 24-25 лет и вносит ощутимый вклад в общую долю НБ (Рисунок 2).

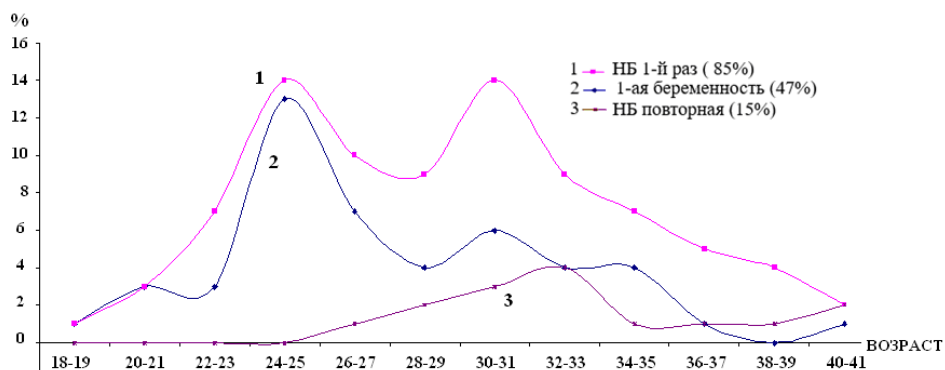


Рисунок 2. Распределение пациенток по кратности беременности и возрасту

Выявлено, что у первобеременных женщин чаще наблюдается АН I типа (57%), тогда как ГЭ - в 43%.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование 53 женщин позволило выявить численные хромосомные нарушения при АН I в 40% наблюдений, у женщин с ГЭ - в 45,4% наблюдений. Соматические заболевания были выявлены у 44% обследованных женщин, и имели сочетанный характер. Нами отмечена заболеваемость ЛОР - органов (37%) - хронического тонзиллита, перенесенного лабиального герпеса и ОРВИ на ранних сроках беременности. Различную гинекологическую патологию имели 53% женщин с НБ. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков диагностировали в 21% женщин. Патология шейки матки выявлена у 30% обследованных женщин. Данная категория заболеваний сочеталась с инфекциями, передающимися половым путем (44%). Для пациенток с АН I, АН II преобладали ВПГ 1 и 2 типа до 41%, уреаплазмоз и

микоплазмоз до 24%. Заболевания вирусной этиологии при ГЭ диагностировали в большей степени (49%); кандидоз (22%); хламидиоз, уреаплазмоз и микоплазмоз (17%).

Частота встречаемости кесарева сечения и родов, осложненных послеродовыми вмешательствами на матке в связи с остатками плацентарной ткани составила 18%, в анамнезе хирургический кюретаж по поводу самопроизвольного выкидыша, НБ и искусственного аборта были отмечены в 30%. Повторная НБ (включая самопроизвольные выкидыши) была выявлена в 18% наблюдений, что позволяет выделить группу женщин с привычным невынашиванием беременности. Из всех женщин с привычным невынашиванием беременности у 22% диагностировали НБ по типу ГЭ, 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%. В проведенных общеклинических и лабораторных обследованиях достоверных статистических различий в обследованных группах выявлено не было. Исключением были статистически достоверные различия (увеличения в 2 раза) у пациенток при НБ по типу ГЭ по сравнению с АНІ и АНІІ средних величин показателей D-димера ($p < 0,05$).

При исследовании уровня гормонов по фазам менструального цикла у пациенток, планирующих беременность, уровень прогестерона во 2 фазу цикла в среднем составил $42,62 \pm 15,89$ и находился в пределах референсных значений (9-83 нмоль/л). У пациенток при НБ по типу ГЭ уровень ДГЭА в среднем составил 11,58 ед., и был почти втрое выше, чем уровень ДГЭА у пациенток с НБ по типу АН – 4,67 ед. Достоверность различий значима ($p < 0,001$).

Срок госпитализации пациенток с НБ в стационар составил в среднем 8 недель при АНІ, АНІІ и 9,5 недель при НБ по типу ГЭ. Определяли срок развития ПЯ при НБ по типу АНІ, длительность его персистенции в полости матки после замирания и степень отставания размеров ПЯ от средних табличных величин СВД ПЯ в норме, соответствующих сроку гестации на день постановки диагноза НБ при УЗИ (Рисунок 3).

