

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ I ТРИМЕСТРА

Современные аспекты клинико - лабораторного подхода к диагностике и лечению

Пособие для врачей



Санкт-Петербург
2022 г.

УДК-618. 31-07-08

Для врачей акушеров-гинекологов, патологоанатомов, клинических ординаторов, студентов медицинских факультетов.

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ I ТРИМЕСТРА

Современные аспекты клинико-лабораторной диагностики и лечения: Пособие для врачей . – 2022г. – 41 с.

Авторы:

Новиков Е И, Цечоева Л.Ш., Повзун С.А.,Гринь Е.А., Карпов К.П., Шаршова О.А.

Рецензент:

С.Н. Гайдуков - профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета

В пособии отражены современные представления об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях неразвивающейся беременности, описаны морфологические феномены при неразвивающейся беременности, приведены генетические и морфологические методы исследования при неразвивающейся беременности, а также алгоритм обследования женщин и план обследования в зависимости от результатов комплексного патоморфологического обследования.

Настоящее пособие явилось результатом совместных исследований гинекологов и патоморфологов ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро. Генетические исследования проводились в медико-генетическом центре г. Санкт-Петербурга.

Авторы надеются, что это пособие поможет клиницистам в их труде и будет способствовать познанию многими женщинами радости материнства.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ПОНЯТИЕ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	9
Клинические проявления неразвивающейся беременности	20
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	21
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	22
Хромосомная патология.....	22
Эндокринная патология.	23
Инфекционная патология.	24
Иммунная патология.	25
РАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ 1 ТРИМЕСТРА НЕМНОГО ОБНОВИТЬ.....	26
ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	27
ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ.....	29
ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ И РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИНЫ	33
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	39

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

НБ- НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

ЭКО-ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

ХГЧ-ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН

ВПР-ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЗНАКИ БЕРЕМЕННОСТИ

АФС-АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АПФ2-АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ 2

ЦМВ-ЦИТОМЕГАЛОВИРУС

ВПГ-ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

УЗИ-УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

HLA-ОСНОВНОЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

SIRS-СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

TORCH-ГРУППА ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГЕМАТОГЕННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

T4-ТИРОКСИН

ТТГ-ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН

ЛГ-ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН

ФСГ-ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН

ДЭА-С- ДИГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТ

17-ОН ПРГ-17 ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

ВЗОМТ-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

КОК - КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

ВРТ – ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ВВЕДЕНИЕ

Неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране и большой процент потерь желанных беременностей, обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы неразвивающейся беременности (НБ). В нашей стране отмечается значительное снижение реализации репродуктивного потенциала у женщин (Росстат 2019).

В Санкт-Петербурге и во всей Российской Федерации последние 5 лет отмечается снижение количества родов (до 20-28 %), причем каждая пятая женщина теряет беременность в 1 триместре (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш). (отчет главного акушера – гинеколога г. Санкт-Петербурга за 2021 г.)

По данным литературы, на долю 1 триместра приходится около 80% самопроизвольного прерывания подтвержденных беременностей (Акулич Н.С. и соавт. 2017, Ордынец И.М. и соавт. 2018).

Более, чем у половины пациенток со спонтанным прекращением гестации наблюдают неразвивающуюся беременность, ежегодный рост которой составляет 6–7% (Радзинский В.Е., 2019; Самигуллина А.Э., Бообокова А.А., Кушубекова А.К.; 2019).

По данным Савельевой Г.М. и соавт. 2018 в структуре невынашивания на ранних сроках беременности, частота неразвивающейся беременности отмечается в 45–88% случаев.

Известно, что перенесенная неразвивающаяся беременность нарушает репродуктивную функцию женщин и повышает риск повторных гестационных потерь. Перенесенная НБ ведет к воспалительным и структурным изменениям эндометрия, нарушениям менструального цикла, а также иммунным нарушениям. При отсутствии реабилитационных мероприятий после замершей беременности примерно в половине случаев происходит повторная потеря беременности (Bhandari H.M., Tan B.K., Quenby S., 2016; Нигамедзянова Г.Р., 2017).

Задержка погибшего эмбриона в матке отрицательно сказывается на эмоциональном и физическом состоянии женщины, угрожает не только ее здоровью, но и жизни за счет возможных гемостазиологических и инфекционных осложнений. При существующей системе недифференцированного подхода к диагностике в 50–60% случаев причина НБ остается неясной. В связи с этим особое значение имеет разработка и внедрение комплексного дифференцированного подхода к диагностике НБ, выявление причин и факторов риска ее развития (Радзинский В.Е., 2017)

В настоящее время известно множество причин и факторов неразвивающейся беременности, и мнения многих авторов о доминирующей причине нарушения эмбриогенеза расходятся. К сожалению, в большинстве случаев не удается установить конкретную причину, в связи с которым произошло «замирание» беременности, что, в свою очередь, затрудняет поиск методов прогнозирования и оптимального лечения данных пациентов.

По мнению многих авторов, в нарушение эмбрионального развития и гибели плода основной вклад вносят хромосомные и геномные мутации. С хромосомными аномалиями сочетаются около 50% спорадических ранних потерь беременности, до 5–6 недель беременности (Айрапетов Д.Ю., Ордынец И. М., 2013; Alibakhshi R., Nejati P., Namani S., et al., 2020). По мнению Савельевой Г.М. и соавт. (2020), генетические и хромосомные аномалии эмбриона обуславливают около 60% всех случаев невынашивания беременности ранних сроков. Вместе с тем, в этиологии неразвивающейся беременности большое значение имеет условно-патогенная флора, которая в последнее десятилетие вышла на первое место среди возбудителей генитальной инфекции (Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., 2013;). По данным (Тирской Ю.Р. и др., 2016), при НБ условно-патогенные микроорганизмы были выявлены у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации – у 70%. Эти результаты согласуются с данными других ученых (Манухин И.Б., и соавт. 2018), согласно исследованиям которых более чем в

64% случаев у больных с НБ обнаруживается персистенция урогенитальной инфекции, обуславливающей развитие инфекционно-воспалительного процесса в полости матки, нарушение гомеостаза в гравидарном эндометрии и микроокружении эмбриона.

Причиной НБ также могут являться нарушения анатомии половых органов, которые, в свою очередь, включают приобретенные, такие как полное удвоение матки, двурогая, седловидная, однорогая матка, частичная или полная внутриматочная перегородка и приобретенные – истмико-цервикальная недостаточность, субмукозная миома и внутриматочные синехии (Радзинский В.Е., 2017). Врожденные дефекты матки диагностируют у 10–25% женщин с привычным невынашиванием, а синдром Ашермана выступает случайной находкой у 12–15% женщин с привычным невынашиванием беременности (Радзинский В.Е., 2009; Hardy K. 2015). По некоторым данным, до 10% случаев НБ связаны с системными аутоиммунными состояниями (Доброхотова Ю.Э. 2016), приводящими к образованию антифосфолипидных антител (АФА). Это может перерасти в антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, определяемое наличием тромбозмболических осложнений или осложнений беременности в присутствии персистентно повышенных титров АФА (Чернышов А.В. Талько В.В., 2013). Многие авторы утверждают, что к формированию НБ приводят гормональные нарушения: гиперандрогения, гипофункция яичников (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2014). В последнее время появилось множество исследований, посвященных иммунологическим аспектам развития данной патологии, в том числе роли антиспермальных антител, антител к трофобласту, дефициту блокирующих антител, а также роли клеточного звена - иммунному ответу на антигены, образующиеся при беременности, опосредованного Т-хелперами типа 1, недостаточности иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами типа 2, недостаточности Т-супрессоров, экспрессии определенных антител HLA и антифосфолипидному синдрому (Решетняк Т.М. 2014., Доброхотова Ю.Э. 2016).

Многочисленные работы справедливо рассматривают генез неразвивающейся беременности с мультифакторных позиций: клинко-эндокринологических, иммунологических, морфофункциональных (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2018; Глуховец Б.И., 2014; Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.К. 2014; Brezina P.R., et al 2014. Blandari H.M., Tan S. 2016., Hardy K., Hardy P.J., 2015). Фактически имеющиеся данные по различным аспектам интересующей нас проблемы нередко носят противоречивый характер и еще не получили достаточно четкого теоретического обоснования. Можно полагать, что внедрение комплексного клинко-морфологического подхода к диагностике причин неразвивающейся беременности позволит значительно расширить представления о спектре потенциальных причин возникновения неразвивающейся беременности и поможет врачам-гинекологам в подборе адекватного метода коррекции репродуктивной функции пациенток с НБ.

Учитывая достаточно высокую частоту и многофакторность данной патологии, ее повторяемость, характер осложнений, угрожающих здоровью и жизни женщины, проблема неразвивающейся беременности является актуальной. Обоснованием необходимости патоморфологического обследования всех абортусов первого триместра являются следующие обстоятельства:

- неблагоприятная демографическая ситуация в стране;
- высокий процент потерь беременности в первом триместре;
- высокий процент генитальной и экстрагенитальной патологии среди женщин репродуктивного возраста и, как следствие, среди беременных;
- каждый последующий выкидыш после первого снижает фертильность на 10–20%;
- этиологические факторы прерывания беременности продолжают действовать на организм женщины и вне беременности, повреждая половую сферу, зачастую необратимо;

Целесообразно совершенствовать существующие и разрабатывать новые методологические подходы, позволяющие глубже познать сложные вопросы этиопатогенеза, профилактики и лечения неразвивающейся беременности.

Настоящее пособие явилось результатом совместных исследований гинекологов и патоморфологов ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Военно-медицинской академии им. С.С.С. Кирова и Ленинградского областного детского патологоанатомического бюро. Генетические исследования проводились в медико-генетическом центре г. Санкт-Петербурга.

Авторы надеются, что это пособие поможет клиницистам в их труде и будет способствовать познанию многими женщинами радости материнства.

Понятие, этиология и патогенез неразвивающейся беременности

Самопроизвольный аборт (выкидыш) - самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока. В соответствии с определением ВОЗ, выкидышем является самопроизвольное изгнание или экстракция эмбриона (плода) массой до 500 г, что соответствует гестационному возрасту менее 22 недель беременности. Самопроизвольный аборт (выкидыш) – одна из ведущих проблем в современном акушерстве (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2018; Ордянец И.М., Барабашева С.С., 2018).