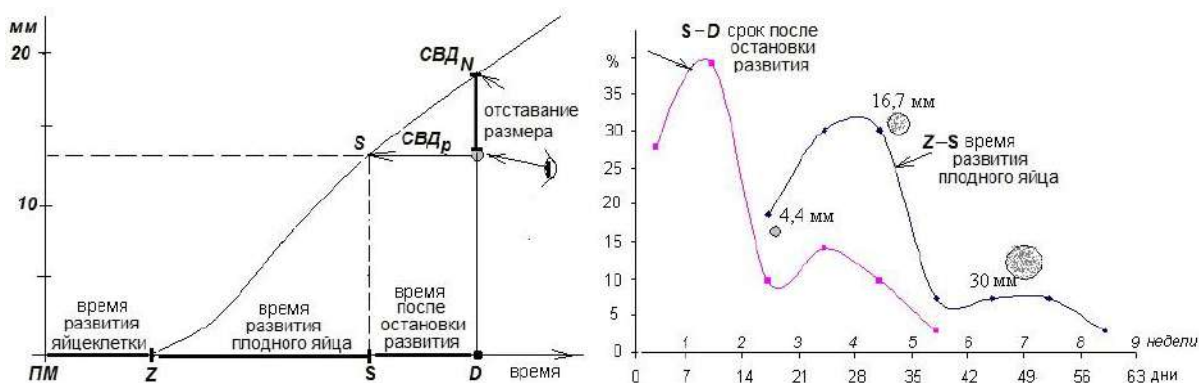


Рисунок 3. Схема развития плодного яйца и период его персистенции в матке при НБ по типу АНІ

Срок развития ПЯ по СВД при АН I типа у 78% пациенток соответствовал от 3 до 5 недель гестации. Данные о средних показателях сроков развития ПЯ по СВД и длительность персистенции его в полости матки представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Средние значения размеров СВД, сроков развития и персистенции
плодного яйца при НБ по типу АН I**

Показатели при АН I	Срок от ЛМР 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	$16,0 \pm 0,6$	$27,4 \pm 11,8$	30 ± 11	44 ± 11	$11,4 \pm 9,6$	12 ± 11
Срок в неделях	$8 \pm 1,6$	—		$4,2 \pm 1,4$	$6,2 \pm 1,4$	—	$1,5 \pm 1,4$
Разброс	35-81	3-42	11,5-48	17-56	31-70	0-35,9	0-36

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 АН I на фоне приема прогестерона у 28% пациенток длительность персистенции замершего плодного яйца в полости матки была дольше и уровень β -ХГЧ продолжал титроваться в крови, в отличие от пациенток, без приема прогестерона.

Временные характеристики соответствия сроков развития и персистенции ПЯ и эмбриона в полости матки после остановки развития при НБ по типу ГЭ для разных сроков беременности по размерам СВД плодного яйца и КТР эмбриона по сравнению с усредненными табличными величинами в норме представлены на рисунке 4.

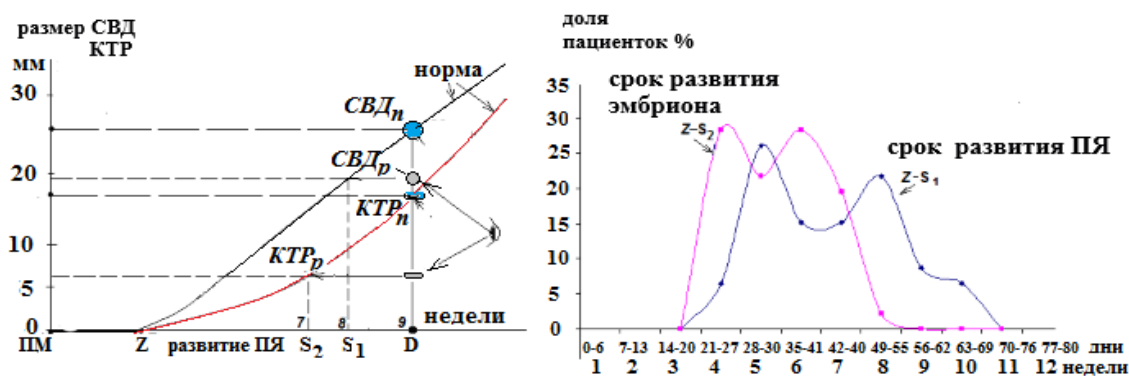


Рисунок 4. Временные характеристики соответствия сроков развития ПЯ и эмбриона при НБ по типу ГЭ

У 96% пациенток срок развития эмбриона составил от 3-4 до 6-7 недель от зачатия (от 21 до 47 дней). В среднем – персистенция эмбриона после замирания составила $2,5 \pm 1,4$ недели, персистенция плодного яйца в полости матки - $1,3 \pm 1,1$ недель (Таблица 2 и 3).

Таблица 2.

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

Показатели при ГЭ	Срок от ЛМР 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 3.

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

Показатели при НБ ГЭ	Срок от ЛМР до 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

При сравнении соответствующих средних величин, указанных в таблицах 1, 2 и 3, достоверность различий была значимой ($p < 0,001$), кроме средних сроков персистенции плодного яйца при АН и ГЭ (t -критерий = 1,3, $p > 0,2$).