Среди клинически диагностированных беременностей частота самопроизвольного ее прерывания достигает 25 %, причем на долю I триместра приходится до 80 % потерь (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2018; Радзинский В.Е., 2017).

Наиболее часто потери беременности ранних сроков обусловлены неразвивающейся (замершей) беременностью (missed abortion в англоязычной литературе) - от 45 до 88,6 % случаев. УЗИ позволяет диагностировать 2 типа НБ: I и II тип. I тип – анэмбриония, при которой зародыш не визуализируется, II тип эхографической картины НБ – замерший плод, при котором визуализируются плодное яйцо и эмбрион без признаков жизнедеятельности плода. В структуре спорадических ранних выкидышей одна треть беременностей прерывается до 8 недель по типу анэмбрионии (отсутствие эмбриона) (Яроцкий Н.Е. и соавт. 2016)).

Ранними самопроизвольными выкидышами обозначаются все виды аутогенного невынашивания маточной беременности в первом триместре (до 12-13 недели гестации), то есть в то время, когда происходит имплантация плодного пузыря, развивается эмбрион и формируется плацента (Савельева Г.М. и соавт. 2019)

В зависимости от жалоб женщины и клинических данных в группе ранних самопроизвольных выкидышей выделяют: *угрожающий выкидыш, начавшийся выкидыш, выкидыш в ходу, неполный выкидыш, полный выкидыш, несостоявшийся выкидыш, инфицированный выкидыш, привычный выкидыш.*

Прогрессирующая маточная беременность - физиологическое состояние, не сопровождающееся патологическими симптомами отторжения плодного яйца, характеризуется нормальной гормональной реакцией эндометрия, полноценной структурой плацентарного ложа, функционирующими ворсинами хориона. Подобная картина документируется при патоморфологических исследованиях соскоба искусственных абортов.

Угрожающий выкидыш сопровождается незначительной отслойкой плодного пузыря и характеризуется умеренно выраженной болевой симптоматикой и непостоянными мажущими кровянистыми выделениями. Внутренний зев цервикального канала остается закрытым, хотя тонус матки обычно повышен. Величина матки соответствует сроку беременности. Лечение консервативное, нередко с применением гормональных препаратов (прогестины).

Начавшийся выкидыш обусловлен нарастающей отслойкой плодного пузыря. При этом дополнительно к болевым и местным геморрагическим симптомам присоединяется небольшое расширение цервикального канала и выделение околоплодных вод. Лечение остаётся преимущественно консервативным с более активным применением гормональных препаратов. Усиление кровоотделения служит основанием для удаления плодного пузыря путём выскабливания матки или вакуум-экскурсии.

Выкидыш в ходу означает полную отслойку плодного пузыря, который может находиться в цервикальном канале или выбухает во влагалище. Данное состояние проявляется выраженным маточным кровотечением и схваткообразными болями внизу живота и служит абсолютным показанием для оперативного вмешательства.

Неполный выкидыш отражает неполное самостоятельное изгнание плодного

пузыря из полости матки. Характеризуется схваткообразными болями внизу живота и маточным кровотечением различной интенсивности, которое сопровождается раскрытием цервикального канала. Матка размягчена, размеры её меньше предполагаемого срока беременности. Лечебная тактика включает в себя удаление остатков плодного яйца из полости матки и консервативную терапию, нацеленную на прекращение и устранение последствий кровотечения, а также предупреждение инфекционных осложнений.

Полный выкидыш, при котором плод и послед выделяются самостоятельно, кровотечение уменьшается или полностью прекращается. Матка плотная, размеры её меньше предполагаемого срока беременности. Цервикальный канал может быть закрыт. При сроке гестации до 14–16 недель обычно производят выскабливание матки в связи с высокой вероятностью неполного выделения последа. В более поздние сроки при хорошо сократившейся матке может быть достаточным консервативное лечение, направленное на устранение анемии и предупреждение инфекционных осложнений.

Инфицированный выкидыш — это прерывание беременности, сопровождающееся лихорадкой, ознобом, недомоганием, болями внизу живота, кровянистыми, иногда гноевидными выделениями из половых путей, является результатом восходящего инфицирования полости матки, которое может быть самопроизвольным или обусловлено криминальным вмешательством, при этом развивается воспалительный процесс в оболочках плодного пузыря и эндометрии, который может стать причиной септических осложнений.

Неразвивающаяся беременность означает гибель эмбриона (плода) без клинических признаков угрожающего выкидыша, при этом матка уменьшается в размерах, постепенно исчезают субъективные признаки беременности, хотя периодически могут отмечаться мажущие кровянистые выделения. В первом триместре беременности возможно медикаментозное прерывание беременности, иногда прибегают к оперативному удалению замершей беременности.

Понимание процессов, происходящих при неразвивающейся беременности, позволяет практическому врачу выработать оптимальную тактику ведения этой группы пациентов, чтобы не допустить повторения подобной трагедии, по крайней мере, снизить риск.

Причинами задержки плодного яйца в полости матки при неразвивающейся беременности могут являться:

1. Глубокая инвазия ворсин хориона, обеспечивающая плотное прикрепление или даже истинное приращение формирующейся плаценты.
2. Неполноценность реакций иммунноклеточного отторжения погибшего плодного пузыря.
3. Нарушение сократительной способности миометрия.

В свою очередь задержка нежизнеспособного плодного яйца в полости матки оказывает неблагоприятное влияние на организм женщины, продукты аутолиза тканей плодного яйца всасываются в кровоток, нарушая этим систему гемостаза, что в отдельных случаях может привести к ДВС-синдрому. Кроме того, по мнению современных авторов. Каждая перенесенная неразвивающаяся беременность осложняется формированием хронического эндометрита (Радзинский В.Е., 2017; Tanaka S.E., Sakuraba Y., Kitaya K., 2022).

Что касается исходных причин замершей беременности, то они не выходят из общего ряда патологических факторов, вызывающих нарушение беременности.

Этиология замершей беременности разнообразна и зависит от многих причин. Одни из них непосредственно приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития.

В I триместре основное значение в возникновении неразвивающейся беременности имеют генетический, инфекционный, эндокринный, и иммунологический фак-

торы. В настоящее время одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков вообще и неразвивающейся беременности в частности принято считать **генетический фактор**, под которым понимают спонтанное прерывание развития эмбриона с хромосомным дисбалансом. Доля хромосомных аномалий эмбриона при неразвивающейся беременности варьирует в широких пределах и, по данным разных авторов, составляет до 50- 60% (Kaser P, 2018; Чернышев А.В. и соавт. 2013). Таким образом, ранние потери беременности можно считать своеобразным механизмом естественного отбора, направленным на устранение хромосомных мутаций.

Большинство хромосомных нарушений наследственно не обусловлено и возникает *de novo*, и в случае изменения у абортуса количества хромосом при исследовании кариотипа родителей чаще всего патологию не выявляют, и вероятность хромосомной аномалии плода при последующей беременности составляет 1% (Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., 2019). Летальный эффект мутации, возникший после имплантации, приводит к прекращению развития эмбриона, следствием чего является неразвивающаяся беременность. У человека более 90% всех мутаций заканчивается прерыванием беременности, и лишь небольшая часть эмбрионов и плодов с абберациями хромосом доживает до перинатального периода (Яроцкий Н.Е., Воронкова Н.М. 2016).

Хромосомные абберации у зародышей могут возникать под действием разнообразных факторов экзогенного и эндогенного происхождения. Воздействие химических (в том числе курение, лекарственные препараты), физических, биологических (вирусные инфекции) агентов, нарушение метаболизма (при аутоиммунном тиреоидите, сахарном диабете), нарушение функции генов дезактивации токсичных метаболитов, возраст матери, гетерозиготное носительство транслокаций одним из родителей являются общепризнанными факторами, провоцирующими образование неполноценных и несбалансированных гамет и зигот у человека. (Alibakhshi R. et al 2020).

Согласно данным Kaser P. (2018), к хромосомным нарушениям могут приводить следующие причины:

- сбой мейотического деления: случаи нерасхождения гомологичных хромосом приводят к моно- или трисомии;
- нерасхождение хромосом в яйцеклетках и сперматозоидах может произойти в любом периоде мейотического деления;
- аномальный процесс кроссинговера при мейотическом делении гамет (например, обмен участками нехомологичных хромосом);
- проблемы, возникающие при оплодотворении: случаи оплодотворения ооцита двумя сперматозоидами (диспермия), в результате возникает триплоидный эмбрион; нарушения первых митотических делений;
- полная тетраплоидия, возникающая при первом делении митоза, приводит к удвоению хромосом и отсутствию деления цитоплазмы;
- возникновение мозаицизма на этапе митотического деления эмбриона при ненормальном расхождении хромосом в клетках эмбриона, начиная со второго клеточного деления после образования зиготы.

Исследования отечественных и зарубежных ученых показали, что главную роль в этиологии НБ ранних сроков беременности до 6-7 недель играют хромосомные аномалии, которые выявляются почти в 50 % и характеризуются числовыми и структурными нарушениями. Среди хромосомных аномалий преобладают более 90% количественные абберации (полиплоидии, анеуплоидии) и 5-10% - структурные (инверсии, транслокации, дупликации, делеции) (Романова О.А. 2022., Kaser P. 2018). Элиминация патологических продуктов зачатия является закономерным процессом, направленным на сохранение генотипа популяции, около 90% эмбрионов на формировании аномальных кариотипов погибает на ранних сроках беременности и лишь в 10% случаев формируются пороки развития, и беременность может закончит-

ся родами. Яроцкий Н.Е., Воронкова Н.М., 2016).

При моносомии 45X0 98% беременностей заканчивается ее прерыванием на ранних сроках, так как эта аномалия летальна для эмбриона, а редкие случаи выживания (не более 2%) связаны с мозаицизмом (Сидельникова В.М., 2013).

При хромосомных причинах привычного невынашивания беременности чаще, чем среди спорадических спонтанных прерываний, выявляются формы хромосомных перестроек, которые наследуются от родителей, т. е. могут быть детерминированы генетическими нарушениями.

Наиболее частой цитогенетической причиной повторных выкидышей является реципрокная транслокация, реже – инверсия, делеция и мозаицизм сегмента хромосомы одного из родителей. При обмене участками хромосомы возникают нарушения формирования гаплоидного набора хромосом в процессе гаметогенеза: получается несбалансированная гамета с удвоенным или утерянным участком хромосомы. В популяции частота супружеских пар, в которых один из партнеров является носителем сбалансированной транслокации, составляет 0,2 %. У супружеских пар с привычными замершими беременностями структурные аномалии хромосом встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, – до 2,4% (Сидельникова В.М., 2013). Такие супружеские пары имеют повышенный риск зачатия ребенка с несбалансированным кариотипом, что может привести к самопроизвольным выкидышам или к рождению ребенка с множественными пороками развития (Агаркова И.А., 2010).

Таким образом, при наличии замерших беременностей в анамнезе необходимо проводить кариотипирование супружеских пар и цитогенетический анализ абортуса (и в случаях мертворождения или неонатальной смерти). Это позволяет относить семьи с хромосомным полиморфизмом к группе высокого риска по замершей беременности.

Цитогенетическое исследование абортивного материала.

Материалами для данного исследования служат: фрагменты плодного мешка, хориона и децидуальных оболочек, доставленные в течение 2–4 часов в физиологическом растворе.

Цель исследования – кариотипирование – исследования хромосом под микроскопом: количество, размеры и морфологические особенности.

Информацию о генетическом коде и возможных мутациях несут ворсинки хориона. Если причины остановки развития эмбриона имеют генетическую природу, исследование безошибочно покажет, в какой хромосомной паре возникают нарушения. Важно наличие ворсин хориона в биоматериале.

Только при вакуум-аспирации или выскабливании замершей беременности (анэмбрионии) возможно полноценно взять биоматериал для генетического исследования. В случае же медикаментозного аборта собрать материал абортуса возможно, но гарантировать наличие ворсин хориона в нем, по которым проводится генетическое исследование, не всегда представляется возможным. В случае отсутствия ворсин хориона исследование провести невозможно. Материал собирается строго по инструкции. Методикой сбора биоматериала для генетического исследования владеет хирург, производящий операцию.

Возможны следующие виды генетических исследований материала абортуса:
– **цитогенетическое** исследование живого клеточного материала (проводится до 14–15 нед. беременности; исследование должно начаться не позже 24 часов после получения биоматериала абортуса с целью сохранения жизнеспособности клетки);
– **молекулярно-генетическое** исследование ДНК (срок беременности и время проведения исследования значения не имеют)

Методика цитогенетического исследования

Анализ проводится методом метафазных пластинок, препараты которых полу-

чают из клеток цитотрофобласта ворсинчатого хориона ускоренным “прямым” методом. Из пробы извлекаются одноклеточные лейкоциты, и к ним добавляются делящиеся клетки. Далее исследуются под микроскопом клетки, полученные после остановки этапа деления. Для этого клетки обрабатываются специальным красителем, выделяющим хромосомы, и изучаются под микроскопом.

Эффективность цитогенетического исследования определяется в основном качеством отобранного материала. Исследование проводят на живых клетках, поэтому желательно, чтобы время нахождения замершего плода внутриутробно не превышало 2 недели.

Для цитогенетического исследования важно, чтобы клетки биоматериала были живыми. При невозможности провести исследование на «живом» клеточном материале (его может не быть в материале абортуса по разным причинам) прибегают к методу молекулярного кариотипирования, исследуя ДНК. При этом сохранность клеток в живом состоянии не важна, но сам метод имеет ограничения. В случае обнаружения мужского кариотипа можно однозначно констатировать, что полученный результат относится к эмбриону, если женский, то результат может относиться как к эмбриону, так и к матери.

Дальнейшая врачебная тактика заключается в генетическом обследовании матери. При молекулярном кариотипировании это исключено, так как производится исследование по структуре ДНК, которая для каждого человека индивидуальна.

Молекулярное кариотипирование материала абортуса.

Для проведения исследования используется ДНК, выделенная из биоматериала, а не клеточная культура, как в цитогенетическом исследовании. Это снижает риск влияния качества биоматериала на возможность проведения анализа (клетки abortивного материала могут не сохранить жизнеспособность внутриутробно и в условиях забора) и исключает в случае женского кариотипа неоднозначность принадлежности исследования матери или эмбриону.

Молекулярное кариотипирование позволяет определить не только грубые нарушения структуры хромосом, видимые под микроскопом, как в случае с цитогенетическим исследованием, но и мелкие субмикроскопические изменения с помощью хромосомного микроматричного анализа. Для этого анализа также берется кровь матери для очищения полученных показателей эмбриона от показателей матери. Возможно молекулярно-генетическое исследование без предоставления крови матери, тогда исследование будет направлено на выявление анеуплоидий методом секвенирования нового поколения (NGS). Данное исследование выявляет распространенные генетические нарушения кариотипа. Охват остальных патологий генома у данного анализа занимает около 40%, что является ограничением данной методики.

При клинко-генеалогическом обследовании супружеских пар с НБ ранних сроков следует особое внимание обращать на анамнез, в котором могут присутствовать: наследственные заболевания у членов семьи; наличие в семье врожденных аномалий; рождение детей с задержкой умственного развития; наличие у супружеской пары и родственников бесплодия и (или) невынашивания беременности неясного происхождения; наличие неясных случаев перинатальной смерти (Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., 2019, Радзинский В.Е., 2017).

Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется структурно-функциональной недостаточностью гравидарного эндометрия и ворсин хориона.

Среди причин репродуктивных потерь от 8 до 20% приходится на эндокринные нарушения у матери (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2018).

Наиболее весомые эндокринные причины в отношении прерывания беремен-

ности представлены недостаточностью лютеиновой фазы, гиперандрогенией, дисфункцией щитовидной железы, некомпенсированным сахарным диабетом, гиперпролактинемией (Сидельникова, В.М., 2013; Подзолкова Н.М., 2013). При полноценной лютеиновой фазе с нормальным ($67,8 \pm 4,5$ нмоль/л) содержанием прогестерона доля зрелых децидуоцитов составляет 82–89%, а при снижении уровня прогестерона на 30%-относительное количество зрелых децидуоцитов снижается до 49–56%. Выявлена высокая корреляция степени децидуальной трансформации эндометрия и недоразвития ворсин хориона.

При недостаточности лютеиновой фазы число нормальных (третичных) ворсин снижено в 2 раза, а гипопластических - увеличено в 3 раза. Для исхода беременности принципиально количество патологически измененных ворсин хориона.

Ретроспективный анализ гормональной терапии беременных с недостаточностью лютеиновой фазы показал, что терапия была эффективна в 65% наблюдений, а у 35% беременность сохранить не удалось.

Недостаточность желтого тела не всегда приводит к потере беременности. Более того, многочисленными исследованиями показано, что даже после удаления желтого тела беременность может продолжаться. Это связано с тем, что при беременности желтое тело не является единственным источником прогестерона, который продуцируется также надпочечниками, хориальным синцитием и в дальнейшем -плацентой.

Ряд работ показал, что снижение уровня гормонов при беременности связано с неполноценностью ворсин хориона, которые не вырабатывают хорионический гонадотропин в должных количествах и не стимулируют организм матери к нормальной продукции стероидов.

Решающее значение имеет не абсолютное содержание стероидных гормонов, а морфологическая зрелость эндометрия и количество функционально полноценных рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия (Савельева Г.М., и соавт. 2019).

Неполноценная лютеиновая фаза может быть обусловлена:

- Гипоплазией желтого тела
- Гиперандрогенией
- Гиперпролактинемией
- Гипотиреозом и гипертиреозом
- Эндометриозом
- Эндометритом
- Пороками развития матки
- Генитальным инфантилизмом
- Аутоиммунными процессами
- Наличием внутриматочных синехий
- ВЗОМТ

С учетом этих обстоятельств терапия НЛФ должна быть дифференцированной и не ограничиваться назначением прогестерона.

Гипотиреоз как неиммунного, так и иммунного генеза ассоциируется с ранними потерями беременности. Установлено, что своевременная терапия и коррекция гипотиреоза положительно влияют на гестационный результат (Bresina P.R. 2014).

В настоящее время продолжается изучение механизмов других гормональных нарушений, приводящих к прерыванию беременности.

Инфекция и воспаление - ведущий фактор в прерывании беременности как при спорадических, так и при привычных выкидышах (Сидельникова В.М., 2013; Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е., 2018, Hardy R. 2015, Croth J.V. 2018)

Возбудителями воспалительных процессов гениталий, нарушающими беремен-

ность в первом триместре, могут быть практически все ассоцианты биоценоза влагалища, мочевыводящей системы и кишечной флоры. По данным Ю.Р. Тирской с соавторами (2014), при НБ условно-патогенные микроорганизмы были выявлены у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации – у 70%. По результатам ряда исследований, дисбактериоз влагалища, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, сифилис, цитомегаловирусная, герпес-вирусная инфекции чаще выявляются у женщин с невынашиванием беременности (Тирская Ю.И., 2008; Олина А.А., 2013; Tanaka S. Et al 2022).

По данным Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. (2014) табл.№1, при массовом цитологическом и микробиологическом скрининге в первом триместре различные нарушения вагинального биоценоза были обнаружены у 54,5% обследованных беременных:

Табл. №1. Результаты цитологической и микробиологической диагностики в первом триместре беременности

	Бак. ваги-ноз	Бак. коль-пит	Трихомо-ноз	Канди-доз	Хла-ми-диоз	Мико-плаз-моз	Гер-пес	все-го
Результаты %	32.1	10.0	2.2	3.3	5.3	1.2	0.4	54.5

Особенностью урогенитальных инфекций в современных условиях являются микробные ассоциации (Tanaka S.E. et al 2022). В спектре выявляемых бактериальных инфекций наиболее часто присутствуют такие микроорганизмы как грамотрицательные факультативные аэробы, анаэробы, хламидии и микоплазмы в комплексе с условно-патогенной флорой, присутствующей во влагалище. Инфекция может непосредственно поражать плод или действовать путем активации провоспалительных цитокинов, обладающих цитотоксическим эффектом (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2018). Для инфекционных воспалительных процессов, развивающихся в первом триместре беременности, характерен довольно сложный патогенез, основные моменты которого необходимо установить при потере беременности для дальнейшей реабилитации детородной функции.