Уровень β -ХГЧ в целом при АН в 5-6 раз был ниже нижней границы нормы, а при ГЭ в 2-3 раза. Средний уровень β -ХГЧ при АН у пациенток с кровяными выделениями (**3762±6380 мМЕ/мл**) был в 2,3 раза ниже, чем при отсутствии кровянистых выделений (**8788±7834 мМЕ/мл**), однако, различия оказались статистически недостоверными ($n = 28$; $t = 1,55$; $p > 0,15$). При этом средние величины СВД у них достоверно различались в 3 раза (6±2мм и 18±8мм соответственно), ($n = 41$; $t = 7,63$; $p < 0,001$). При НБ по типу ГЭ у пациенток с кровяными выделениями средний уровень β -ХГЧ сыворотке крови был в 3 раза ниже (**8661±7701 мМЕ/мл**), чем у пациенток не имевших кровянистых выделений (**26348±18289 мМЕ/мл**), различия средних значений статистически достоверны ($n = 34$; $t = 4,08$; $p < 0,001$). При этом средние величины СВД у них были сопоставимы (различия средних СВД недостоверны: $n = 44$; $t = 0,68$; $p > 0,5$).

Нами проведено исследование связи группы крови и резус – фактора с риском возникновения НБ. У женщин АВ (Rh+) группой крови и О (Rh-), А (Rh-) и АВ (Rh-) риск

развития неразвивающейся беременности выше, чем при других группах крови. Женщины со A(Rh+) группой крови не имеют заметного риска НБ.

Удаление плодного яйца при НБ проводили методом мануальной вакуум-аспирации под контролем видеогистероскопии в основной группе и в группе сравнения – методом ЭВА. Показатели сроков госпитализации, лабораторные и ультразвуковые характеристики пациентов группы сравнения не отличались от результатов основной группы.

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 4.

Таблица 4.

Критерии использования МВА под контролем гистероскопии в зависимости от типа НБ.

Тип НБ	Размеры плодного яйца по СВД	Использование шприца-аспиратора Ipras MVA Plus
АН I	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	СВД до 25 мм	Номера насадок 6-7
ГЭ	СВД до 45 мм	Номера насадок 8-9-10 под контролем гистероскопии

В 95% наблюдений осложнений после МВА не наблюдали, тогда, как при ЭВА число осложнений составило 16,7%, что в 3,3 раза больше, чем после МВА (5%) (Доброхотова Ю.Э., 2017).

Анализ полученных нами данных морфологического исследования **хориальной ткани и гравидарного эндометрия** после удаления НБ показал, что 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 (Рисунок 5).

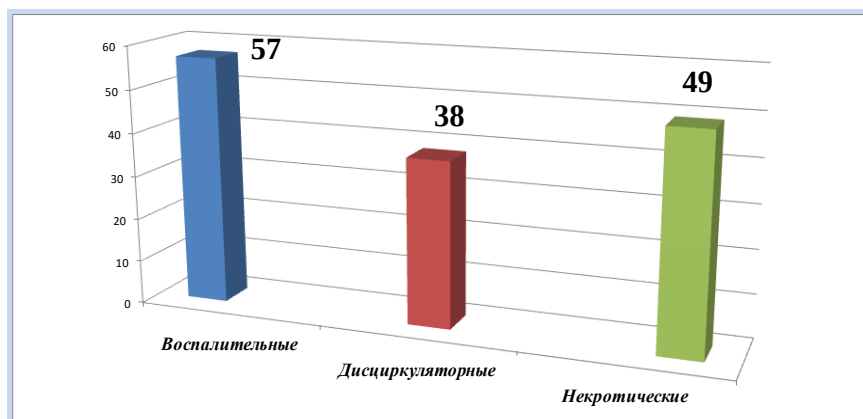


Рисунок 5. Данные морфологического исследования гравидарного эндометрия и хориальной ткани при НБ в целом

Морфологические характеристики гравидарного эндометрия и хориальной ткани при трех типах НБ представлены на рисунке 6.

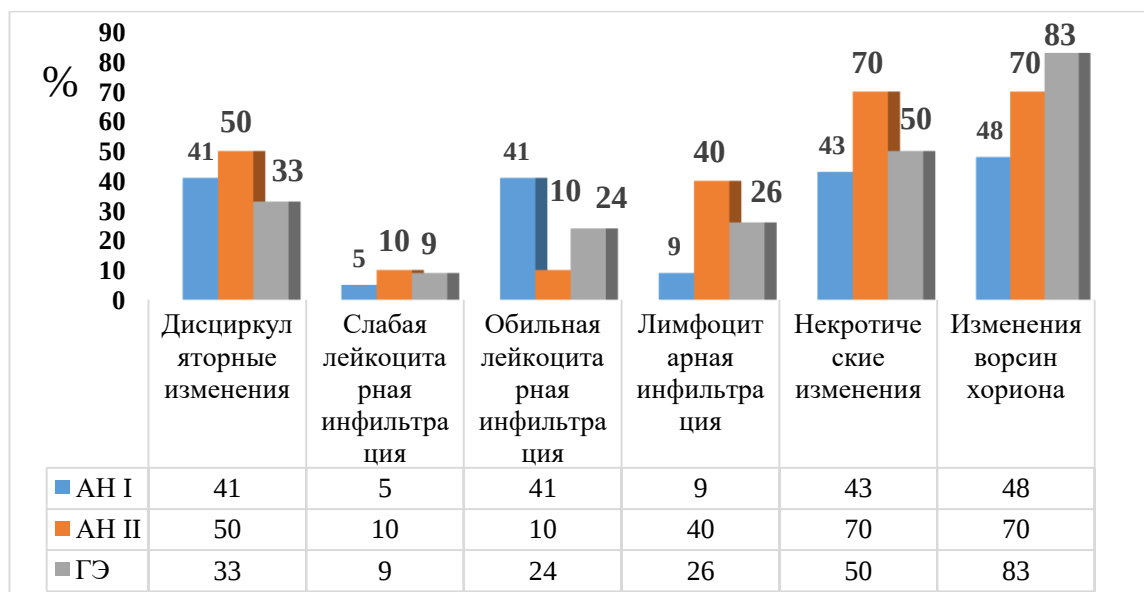


Рисунок 6. Морфологические характеристики гравидарного эндометрия и хориальной ткани при трех типах НБ

Воспалительные изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации по частоте преобладали при АН I - 46%, лимфоцитарная инфильтрация при ГЭ – у 26%, АН II – у 40%.

При отсутствии кровянистых выделений из половых путей, в эндометрии при АН I у пациенток определяли слабую и обильную лейкоцитарную инфильтрацию в 18%, а также полное отсутствие лимфоцитарной инфильтрации. При АН II типа и ГЭ было характерно развитие лимфоцитарной инфильтрации гравидарного эндометрия, как при наличии, так и при отсутствии кровянистых выделений. При наличии кровянистых выделений у пациенток с АН I (48%) умеренную и резко выраженную инфильтрацию полиморфно-ядерными лейкоцитами вплоть до формирования очагов гнойного расплавления наблюдали в 1,7 раза чаще, чем у пациенток с ГЭ.

Нами сформирован алгоритм лечения 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 (Рисунок 7 и Рисунок 8).



Рисунок 7. Алгоритм персонализированного лечения пациенток при отсутствии кровяных выделений

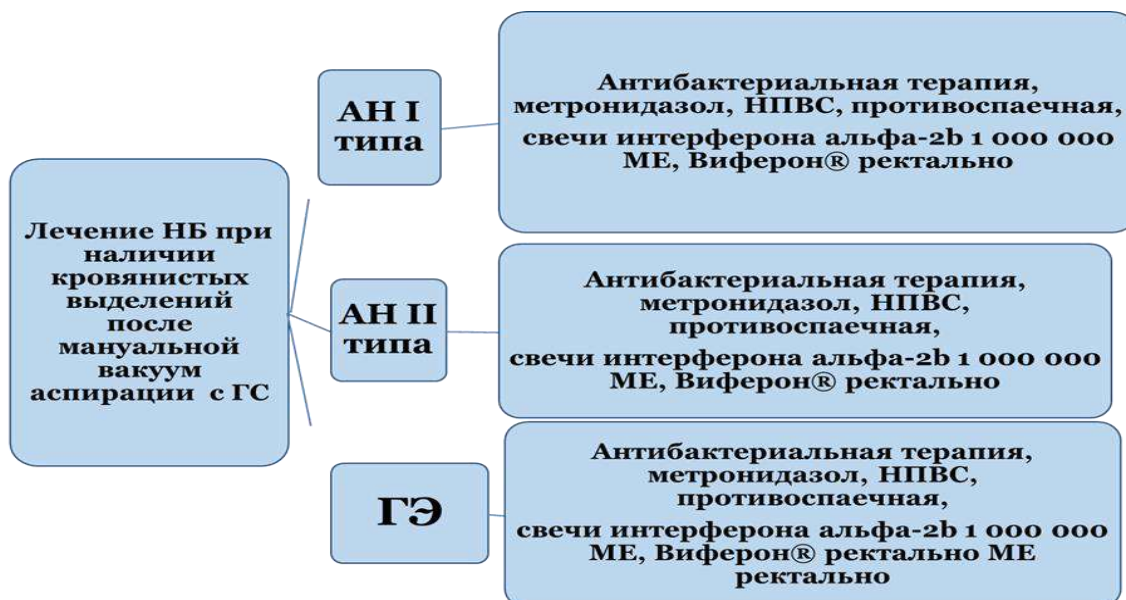


Рисунок 8. Алгоритм фармакотерапии пациенток с НБ при наличии кровянистых выделений

Результаты анализа эффективности первичного лечения с помощью морфологического и ультразвукового мониторинга на 7-8 день 2 менструального цикла представлены на рисунке 9. 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.

Сравнительные результаты ультразвукового мониторинга после МВА и метода электрической вакуум-аспирации (ЭВА) на 7-8 день цикла показали, что толщина эндометрия в двух группах не различалась и составила в среднем $7,91 \pm 1,91$ мм и $6,0 \pm 1,92$ мм соответственно.