В основе патогенеза неразвивающейся беременности лежит хронический эндометрит. При острой или хронической вирусной инфекции в организме активизируется местный и общий иммунитет. Повышенный синтез повреждающих цитокинов, снижение синтеза ростовых факторов способствуют аномальной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности. Некоторые вирусы, например вирус папилломы человека (ВПЧ), ЦМВ, поражают трофобласт и эндотелий сосудов, вызывая усиление выработки протромбиназы, способствующих дальнейшему разрушению эндотелия. Одновременно нарушаются защитные механизмы, способствующие сохранению беременности: снижается экспрессия HLA-G трофобластом, снижается секреция ростовых факторов, не происходит активации TNF-2-пути дифференцировки лимфоцитов (Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., 2019, Радзинский В.Е., 2017)

Диагностика причин потери плода основана на грамотном патоморфологическом исследовании абортного материала и позволяет определиться в отношении патогенетической последовательности воспаления, выявить источники инфицирования и пути распространения инфекционных агентов, однако морфологическая диагностика причин замерших беременностей осуществляется с помощью рутинных гистологических исследований эндометрия и ворсин хориона и в настоящее время уже больше не может быть единственным методом для установления причин репродуктивных потерь (Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., 2013; Акулич Н.С., Рунец У.Ф., Юдина О.А. и др., 2017).

В свою очередь, после квалифицированного гистологического исследования,

клиницист получает достоверную информацию о причинах прерывания беременности, что направляет лечебно-диагностический комплекс в нужное русло и повышает эффективность лечения.

Основные патогенетические моменты инфекционного воспаления при потере беременности в первом триместре представлены ниже:

Последовательность развития
1.Первичное воспаление
2.Сочетанное воспаление
3.Вторичное воспаление
Источники инфекции
1.Вагинально-цервикальная инфекция
2.Маточно-трубная инфекция
3.Генерализованная инфекция
Пути инфицирования
1.Восходящий.
2.Гематогенный.
3.Контактный.
4.Нисходящий.

Диагностика первичного воспаления основана на отсутствии других патологических процессов, способных вызвать нарушение маточной беременности.

Сочетанное воспаление характеризуется присутствием нескольких этиологических факторов, последовательность воздействия которых нельзя разграничить.

Вторичное воспаление определяется как начальные экссудативные реакции на фоне далеко зашедших проявлений предшествующих этиологических факторов.

По нашим данным, нарушения биоценоза влагалища беременных женщин является ведущей причиной прерывания беременности в первом триместре. Признаки восходящего бактериального инфицирования обнаружены в 50,2% наблюдений. При этом в 69,2% исследований данная патология служит самостоятельным этиологическим фактором, а в остальных случаях сочетается с другими причинами прерывания беременности в первом триместре (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2014). Патоморфологически при инфекционном поражении в эндометрии определяются следующие изменения: меняется состав децидуальных лимфоцитов и увеличивается количество макрофагов с последующим развитием париетального и базального децидуита. В децидуальной ткани развивается микротромбоз, с формированием участков некроза и гибели эмбриона (Потапов В.Н. и др. 2012; Кушубекова А.К., Самигуллина А.Э., Бообекова А.А., 2019).

Основные причины прерывания беременности I триместра и их морфологические проявления представлены ниже.

Причины выкидышей в 1 триместре	Основные морфологические проявления	п	%
Восходящая инфекция	Поверхностный децидуит	21 1	50,2
Гематогенная	Базальный эндометрит, ин-	16	38,8

инфекция	тервиллузит	3	
Хромосомная патология	Первичная гипоплазия ворсин хориона	89	21,2
Гипоплазия желтого тела	Гормональная гипотрофия эндометрия	10 3	24,5
Иммунная патология	Иммунноклеточная реакция плацентарного ложа	53	12,2
Всего	Монокаузальная патология Сочетанная патология	61 9	69% 31%

Высокий показатель восходящего инфицирования в первом триместре имеет следующие предрасполагающие моменты:

1. Только в первом триместре возможно непосредственное распространение вагинально-цервикальной инфекции в полость матки, когда сохраняется щелевидное пространство между decidua parietalis и deciduas capsularis. К 15–16 неделям беременности эти оболочки сливаются, и проникновение микроорганизмов возможно лишь трансмембранозно или трансплацентарно, что снижает вероятность развития данной патологии в связи с иммунокомпетентностью плодных оболочек и плаценты.

2. Гравидарная трансформация эндометрия, в ходе которой относительно компактная ткань превращается в полнокровное железисто-паренхиматозное ложе для развивающегося плодного пузыря, застойное венозное полнокровие и отсутствие клеточных контактов между зрелыми и тем более незрелыми децидуоцитами создают благоприятные условия для экссудативного воспаления гравидарного эндометрия при восходящем распространении патогенной микрофлоры.

При **истмико-цервикальной недостаточности** инфекция присутствует почти в 100% наблюдений (Синюкова Т.А. 2020,). Основной фактор реализации нарушенного шеечно-влагалищного биоценоза - восходящее бактериальное инфицирование, инициирующее прерывание беременности.

Шейка матки выполняет в силу своих структурных особенностей ряд функций по обеспечению процесса оплодотворения, вынашивания беременности и защиты верхних отделов половой системы от микробной агрессии извне.

Нормальное функционирование шейки матки обуславливается следующими факторами:

- Защитными свойствами шеечной слизи, содержащей лизоцим и иммуноглобулины и др. обеспечивающее избирательную проницаемость для сперматозоидов в разные фазы цикла и при наступлении беременности;
- Особое устройство стенки цервикального канала, которая формирует продольные складки с железистыми криптами, способными к выработке большого количества высокоактивной слизи;
- Высокое содержание, наряду с гладкомышечным компонентом, рыхлой соединительной ткани с множеством кровеносных и лимфатических сосудов;
- Выраженная регенераторная способность эндоцервикса.

Отмеченные особенности строения определяют высокий антибактериальный воспалительный потенциал, который реализуется за счет своеобразной продуктивно-катаральной реакции иммунного типа.

В то же время длительное существование хронического цервицита, который не поддается комплексной патогенетической терапии, свидетельствует о «местном иммунодефицитном состоянии» шейки матки. В связи с персистенцией инфекции при возникновении беременности многократно возрастает опасность восходящего инфицирования полости матки. И, напротив, при структурной и функциональной полноценности шейки и цервикального канала беременность развивается нормально.

Наличие хронического цервицита является одним из закономерных предрасполагающих факторов для аналогичного восходящего воспаления в эндометрии, которое значительно усугубляет вероятность прерывания беременности.

При морфологическом и бактериологическом исследовании соскобов эндометрия у пациенток с инфекционным генезом неразвивающейся беременности в анамнезе и у здоровых фертильных женщин бессимптомная персистенция микроорганизмов в эндометрии выявляется в 67,7 % и менее чем в 1 % случаев соответственно (Сидельникова В.М., 2013). Условно-патогенная флора выявляется в 70% при бактериологическом исследовании аспиратов из полости матки у беременных с хроническим эндометритом.

Инфицирование эндометрия возможно также лимфогенным путем из очагов хронической инфекции в шейке матки и маточных трубах или гематогенным путем при развитии генерализованного инфекционного процесса, при этом в качестве инфекционных агентов могут выступать хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, вирусы. Для определения возбудителей эндометрита в этих случаях следует применять специфические методы диагностики: иммунофлуоресцентные, иммуногистохимические, ПЦР, культуральные (Нигаметзянова Г.Р., 2017).

У большинства женщин с повторными неразвивающимися беременностями имеется смешанная персистирующая вирусная инфекция (вирусы Коксаки А и В, некоторые другие энтеровирусы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и др.). Вирусная инфекция приводит к нарушению систем иммунитета и гемостаза, индуцируя процессы отторжения плодного яйца.

При физиологической беременности клетки цитотрофобласта не экспрессируют антиген главного комплекса гистосовместимости и являются иммуноиндифферентными. Если же на этих клетках экспрессируется вирус, то они становятся пусковым механизмом активации иммунных клеток и мишенью для иммунной агрессии (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2018).

Даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, нарушения репродуктивной системы, вызванные их персистенцией в эндометрии, с развитием хронического эндометрита, а также сопутствующие эндокринопатии и аутоиммунные нарушения ведут к прерыванию беременности. На фоне хронического эндометрита происходит резкая активация клеточных и гуморальных факторов воспаления на локальном уровне. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, в резком возрастании титров IgM, IgA, IgG (Милованов А.П., Болтовская М.Н., Фокина Т.В. и др., 2008, Акулич Н.С. и др. 2017). Активация локальных иммунных реакций может привести к нарушению процессов имплантации, инвазии и развития хориона и, соответственно, к прерыванию беременности.

Хронизация инфекционного процесса, как правило, является следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент наряду с ограничением его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, натуральных киллеров) и макрофагов. В результате возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины. Подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии в предимплантационный период, необходимой для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода (Радзинский В.Е., 2018; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2018, Chang- Zhu P. 2019).

Одной из основных причин так называемых "необъяснимых" замерших беременностей являются разнообразные **иммунные нарушения**. По данным Тетруашвили Н.К. и соавторами (2014), 72,2% ранних гестационных потерь обусловлены иммун-

ными расстройствами.

Выделяют 5 категорий иммунных нарушений, приводящих к патологии репродуктивной функции женщин.

Категория 1 связана с HLA - несовместимостью супругов, приводящей к нарушению распознавания отцовских антигенов плода, отсутствию адекватной активации иммунокомпетентных клеток со снижением выработки блокирующих антител, неэффективному "камуфляжу" плодного яйца, торможению роста и дифференцировки ворсин хориона и к их гибели. При несовместимости супругов по главному комплексу гистосовместимости привычное невынашивание наблюдается у 21,9% супружеских пар (Тетруашвили Н.К., 2012, Кречетова Л.В. 2014.)

Категория 2 характеризуется выработкой аутоантител (антифосфолипидные антитела), ответственных за адгезию к молекулам фосфолипидов клеточных мембран. По данным последнего десятилетия, до 10% случаев НБ связаны с развитием антифосфолипидного синдрома (АФС) – аутоиммунного заболевания, определяемого наличием тромбозмболических и иных осложнений беременности в присутствии персистентно повышенных титров антифосфолипидных антител (Chernyshov A.V., 2013). При отсутствии патогенетической терапии у 85–90% женщин с АФС беременность прерывается (Чугунова А.А., 2012). Причиной прерывания беременности при АФС является избыточное тромбообразование в маточно-плацентарной системе кровообращения вследствие повреждающего влияния антифосфолипидных антител на все звенья системы гемостаза. Помимо тромбогенных причин невынашивания беременности изучается прямой иммунный повреждающий эффект антифосфолипидных антител на фосфолипиды хориальной ткани, приводящий к подавлению секреции ХГЧ, повреждению трофобласта активированным комплементом, активации иммунного воспаления (Бипадзе В.О., 2015; Шаховская Е.Н., 2012; Миров А.И., Харкевич О.Н., Голофаст О.Е. и др., 2017).

Категория 3 определяется аутоиммунным ответом к ядерным компонентам плода.

При развитии аутоиммунных нарушений агрессия иммунной системы направлена на собственные клетки матери, а прерывание беременности обусловлено преимущественно коагулопатическими нарушениями: тромбозом сосудов трофобласта, ограничением его инвазии, плацентарной недостаточностью.

Категория 4 характеризуется наличием антиспермальных антител, образующихся как в женском, так и в мужском организме. Эта патология встречается у 10% супружеских пар с бесплодием, нарушениями имплантации и привычным невынашиванием беременности, в том числе НБ) (Агаркова И.А. 2010, Божедомов В.А., Сухих Г.Т., 2018).

Категория 5 связана с патологической активацией натуральных киллеров (NK), а также с выработкой антител к гормонам и нейротрансмиттерам. Установлено, что увеличение уровня натуральных киллеров в периферической крови, в эндометрии и в децидуальной ткани способствуют репродуктивным потерям (Батрак В.П. 2014). NK-клетки происходят из гемопоэтической стволовой клетки: образуется лимфоидная клетка-предшественник, которая дифференцируется в Т-клетки (CD3+), В-клетки (CD19+) и натуральные киллеры (CD3–CD56+CD16+). Из литературы известно, что при физиологическом течении беременности NK-клетки мигрируют из периферической крови в ткань матки, при этом NK-клетки матки обладают сниженной цитотоксической активностью при сохранении способности к синтезу и секреции ИФН-γ и других цитокинов (), эти лимфоциты остаются иммунологически толерантными в отношении клеток трофобласта и плаценты. При нарушении экспрессии трофобластом молекул главного комплекса гистосовместимости цитотоксическая активность NK-клеток матки не подавляется, что способствует индукции воспалительной реакции в ткани плаценты и нарушению формирования ее сосудистой сети за счет усиления

апоптотической гибели клеток. Однако практическое применение определения НК-клеток в качестве диагностического маркера невынашивания беременности ограничено в силу противоречивых данных по результатам ряда исследований, из-за отсутствия лабораторной стандартизации методов диагностики и корреляции между уровнем периферических и маточных НК-клеток. Активация НК-клеток сопровождается усиленной продукцией IFN γ и IL-12, под воздействием которых Т-лимфоциты дифференцируются в сторону Th1-типа. В результате усиливается продукция иммуноактивных цитокинов, которые ограничивают инвазию трофобласта и провоцируют выкидыши (Доброхотова Ю.Э. 2016).

Среди иммунологических причин репродуктивных потерь в последние годы выделяют активацию В-лимфоцитов (CD19+5+) – клеток, основное значение которых связано с продукцией аутоантител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального развития беременности: эстрадиола, прогестерона, хорионического гонадотропина (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2018).

Клинические проявления неразвивающейся беременности

Следует отметить, что выделение специфических клинических симптомов НБ в целом и ее этиопатогенетических форм в частности является не очень перспективным, что связано с формированием универсального «синдрома гибели эмбриона» вне зависимости от причин, его вызывающих. Таким образом, выявление причин НБ является прерогативой патоморфологического исследования abortного материала (Потапов В.П., Надеев А.П., Карпов М.А., 2012, Ордянец И.А. И.А. 2018).

Неспецифические проявления НБ подробно изучены. Скучные, как правило, длительные мажущие кровянистые выделения из половых путей, усиление белей, иногда с запахом, ноющие или схваткообразные боли внизу живота, появляющиеся, как правило, спустя 2–3 недели после прекращения развития плодного яйца – типичные проявления НБ. Однако такую картину можно наблюдать и в случае подострого эндометрита или сальпингоофорита. Одним из наиболее ранних клинических симптомов НБ является регресс вероятных признаков беременности (ВПБ), появляющийся на 3–6 сутки после гибели плода: уменьшение размеров матки по сравнению с календарным сроком беременности, изменение ее консистенции, уменьшение цианоза слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Более достоверным признаком НБ является отсутствие нарастания соответственно сроку беременности показателей хорионического гонадотропина (ХГЧ) при исследовании в динамике. При длительной (свыше 3–4 недель) задержке мертвого плода в матке может отмечаться появление гноевидных выделений из половых путей, общего недомогания, слабости, озноб в совокупности с субфебрильной лихорадкой, снижение работоспособности, аппетита. Кроме того, опрос пациенток позволяет выявить развивающиеся параллельно с физиологическими психологические изменения: депрессию, тревожность. Женщины утрачивают столь характерное до этого «ощущение состояния беременности», что, очевидно, связано с утратой «доминанты беременности».

Несмотря на то, что симптомы, наблюдающиеся у пациенток с НБ, не позволяют достоверно судить о причинах развития патологии, существует определенная корреляция между этиопатогенетическими вариантами НБ и частотой выявления клинических симптомов, данные приведены ниже:

Симптом Этиология	Болевой синдром	Кровотечение	Субфебрилитет	Регресс ВПБ
Вирусно- бактериальная	75 %	11 %	42 %	86 %
Эндокринная	18 %	78 %	11 %	89 %

Иммунологическая	17 %	22 %	44 %	94 %
Генетическая	12 %	16 %	9 %	56 %

Цветом выделены наиболее патогномичные для той или иной этиологической причины проявления.

Оптимальным скрининговым методом диагностики НБ в I триместре, характеризующимся высокой достоверностью, является трансвагинальная эхография. Информативность метода составляет более 98 %. Сопоставление клинических (календарный срок беременности, размеры матки), лабораторных (концентрация ХГЧ) и ультразвуковых данных позволяет уточнить диагноз и срок задержки плодного яйца в матке. Наиболее характерными эхографическими признаками НБ помимо констатации факта отсутствия эмбриона (анэмбриония) или его внутриутробной гибели (отсутствие сердцебиения при динамическом контроле) является истончение хориона, несоответствие размеров плодного яйца сроку беременности, деформация плодного пузыря и неоднородность его структуры. Одним из критериев диагностики НБ может являться визуализация желтого тела беременности, наблюдающегося более чем у 60 % пациенток. Встречаются работы по УЗ-прогнозированию НЛФ на основании индексирования размеров желтого тела по отношению к яичнику, однако с учетом вышесказанного по этому поводу, размеры не имеют большого прогностического значения.

Важна УЗ-диагностика как неинвазивный метод для исключения внематочной беременности, при этом предпочтительна трансвагинальная эхография. Очевидно, что при НБ, несмотря на аномалию зародышевого мешка, относительно долго сохраняется функциональная активность трофобласта. С одной стороны, это поддерживает гравидарные изменения в матке, с другой – препятствует экспульсии аномального плодного яйца. Значимым показателем при НБ является существенное снижение по сравнению с нормальными показателями объема и индекса васкуляризации хориона, а также нарушение формирования его сосудистой сети, выражающееся в отсутствии четкой структурности сосудистого дерева. Последнее может быть выявлено при проведении трехмерного УЗИ.

Морфологические проявления неразвивающейся беременности

Гибель эмбриона с формированием НБ приводит к характерным морфологическим изменениям в эндометрии, производных трофобласта и эмбриона. Выявление патоморфологических признаков НБ является первым шагом в диагностическом поиске, за которым следует определение специфических морфологических «маркеров» этиологической причины патологии.

Для патоморфологической картины НБ характерны следующие патологические процессы:

1. Нарастающая редукция эмбрио-хориального кровообращения в сочетании с инволютивными изменениями ворсин хориона. Это документируется исчезновением сосудов и выраженными в различной степени некробиотическими изменениями в строме ворсин хориона.
2. Прекращение маточно-плацентарного кровообращения в сочетании с инволютивными изменениями децидуальной ткани. Об отсутствии кровообращения в межворсинчатом пространстве свидетельствует накопление фибриноида, который вначале бывает представлен отдельными небольшими бесформенными глыбками, а в далеко зашедших случаях образует обширные конгломераты с замурованными остатками по-

гибших ворсин.

3. Перифокальная лейкоцитарно-фибринозная экссудативная реакция эндометрия. Ее особенностью является выраженный фибринозный компонент, благодаря которому происходит биологическая консервация эмбрио-трофобластических остатков. В результате формируется так называемый плацентарный полип, который представляет собой массивный конгломерат фибрина с замурованными в его толще округлыми контурами погибших ворсин хориона. По соседству в том или ином количестве накапливаются полиморфноядерные лейкоциты, однако они играют второстепенную роль и, как правило, не создают картины гнойного воспаления.

В ряде случаев матке удастся самостоятельно избавиться от остатков плодного яйца путем постепенного отторжения с помощью фибринозной экссудативной реакции, но выделяющиеся в процессе эритроциты ведут к постоянным мажущим кровянистым выделениям, что принуждает к неотложному выскабливанию полости матки с патоморфологическим исследованием кюретажного материала. Последнее десятилетие для «прерывания» широко используются и лекарственные средства.

Обнаружение *пролиферирующих* клеточных элементов трофобласта должно вызывать серьезные подозрения в отношении начального роста *хорионкарциномы*, которая является редким, но возможным исходом неразвивающейся беременности. В подобных случаях следует динамически наблюдать пациентку, в том числе и путем повторного определения содержания ХГЧ на протяжении года.

Знание основ патогенеза неразвивающейся беременности первого триместра закономерно приводит к мысли о необходимости обязательного кюретажа полости матки и патоморфологического исследования абортного материала для прогнозирования последующих беременностей и о необоснованности применения при замершей беременности медикаментозных методов прерывания.

Морфологическая диагностика причин неразвивающейся беременности

Морфологическим исследованиям при НБ в последние годы уделяется большое внимание, в связи с возможностью определения четкой морфологической картины процессов, приводящих к «замиранию» беременности (Тетруашвили Н.К., 2008; Потапов В.Ю. и др 2012; Милованов А.П., Серова О.Ф., 2011; Мирон А.И. 2013, Hardly R. 2015). Морфология соскоба предопределяет алгоритм обследования и прегравидарной терапии женщин.

Методика морфологической диагностики причин неразвивающейся беременности основывается на последовательном изучении структурных особенностей эндометрия, производных трофобласта и эмбриона с последующей интегральной оценкой полученных результатов, учитывающей индивидуальные клинические проявления и диагностические признаки хромосомной, эндокринной, инфекционной и иммунной патологии (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2014).