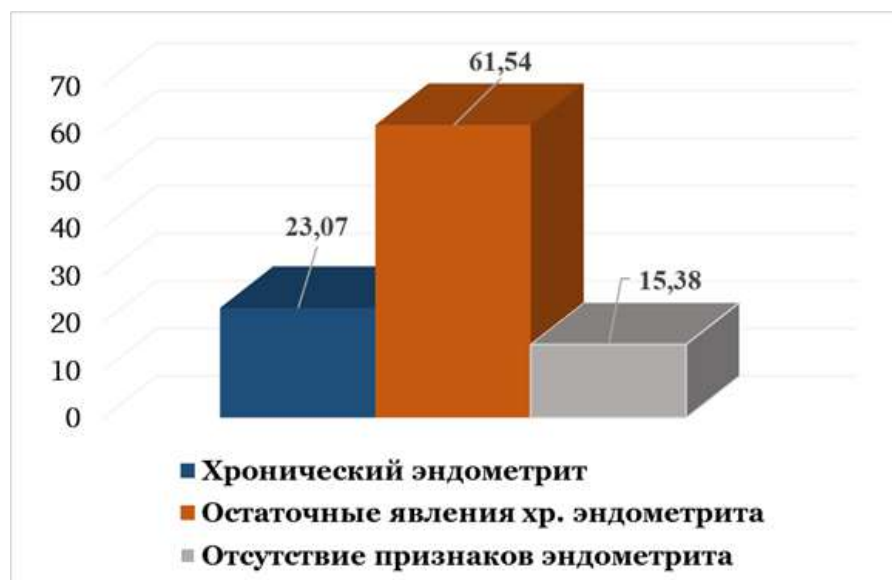


Рисунок 9. Морфологический мониторинг на 7 день 2-го менструального цикла для оценки эффективности первичного лечения (n=13)

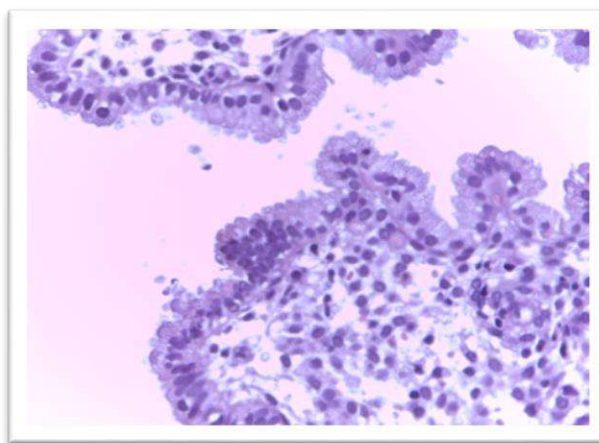
По результатам второго мониторинга на 21-23 день 2 менструального размер М-эхо превышал 10 мм, что соответствовало II фазе менструального цикла у 60% женщин. Менее 10 мм эндометрий был определен у 40%, гиперэхогенной структуры. Сравнительные результаты ультразвукового мониторинга после МВА и метода ЭВА на 21-23 дни показали, что толщина эндометрия в двух группах различалась и составила в среднем $11,42 \pm 1,93$ мм и $8,7 \pm 1,84$ мм соответственно, разница была статистически достоверна ($p < 0,05$).

При морфологическом мониторинге на 21-23 дни цикла было установлено, что эндометрий соответствовал поздней стадии пролиферации - у 10% женщин, ранней фазе секреции – у 30%; неполноценная секреторная трансформация была выявлена у 30%; средняя стадия секреции – у 30% (Рисунок 10).



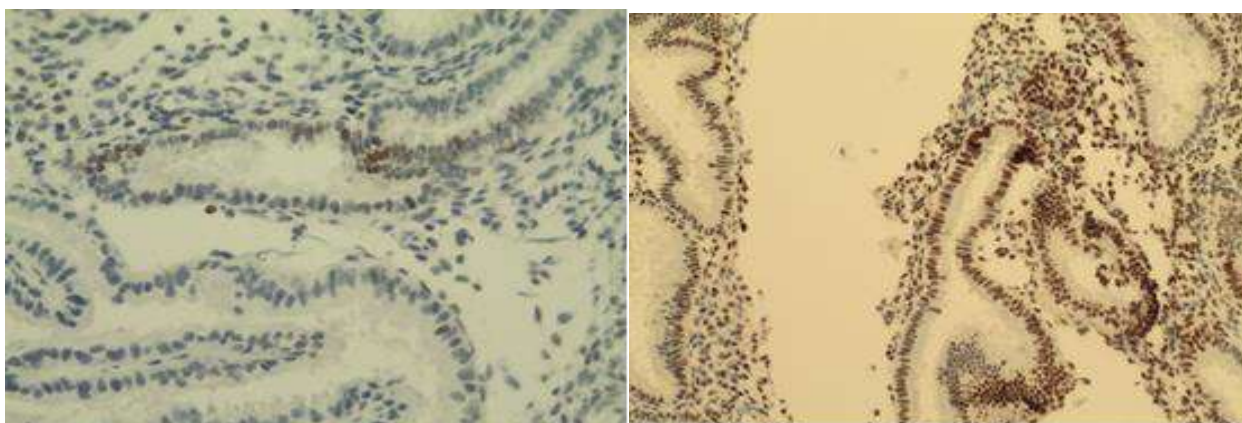
Рисунок 10. Результат морфологического мониторинга в период «окна имплантации» 2 менструального цикла (n=10)

Количество пиноподий было умеренно снижено – встречали от 20% до 50% клеток покровного эпителия (Рисунок 11).



**Рисунок 11. Слабое развитие пиноподий в «окно имплантации»
поверхностного эпителия эндометрия у пациентки после НБ**

При оценке совокупности критериев качества эндометрия в период «окна имплантации» (количество пиноподий в клетках покровного эпителия, рецептивность эндометрия с использованием полуколичественной системы оценки Allred Scoring Guideline, морфологическое определение стадии зрелости эндометрия), было выявлено: снижение числа клеток покровного эпителия с неравномерным развитием пиноподий и умеренным их количеством от 20 до 50%; эндометрий соответствовал средней фазе секретиции только в 30% наблюдений; отмечена в среднем слабо - положительная экспрессия ER, как в эпителии желез (4,4 балла), так и в строме эндометрия (3,4 балла); положительная экспрессия PR, как в эпителии желез (5,57 балла), так и в строме эндометрия (6,85 балла) (Рисунок 12).



**Рисунок 12. Слабо положительная экспрессия ER и положительная экспрессия
PR в эпителии желез и строме эндометрия.**

При комплексном морфологическом и иммуногистохимическом обследовании пациенток показано несоответствие морфологических, ультразвуковых и иммуногистохимических критериев зрелости эндометрия в период «окна имплантации».

Выявление различных вариантов дисбаланса экспрессии стероидных рецепторов в сочетании с нарушением развития пиноподий в период «окна имплантации», позволило нам оценить эффективность первичного лечения и обосновать прегравидарную подготовку.

Результаты первичного лечения свидетельствуют о необходимости проведения реабилитации при наличии признаков хронического эндометрита (после дополнительного обследования) и остаточных его признаках (Хашукоева А.З., 2012). Однократное эмпирическое антибактериальное лечение без дополнительного комплексного обследования недостаточно эффективно.

Анализ проведенного нами комплексного ультразвукового, морфологического лечебно-диагностического мониторинга свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к проведению антибактериальной (фторхинолоны и макролиды) и противовирусной терапии (свечи интерферона альфа-2b 1000000 МЕ ректально, гель виферон 36000 МЕ местно на влагалищную часть шейки матки) (Милованов А.П., Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., 2017).

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

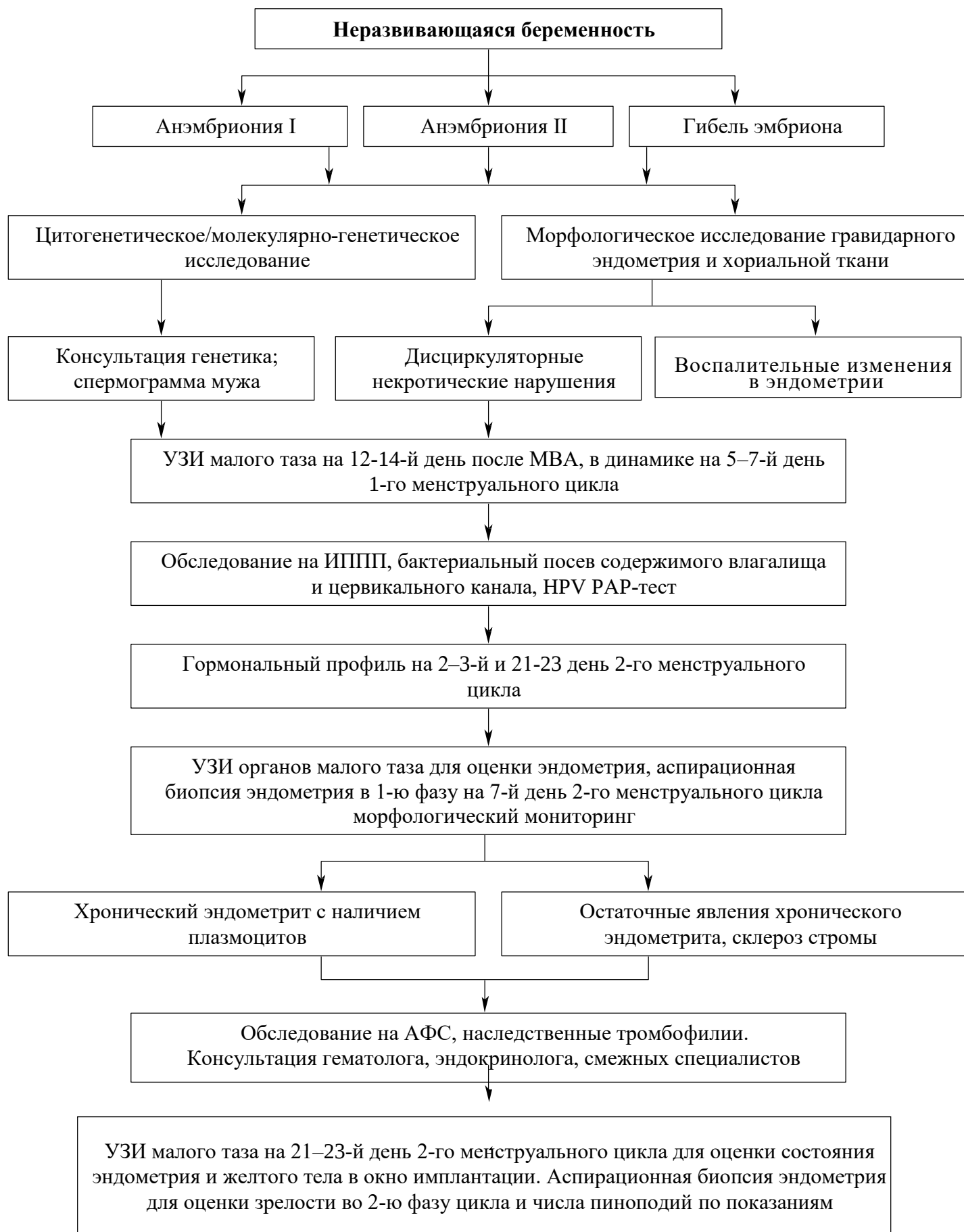
При незаинтересованности в беременности в ближайшие 6-12 месяцев назначали КОК, в зависимости от результатов гормонального скрининга на 2-3 день 2 менструального цикла, при планировании беременности в качестве прегравидарной подготовки, по показаниям рекомендовали препараты прогестерона во 2 фазу (с 16 по 25 день) на 3,4,5 менструальный цикл с фолиевой кислотой 400 мкг с контролем УЗИ для улучшения рецептивности эндометрия (качества и количества рецепторов к прогестерону) после перенесенной НБ (Игнатко И.В. 2019; Савельева Г.М., 2017).