Хромосомная патология.

Хромосомная патология трофобласта характеризуется патологическим развитием ворсин хориона, которое в зависимости от вида хромосомных аномалий blastogenesis имеет свои нюансы.

Важным морфологическим признаком хромосомной патологии эмбриона является недоразвитие ворсин хориона (Глуховец Б.И. и др., 2014). При этом характерны:

- нарушения васкуляризации вплоть до полного отсутствия сосудов;
- нарастающая гидропическая дистрофия стромы вплоть до формирования лакун;

- гипопластические и атрофические изменения хориального эпителия.

Патологическое развитие ворсин хориона в зависимости от вида хромосомных аномалий blastogenesis может осуществляться по типу:

- первичной гипоплазии ворсин хориона, нередко обусловленной моносомией и отличающейся выраженным снижением камбиального потенциала клеточного трофобласта и отсутствием функционального слоя синцитиального хориона;
- частичного пузырного заноса, типичного для триплоидии;
- полного пузырного заноса, вызываемого спермиогенной диплоидией, для которой типичны хаотичная пролиферация клеточного и синцитиального трофобласта. Хромосомная аномалия сходна с пузырным заносом, поскольку выявляется сочетание крупнокистозных ворсин и компактных бессосудистых ворсин, содержащих различное количество недифференцированных клеточных элементов. Отличительным признаком являются свежие обширные кровоизлияния в децидуальную ткань и в межворсинчатом пространстве, обнаружение синцитиальных макрофагов ворсинчатого хориона с эозинофильной зернистой цитоплазмой и большими, интенсивно окрашенными ядрами. В ядрах синцитиотрофобласта содержится фрагментированный хроматин, резко отличающийся от компактных ядер синцития в норме (Alibakysheva R. et al 2020)

Для любого вида хромосомной патологии трофобласта характерны нарушение васкуляризации ворсин хориона (аваскуляризация) в сочетании с первичным отсутствием или ранней гибелью эмбриона (анэмбриония).

Нарушение процессов васкуляризации вторичных ворсин хориона проявляется прекращением дифференцировки мезенхимальных ворсин, о чем свидетельствует отсутствие промежуточных и стволовых ворсин, которые в нормальных условиях бывают хорошо выражены уже к 8-й неделе беременности. Недоразвитые мезенхимальные ворсины нередко подвергаются выраженному отеку и гидропической дистрофии стромы вплоть до формирования кистозных лакун. При этом необходима дифференциальная диагностика с частичным пузырным заносом, проявляющимся разрастаниями синцитиального и клеточного трофобласта на поверхности отечных ворсин. При других видах хромосомной патологии синцитиотрофобласт гипопластичен.

Эндометрий при хромосомной патологии плодного яйца обычно имеет относительно полноценную гравидарную трансформацию с типичной для раннего срока беременности структурой светлых пилообразных желез, клубками спиральных артерий и завершенной децидуальной трансформацией стромы (Глуховец Б.И. и др., 2009).

Эндокринная патология.

Для гормональных причин НБ характерным морфологическим признаком является слабая децидуализация стромы париетального эндометрия и маточно-плацентарной области, что связано обычно с дефицитом прогестерона или отсутствием в стромальных клетках рецепторов к нему. Морфологическим эквивалентом недостаточности лютеиновой фазы является **гормональная гипоплазия эндометрия**, проявляющаяся в виде:

- рассыпного ветвления децидуальных артериол, которые не образуют характерных клубков спиральных артериол;
- предецидуальной структуры клеток стромы, которые образуют отечную дискомплексированную децидуоподобную ткань;
- гипосекреторной реакции желез, которые сохраняют трубчатую форму и нередко имеют кистозно расширенный просвет;
- нарушения процесса васкуляризации с увеличением числа бессосудистых и гипоплазированных ворсин и резким снижением количества созревающих ворсин.

Инфекционная патология.

Особое место в этиологии и патогенезе замершей беременности занимает инфекционная патология (Bresina P.R. et al 2014 . Croth J.V. et al 2018)

При обычном световом увеличении невозможно определить, какие инфекционные агенты вызывают острое воспаление, однако предположить вирусную или бактериальную этиологию возможно по характерному изменению тканей.

Наиболее объективным морфологическим маркером бактериального инфицирования полости матки при беременности является экссудативная воспалительная реакция пораженных тканей плодного яйца и эндометрия с формированием поверхностного экссудативного децидуита вплоть до гнойно-некротического, который по мере прогрессирования патологического процесса дополняется деструктивными изменениями эндометрия, тромбозом сосудов и распространенным апоптозом децидуальной ткани. Также может быть фибринозно-лейкоцитарный интервиллузит.

Степень выраженности воспалительного процесса не зависит от вида инфекционного агента, но достоверно коррелирует с массивностью и продолжительностью бактериального обсеменения.

Микробный спектр представлен, как правило, *Escherichia coli* (до 60 %), *Staphylococcus epidermidis* (до 40 %), *Acinetobacter calcoaceticus* (около 35 %), *Streptococcus faecalis* (35 %), *Enterobacter* (35 %), *Staphylococcus aureus* (30 %). Реже высеиваются дрожжеподобные грибы рода *Candida* (20 %), *Klebsiella* spp. (15 %) и *Pseudomonas* spp. (9 %) и др.

Вирусному инфицированию плодного яйца в большей мере соответствует базальный продуктивный децидуит и десквамативно-некротический виллузит. Так наличие крупных эпителиоцитов, выбухающих в просвет железы, с крупным ядром и тонким ободком цитоплазмы свидетельствовало о возможном поражении желез ЦМВ, а крупные, десквамированные клетки с крупными базофильными ядрами часто встречаются при поражении ВПГ II типа.

Некоторые виды возбудителей инфекционного процесса и их морфологические эквиваленты при неразвивающейся беременности приведены ниже.

- РНК-вирусная инфекция - десквамативно-фибринозный интервиллузит;
- ВПГ I и II типа - кариомегалическая реакция железистого эпителия, массивные некрозы плацентарного ложа и десквамативно-некротический виллузит;
- Токсоплазменная инфекция - продуктивно-некротический псевдоцистный виллузит;
- ЦМВ - пролиферативно-макрофагальный гипертрофический виллузит;
- Краснуха –диссеминированный эндоваскулит;
- Листериоз - фибринозно-лейкоцитарный абсцедирующий интервиллузит.
- Сифилис-грануляционный виллузит с признаками облитерирующего васкулита и перифокальной лимфоцитарной, плазмочитарной, гистиоцитарной инфильтрацией.
- Туберкулез-милиарные бугорки с типичной структурой грануляционной ткани, включающей в себя центральную зону казеозного некроза, перифокальный вал эпителиоидных клеток с гигантскими клетками Пирогова-Ланганса и наружный слой лимфоидных клеток.

Морфологическая картина хронического эндометрита характеризуется следующими изменениями: в эндометрии преобладают материнские лимфоциты, плазматические клетки и лишь небольшая часть сегментоядерных лейкоцитов. Характерными патоморфологическими признаками является концентрация лимфоцитов вокруг отдельных эндометриальных желез и отсутствие в них секрета; многочисленные васкулиты, которые сопровождаются концентрацией лимфоцитов в зоне адвентиции спи-

ральных артерий; зоны отека вокруг спиральных артерий; дистрофические изменения, вплоть до некроза окружающих децидуальных клеток.

Иммунная патология.

В последние годы механизмы преждевременного прерывания беременности все чаще объясняются нарушением иммунобиологических взаимоотношений матери и плода.

Решающую роль в обеспечении выживания плода играет трофобласт (в дальнейшем плацента) и регуляция иммунологических взаимоотношений матери и плода. Клетки цито-и синцитиотрофобласта участвуют в газообмене, снабжении плода питательными и защитными веществами, выведении из кровотока продуктов жизнедеятельности в синтезе и обмене гормонов. Кроме того, клетки трофобласта формируют барьер, защищающий плод от атаки иммунной системы матери, а ткани матери от иммунной системы плода. При нарушении функции трофобласта возникает отторжение плода. Трофобласт вырабатывает ряд иммуносупрессивных факторов, таких как альфа-фетопротеин, трофобластический В-1-гликопротеид, протеин А, трофобластический бета-глобулин, плацентоспецифический альфа-микроглобулин и др.

Особенное внимание в последнее десятилетие уделяется таким регуляторным протеинам, как цитокины, их роли в течении физиологической беременности и при преждевременном ее прерывании. К цитокинам относятся интерфероны, представляющие собой большую группу противовирусных полипептидов, колониестимулирующие факторы, способствующие размножению и дифференцировке клеток – предшественников различных ростков гемопоэза на различных этапах их созревания, хемокины, обеспечивающие процессы миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток, трансформирующие ростовые факторы, группа факторов некроза опухолей, интерлейкины с исторически сложившимися порядковыми номерами и др.

Одной из последних концепций, описывающих изменения регуляторных механизмов иммунной системы, является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го порядка (Th) на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2 го порядка (Th2).

С развитием физиологической беременности иммунная система женщины претерпевает значительные изменения, в основе которых лежит формирование гестационной иммуносупрессии. Она особо выражена во 2 половине беременности. В течение физиологической беременности происходит почти двукратное увеличение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов. При невынашивании беременности независимо от этиологии, наблюдается снижение содержания Т- и В-лимфоцитов по сравнению с количеством их у женщин с физиологически протекающей беременностью тех же сроков. Уровень снижения количества Т лимфоцитов зависит от клинических проявлений: чем более выражены признаки прерывания беременности, тем больше наблюдается уменьшение числа Т-лимфоцитов. Также происходят качественные изменения функциональной активности Т-лимфоцитов. (Батрак Н.Б. 2014)

У женщин с преждевременным прерыванием беременности изменяется метаболическая активность лейкоцитов.

Таким образом, можно сделать вывод, что данные изменения приводят к сдвигам необходимого гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» за счет нарушения проницаемости мембранной системы клеток и усиления продукции макроэргических соединений. Среди иммунологических аспектов невынашивания беременности различают аутоиммунные и аллоиммунные.