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

Результаты наших исследований показали, что неразвивающаяся беременность на раннем сроке является многофакторным состоянием, включающим, одновременно как 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.

В связи с необходимостью совершенствования 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 подготовке в течение 6 менструальных циклов. Алгоритм комплексной диагностики представлен на рисунке 13.

Рисунок 13. Алгоритм комплексной диагностики



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 персонализированной реабилитации, прегравидарной подготовки, в зависимости от результатов сравнительного динамического ультразвукового и морфологического мониторинга.

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 повторобеременных (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 сроку развития ПЯ по СВД 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, замершее ПЯ персистировало в полости матки в среднем 10 ± 8 дней. СВД ПЯ в среднем составил $29,3 \pm 11,6$ мм, величина отставания СВД от нормы в среднем $7,9 \pm 6,7$ мм, КТР в среднем – $9,6 \pm 5,7$ мм. Выявлена нами десинхронизация развития ПЯ и эмбриона с разницей в 1 неделю.
4. Уровень β - 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 β - 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 β - ХГЧ оказался достаточно низким, несмотря на сравнительно большие величины СВД ПЯ. У пациенток, с кровянистыми выделениями при госпитализации средний уровень β - ХГЧ был заметно ниже $8\,661 \pm 7\,701$ (в 3 раза), чем у пациенток с отсутствием кровянистых выделений $26\,348 \pm 18\,289$, хотя средние величины СВД у них были сопоставимы ($30\text{ мм} \pm 11$ и $28\text{ мм} \pm 13$ соответственно).

5. При АНІ на фоне приема прогестерона у 28% пациенток, длительность персистенции замершего плодного яйца в полости матки была дольше и уровень β - 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 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.

6. Особенности показателей нарушения в системе гемостаза при НБ ранних сроков является увеличение в 2 раза 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, что обосновывает назначение противовирусной терапии препаратом интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами.

9. Первый морфологический и ультразвуковой сравнительный мониторинг в динамике позволил оценить эффективность первичного лечения после НБ и показал отсутствие хронического эндометрита у 15,38%, остаточные явления хронического эндометрита выявлены у 61,54%, однако признаки хронического эндометрита имели место у 23,07%, 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 ПЯ, длительность персистенции замершего ПЯ в полости матки, паритет беременности и акушерско-гинекологический анамнез для определения выраженности воспалительных изменений в эндометрии и отбора пациенток с НБ к малоинвазивному методу лечения путем МВА 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 β – 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 проводить назначение антибактериальной терапии при персистенции плодного яйца менее 2 недель по показаниям.
- Определение антител к АФС, наличия наследственных и приобретенных тромбофилий, рекомендовано обязательно после второй НБ. При выявлении нарушений в системе гемостаза показана консультация гематолога.
- В качестве реабилитации, по показаниям рекомендован прием гестагенов во II фазу менструального цикла, для профилактики НЛФ, восстановления рецепторного аппарата матки в течение последующих трех менструальных циклов; гормональный скрининг (по фазам 2-го менструального цикла), что позволяет провести соответствующую гормональную коррекцию.
- С целью коррекции и персонализации прегравидарной подготовки у женщин с НБ в анамнезе рекомендовано проведение: пайпель-биопсии эндометрия (на 7-8 день 2 менструального цикла для исключения хронического эндометрита); УЗИ органов малого

таза на 21-23 день 2 менструального цикла для определения толщины эндометрия, размера желтого тела).

- 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.
- Планирование беременности рекомендовано только после комплексного обследования и проведения полного курса противовирусного, противовоспалительного лечения и прегравидарной подготовки в течение 6 менструальных циклов.

Список опубликованных по теме диссертации работ

1. **Ланцакова П.Е.** Об особенностях неразвивающейся беременности на ранних сроках у перво-и повторнобеременных женщин. // **Здоровье и образование в XXI веке.** - 2016. - Т.18, № 12. - С. 67-70.
2. Kagramanova J.A., Strizhakov A.N., **Lanshchakova P.E.**, Shevchenko S.B., Malinovskaya V.V. Risk factors of non-developing pregnancy in the early stages. // **The New Armenian Medical Journal.** - Vol.10 –2016. – No 4. – P.5-12.
3. Каграманова Ж.А. **Ланцакова П.Е.** Возрастные и анамнестические особенности женщин как факторы риска развития НБ на ранних ее сроках. // Материалы XVII Всероссийского Научно-Образовательного Форума «Мать и Дитя – 2016». М.,2016. – С. 178-179.
4. **Lanshchakova P.E.**, Kagramanova J.A., 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. October 12th-13th, Munich, Germany, 2016. – P 167-174.
5. Kagramanova J.A., Strizhakov A.N., **Lanshchakova P.E.**, Malinovskaya V.V., Shevchenko S.B., Vyzhlova E.N. B-HCG and periods before and after abortion in the early stages of non- developing pregnancy Science and Education November 2nd-3rd, Munich, Germany, 2016. – P. 298-304.
6. Каграманова Ж.А., **Ланцакова П.Е.**, Шевченко С.Б., Выжлова Е.Н. Неразвивающаяся беременность на ранних сроках: новый подход к патогенезу и принципам диагностики». Материалы XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». М., 2017. – С. 39-40.
7. Kagramanova J.A., **Lanshchakova P.E.**, Malinovskaya V.V., Shevchenko S.B., Vyzhlova E.N. Non-developing pregnancy in the early stage: new approach to pathogenic mechanism and diagnostic principles. // Book of Abstracts of the Sechenov International Biomedical Summit 2017(SIBS – 2017), - June 2017, Moscow, Russia. - P. 18-19.
8. Kagramanova J.A., **Lanshchakova P.E.**, Paramonova N.B. Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N., Kuznetsova E.B. Molecular-genetic and morphological diagnostic of gravity endometrium and chorial tissue in early pregnancy loss. Abstracts book Sechenov International Biomedical Summit. 2018, 21.05 – 23.05.2018, Moscow, Russia. – P. 25-26.
9. 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, №3. – С. 113-126.

- 10. Ланцакова П.Е.,** Каграманова Ж.А., Парамонова Н.Б., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Клинико-морфологические особенности гравидарного эндометрия и хориальной ткани при неразвивающейся беременности на ранних сроках. // Материалы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». г. Санкт-Петербург, 2018. – С.14-15.
- 11. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е.,** Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Алгоритм комплексной диагностики после перенесенной неразвивающейся беременности на ранних сроках. //Материалы в рамках V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». 7-9 февраля 2019 года, г. Санкт-Петербург, 2019. - С. 50-51.
- 12. Ланцакова П.Е.,** Каграманова Ж.А., Парамонова Н.Б., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Обоснование персонализированного лечения и реабилитации при неразвивающейся беременности на ранних сроках. Материалы в рамках V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». 7-9 февраля 2019 года, г. Санкт-Петербург, 2019. - С. 59-60.
- 13. Ланцакова П.Е.,** Каграманова Ж.А., Парамонова Н.Б., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Клинико-морфологический и ультразвуковой мониторинг после неразвивающейся беременности на ранних сроках. Материалы в рамках V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». 7-9 февраля 2019 года, г. Санкт-Петербург, 2019. - С. 58-59.
- 14. 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.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНИ – анэмбриония I типа
АНИI – анэмбриония II типа
АФС – антифосфолипидный синдром
ВПГ – вирус простого герпеса
СПКЯ-синдром поликистозных яичников
ГЭ – гибель эмбриона
ДГЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
ИФН – интерферон
КТР – копчиково-теменной размер
МВА – мануальная вакуум-аспирация
НБ – неразвивающаяся беременность

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЯ – плодное яйцо
СВД – средний внутренний размер плодного яйца
УЗИ – ультразвуковое исследование
β -ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ХЭ – хронический эндометрит
ЭВА – электрическая вакуум-аспирация
ER – рецепторы к эстрогенам
PR – рецепторы к прогестерону