Аутоиммунные процессы отторжения плодного яйца характеризуются общей картиной нарушением ангиогенеза ворсин с гиповаскуляризацией, при этом особенностью является то, что вследствие иммунной альтерации происходит отложение нитей фибрина вплоть до образования очагов фибриноидного некроза и формирования

лейкоцитарной реакции эндометрия. Вся толща децидуальной ткани инфильтрирована преимущественно лимфоцитами с распространением на ворсины, возникают кровоизлияния, тромбоз сосудов и межворсинчатого пространства. Выявляется дистрофия эпителия и отек стромы ворсин с формированием конгломерата фибриноида с замурованными в нем нефункционирующими ворсинами и разрозненными комплексами промежуточного трофобласта. Лимфоцитарная инфильтрация эндометрия выражена повсеместно, но больше всего в зоне плацентарного ложа, где выявляется морфологическая картина иммунного отторжения аллогенного трансплантата (Батрак Н.Б. 2014; Доброхотова Ю.Э, 2016).

Для категории 1 в связи с недостаточной выработкой "блокирующих" антител типичны поверхностная инвазия трофобласта, ослабленный трофобластический ангиогенез, нарушение процесса формирования синцития, недостаточная подготовленность имплантационного участка в матке.

При АФС на первый план выходят тромботические осложнения в виде васкулита и тромбоза децидуальных сосудов, а также уменьшение числа синцитиоваскулярных мембран, увеличение количества синцитиальных почек и отсутствие сосудов в терминальных ворсинах.

При категории 3 развивается воспаление децидуальной ткани. Для категории 4 характерны морфологические признаки категорий 2 и 3.

При наличии антител к хорионическому гонадотропину и нейротрансмиттерам развиваются децидуальное воспаление и некроз, нарушаются отложение фибрина и образование фибриноида, дифференцировка клеток трофобласта.

Иммунная альтерация трофобласта сопровождается комплексом патологических процессов, включающих в себя:

- некробиотические изменения дискомплексированных децидуоцитов со скоплением лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов в строме;
- тромбоз децидуальных сосудов и сливающиеся поля фибриноидной субстанции в области имплантации плодного пузыря;
- распространенное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве с десквамативно-дистрофическими изменениями покровного хориального эпителия и конгломерацией поврежденных ворсин.

Степень выраженности этих реакций напрямую зависит от давности проявлений неразвивающейся беременности и бывает особенно выраженной при стойких гинекологических попытках сохранения прерывающейся беременности.

Примером аллоиммунных воздействий может служить гемолитическая болезнь новорожденных в связи с RH и АВ0 сенсбилизацией или с сенсбилизацией другим эритроцитарным антигенам. С внедрением в диагностическую практику молекулярно-цитогенетических методов спектр хромосомных аномалий в случаях самопроизвольных выкидышей раннего срока существенно расширился за счёт редких типов анеуплоидии (моносомии аутосом, двойные и тройные анеуплоидии), хромосомного мозаицизма и несбалансированных структурных перестроек (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. 2014).

Рациональная программа реабилитации репродуктивной функции при неразвивающейся беременности 1 триместра

Реабилитация репродуктивной функции у пациенток, перенесших НБ, является одной из наиболее актуальных и, вместе с тем, наиболее сложных задач современной гинекологии. Причиной тому является полиэтиологический характер патологии и

трудность коррекции причин заболевания.

Дискутабельным является вопрос о необходимости и времени обследования абортусов, а также супружеской пары при прерывании беременности на ранних сроках беременности – недель, в случаях спорадических выкидышей. Данные статистики свидетельствуют о том, что последующие беременности могут закончиться благополучно в 50–60% случаев даже без обследования, а выкидыши ранних сроков являются лишь инструментом естественного отбора. Такой подход в современных условиях не имеет под собой иных оснований, кроме нежелания врача разобраться в истоках проблемы в силу некомпетентности или других причин. Статистика работает с цифрами, а врач – с конкретным человеком, для которого произошедшее прерывание беременности – трагедия. И нуждается он не только в медицинской, но зачастую и в психологической помощи.

Целесообразно проводить диагностику абортусов во всех случаях прерывания беременности ранних сроков для выявления этиологии нарушения репродуктивной функции и выделять группы риска невынашивания беременности.

1. Морфологическое, цитогенетическое или молекулярно-генетическое исследование хориальной ткани для выявления возможных причин НБ является первым звеном комплекса мероприятий, направленных на возникновение и благополучное развитие последующей беременности в силу своей высокой информативности.

2. Факторы риска невынашивания беременности могут быть условно разделены на 4 группы:

- социально биологические факторы;
- данные акушерско-гинекологического анамнеза;
- наличие экстрагенитальной патологии;
- осложнения беременности.

В настоящее время применяется балльная оценка факторов риска, позволяющая установить вероятность неблагоприятного исхода беременности, как для каждого конкретного фактора, так и для сочетания их – в этом случае оценки суммируются. (Приложение 1).

На основании данных первого этапа клинико-морфологической диагностики, который проводится одномоментно и срочно, удастся вынести предварительное суждение о причинах прерывания беременности, вычленив группы риска и составить целенаправленную программу реабилитации детородной функции с учетом выявленной патологии, что, несомненно, ускоряет процесс лечения и повышает его лечебную и экономическую эффективность.

Не вызывает сомнения, что лечение причин неразвивающейся беременности возможно лишь вне беременности, и квалифицированное комплексное патоморфологическое исследование может оказать не оценимую помощь лечащему врачу.

План обследования женщин вне беременности в зависимости от результатов комплексного патоморфологического исследования

Вид исследования	Восходящее бак. инфицирование	Гематогенное инфицирование	Недостаточность лютеиновой фазы	Генетические причины	Иммунная патология
Осмотр гинеколога	+	+	+	+	+
Цитологическое обследование	+	+	+	+	+

Микробиологическое обследование	+	+	+	+	+
Гормональный скрининг	+	+	+		+
Тесты функциональной диагностики: <i>Базальная термометрия</i>			+		+
УЗ-исследование		+	+		+
Кольпоскопия	+	+			
Цитология цервикального канала и шейки матки*	+	+			
Биопсия** эндометрия: иммуногистохимия патоморфология			+		+
Интерфероновый статус					
Иммунограмма		+			+
Гемостазиограмма					+
ABO и антирезус-антитела					+
АФА					+
Антиовариальные антитела	+				+
Генетическое консультирование: Кариотипирование супругов Кариотипирование абортусов				+	
Консультация иммунолога		+			+
Консультация уролога-андролога	+			+	+
Консультация эндокринолога			+		

*-проводится по показаниям для уточнения характера воспаления и исключения онкологических процессов.

**проводится по показаниям, как контроль лечения и при неинформативности данных неинвазивных методов обследования.

Подготовка к беременности женщин с неразвивающейся беременностью

Лечение женщин с неразвивающейся беременностью первого триместра проводится на основании данных, полученных в результате клинико-лабораторного обследования, что позволяет оптимизировать план лечебных мероприятий с учетом патогенетических вариантов прервавшейся беременности. См. Приложение 2.

При **восходящем бактериальном инфицировании** проводят санацию шейки матки, эндометрия с учетом обнаруженных возбудителей и коррекцию вагинального биоценоза.

Основные задачи:

- идентификация возбудителя
- санация шейки матки
- коррекция шейечно-влагалищного биоценоза
- диагностика и лечение сопутствующего эндометрита
- обследование и лечение полового партнера

Основные методы диагностики:

- ПЦР исследование - скрининговая диагностика урогенитальных инфекций позволяет сориентироваться в плане нарушений биоценоза влагалища и возможных возбудителей урогенитальных инфекций для дальнейшего углубленного обследования.
- бактериологический посев
- микроскопия мазков
- иммунофлюоресцентные исследования (ПИФ, РИФ)
- серологические методы определения содержания в крови IgM, A, G позволяют определиться с инфекционным агентом и активностью инфекционного процесса.

Основные нозологические формы:

Бактериальный вагиноз — это дисбактериоз, который возникает при угнетении роста вагинальных лактобактерий. Он не вызывает до определенного момента воспалительной реакции слизистой влагалища и шейки матки.

Основные критерии диагноза:

- наличие гомогенных выделений с неприятным запахом;
- выявление ключевых клеток (эпителиальные клетки покрытые бактериями);
- положительный аминотест (проба с 10% КОН)
- рН влагалищных выделений >4,5

Бактериальный вагиноз является существенным фактором риска акушерско-гинекологической патологии:

- спонтанных абортов
- невынашивания беременности после ЭКО
- развития эндогенных кольпитов и цервицитов

Кольпит. Отличается появлением экзогенных условно-патогенных микробов-диплококков, стрептококков, стафилококков и др., трихомонад, патогенных грибов. Характеризуется выраженной лейкоцитарной реакцией и отсутствием ключевых клеток.

Нужно отметить, что высокий лейкоцитоз при изолированном кольпите возможен лишь в случае эрозивного поражения слизистой влагалища - в остальных случаях источником лейкоцитов является сопутствующее воспаление цервикального канала. Это должно нацеливать врача на поиск специфических возбудителей цервицита.

Неспецифические кольпит — это инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные действием условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, стрептококками, стафилококками, *Gardnerella vaginalis* и др). Специфические вульвовагиниты и вагиниты (кольпиты) могут быть обусловлены инфекционными заболеваниями, передаваемыми половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, ви-

русные заболевания и др.). А также причиной вульвовагинитов и вагинитов (кольпитов) могут быть дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Острый цервицит. Как правило, выявляется при гинекологическом осмотре и манифестирует обильными гнойными выделениями из цервикального канала. Основным патогеном, как правило, является гонококк, иногда в сочетании с трихомонадами и др.

Хронический цервицит - полиэтиологическое заболевание. Его можно рассматривать как срыв системы местного иммунитета в условиях дисбиоза влагалища, периодической травматизации шейки матки и постоянной экзогенной микробной агрессии. Основными возбудителями являются хламидии, генитальные микоплазмы и вирусные агенты (герпес, цитомегаловирус).

Хронический эндометрит - воспалительное заболевание современной женщины, как результат перенесенных выскабливаний, ношения ВМС, хронических цервицитов

Лечение воспалительных процессов, способствующих восходящему инфицированию полости матки при беременности, должно быть комплексным с учетом патогенеза и выявленных повреждающих агентов.

Учитывая основную роль шейки матки в патогенезе вирусно-бактериальной инфекции, следует отказаться от деструктивных методов "лечения" эктопии шейки матки и цервицитов как от неэффективных, способствующих лишь маскировке неблагополучия половой сферы.

Как известно, показаниями к различным методам деструкции шейки матки являются *предраковые процессы шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией на уровне тяжелой дисплазии (CIN-III) по результатам прицельной биопсии шейки матки.*

В лечении целесообразно использовать антибиотики с доказанной эффективностью в отношении внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, уреаплазм).

Рекомендованные – доксициклин и джозамицин. Их используют в сочетаниях с препаратами метронидазола по рекомендованным схемам.

В более чем половине случаев у больных после неразвивающейся беременности выявляются дисбиозы влагалища (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит) и кольпиты. При выявлении данных состояний необходимо своевременно произвести санацию влагалища. Несомненно, оптимальным средством лечения таких состояний являются комбинированные средства в виде антибактериальных вагинальных таблеток. Наиболее часто в составе комбинированных вагинальных таблеток используются следующие лекарственные средства: тернидазол - противомикробное средство, воздействующее на трихомонад, гарднерелл и других анаэробных микроорганизмов; неомицина сульфат – антибиотик из группы аминогликозидов, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Что особенно важно, к нему чувствительны представители условно-патогенной грамотрицательной палочковой флоры (кишечная и синегнойная палочки, протей и другие); нистатин - антибиотик полиеновой группы, активен в отношении патогенных грибов особенно типа кандиды и аспергиллы; преднизолон – глюкокортикостероид, обеспечивает противовоспалительное действие, купируя боль, зуд, жжение, устраняет отек, быстро уменьшает количество выделений. В качестве экипиента использовано масло гвоздики и герани, благодаря чему оказывается трофическое и репаративное воздействие на слизистую.

Как показывает практика, антибактериальная терапия в качестве монотерапии малоэффективна при длительном существовании хронического воспаления в шейке матки и эндометрии. При хронизации цервицита и эндометрита воспаление хоть и носит длительный характер, но является обратимым в связи со структурно-функциональными особенностями этих отделов матки.

Эффективность терапии может быть повышена использованием системной и

местной энзимотерапии - препаратами- Вобэнзим, Липаза, Химотрипсин, которые оказывают противовоспалительный, иммуномодулирующий, фибринолитический эффект, способствуют лучшему проникновению антибиотиков в очаги воспаления и расщеплению микробных ассоциаций, удалению циркулирующих иммунных комплексов. Так же применяется лазеротерапия.

При **гематогенном инфицировании** лечебные комплексы дополняются проведением иммуномодулирующей терапии с учетом выявленных дефектов иммунной системы и нарушений интерферонового статуса.

Основные задачи:

- 1.ранняя диагностика TORCH-инфекций
- 2.иммунологическое обследование
- 3.коррекцию иммунитета
- 4.санация шейки матки и эндометрия
- 5.обследование и лечение полового партнера

Достаточно часто причиной гематогенного инфицирования является **вирус герпеса**, поэтому необходимо проводить у этой группы пациенток углубленную диагностику, направленную на выявление антигена (ПЦР, ПИФ, посев на культуры клеток) в очагах поражения и проводить серологический анализ крови на наличие антител разных классов (IgM,G), по уровню которых можно судить об обострении инфекции (при обнаружении IgM) или персистенции (IgG>1:400-800).

Генитальный герпес и др. вирусы могут иметь разнообразные локализации поражения, но наиболее значимыми являются: цервикальный канал и шейка матки (от 30 до 30% случаев), уретра (30–50%) и эндометрий (до 30%).

Лечение герпеса должно быть комплексным и поэтапным:

1. *Лечение в острый период (рецидив):*

- Базовая терапия - препараты Ацикловир, валтрекс, фамвир и др. Может проводиться эпизодически во время обострения: 0,2г.*5 раз в день, 5 дней или супрессивно (месяцы и годы) при часторецидивирующей форме герпеса.
- иммуномодуляторы (амиксин, иммуномакс).
- антиоксиданты (витамины Е, С).
- озонотерапия.

2. *Лечение вне рецидива:*

- иммуномодуляторы.
- системная энзимотерапия.
- озонотерапия.

3. *Вакцинация проводится* инактивированной поливалентной противогерпетической вакциной - 0,2 мл внутривенно 1 раз в 4 дня, 5-10 инъекций на курс. Приводит к активации клеточного иммунитета, иммунокоррекции, специфической десенсибилизации организма.

Заметно повышает излеченность использование аппаратной физиотерапии (ультразвук, лазер), озонотерапия, гирудотерапия.

Контроль излеченности можно проводить непосредственно в процессе лечения (для коррекции плана лечения) и после проведенного курса для решения о возможности планирования беременности. Оптимально проводить: цитологический анализ мазков из цервикального канала и влагалища, бактериологические, серологические исследования и, по показаниям, исследовать аспират из полости матки для верификации эндометрита.

При отсутствии воспаления эрадикации возбудителей, нормоценозе и нормальных показателях спермограммы мужа - может быть разрешена беременность.

При **недостаточности лютеиновой фазы** цикла по тестам функциональной диагностики, в отсутствие сопутствующего эндометрита, для подготовки к беременности может быть использована циклическая гормональная терапия. Женщины с

неразвивающейся беременностью в анамнезе, вызванной недостаточностью эндогенного прогестерона так же должны быть обследованы по тестам функциональной диагностики и желательно произвести гормональные исследования - определение гормонального профиля на 2–3 день и на 19–23 день менструального цикла.

В 20–30% случаев по тестам функциональной диагностики и гормональным исследованиям выявляется недостаточность лютеиновой фазы. При недостаточности 2 фазы цикла может иметь место кратковременное повышение прогестерона до нормального уровня на 3–5 дней, тогда как при полноценности лютеиновой фазы менструального цикла – 10–12 дней. Это позволяет считать назначение прогестеронов во 2 фазе (11–25 дни) цикла для подготовки беременности патогенетически обоснованной. Дидрогестерон – ретро-изомер натурального прогестерона – препарат, химическая структура которого идентична структуре натурального прогестерона – гормона желтого тела, в связи с чем он обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона, адекватно обеспечивая все его эффекты: прогестагенный, антиальдостероновый, токолитический, нейропротекторный и мягкий седативный эффект, а также эффект физиологического контроля уровня андрогенов, что принципиально отличает дюфастон от других ранее широко используемых синтетических прогестинов и имеет важное значение для половой дифференциации плода при использовании его в ранние сроки беременности. По гестагенной активности дидрогестерон в 10–30 раз превышает пероральный естественный прогестерон. При подготовке к беременности и во время беременности дидрогестерон назначается по 20–30 мг в сутки во 2 фазу менструального цикла на 10–14 дней как монопрепарат или в сочетании с эстрогенами по показаниям. Дидрогестерон в капсулах по 100 мг – препарат идентичный натуральному прогестерону. Микронизированная форма обеспечивает максимальную биодоступность. Дидрогестерон в отличие от широко применяемого ранее норколута не обладает андрогенным эффектом, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода в ранние сроки. Основные метаболиты дидрогестерона неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона, благодаря этому практически отсутствуют системные эффекты, присущие синтетическим аналогам прогестерона. Препарат назначается по 10–30 мг в сутки внутрь как монопрепарат или в сочетании с эстрогенами.

При наступлении беременности женщины включаются в группу повышенного риска с применением сохраняющей терапии на сроках до 15–16 недель беременности (прогестерон, дидрогестерон). При овуляторных циклах и нормальном развитии эндометрия назначаются препараты прогестерона, при низком уровне эстрогенов назначаются комбинированные двухфазные препараты. Предпочтение следует отдавать препаратам на основе натуральных гормонов. В настоящее время к таким относится Дидрогестерон. Дидрогестерон не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не влияет на гемостаз и не вызывает тромбофилических осложнений, разрешен для приема во время беременности в качестве поддержки лютеиновой фазы и может использоваться до 20 недель беременности. Так же может быть использован утрожестан и обычный прогестерон.

Рациональной основой лечения недостаточности лютеиновой фазы является *обеспечение полноценной овуляции*. При незначительных проявлениях и чередовании овуляторных циклов с ановуляторными можно использовать однофазные комбинированные оральные контрацептивы, обладающие антиандрогенной активностью. С одной стороны КОК показаны всем женщинам, перенесшим прерывание беременности, чтобы нивелировать повреждающее действие аборта на гипоталамо-гипофизарную систему, с другой – при назначении КОК на 2–3 цикла ожидаем эффект отмены препарата и наступление овуляции, к тому же КОК снижают уровень свободных андрогенов в крови. Если овуляция не наступает, то прибегают к стимуляции овуляции кломифеном с 5 по 9 день цикла. При этом надо учитывать, что в ряде ситуаций (гиперандрогения, гиперпролактинемия, ожирение, инсулинорезистентность, эндомет-

рит) стимуляция овуляции кломифеном будет эффективной только после коррекции первопричины. Зачастую ановуляция обусловлена неполноценной фолликулиновой фазой цикла, и стимуляция не будет эффективна на фоне гипоестрогении. Прогностическими критериями кломифен-резистентности являются: возраст >30 лет, ИМТ >25, увеличение яичников >4*3 см., ЛГ >15 МЕ/л, эстрадиол <150 пмоль/л. В этой ситуации стоит прибегнуть к прямой стимуляции овуляции препаратами ФСГ как к более эффективному методу.

При **гиперандрогении** необходимо выяснить источник андрогенов путем гормонального скрининга и проведения функциональных проб с дексаметазоном, ХГЧ, АКТГ (синактен-депо). Дело в том, что при явной гиперандрогении характерно бесплодие, а для невынашивания беременности присущи неклассические, стертые формы гиперандрогении, которые приходится выявлять с использованием функциональных проб. Оптимальным объемом обследования будет определение антител к гормонам щитовидной железы и гормональный скрининг: Т4, ТТГ, Тестостерона, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Е2, 17-КС, ДЭА-С, 17ОН-Прогестерона на 3–5 день цикла.

При гиперандрогении *надпочечникового* генеза проводят терапию дексаметазоном с индивидуальным подбором дозы по уровню АКТГ, дополнительно применяют стимуляцию овуляции и дюфастон во вторую фазу цикла. Дексаметазон назначают вплоть до 20 недели беременности с постепенным снижением дозы.

При *яичниковой форме* гиперандрогении применяют дюфастон во второй фазе цикла в сочетании со стимуляцией овуляции. В случае *смешанной* формы гиперандрогении, которая ассоциирована с инсулинрезистентностью и высоким индексом массы тела, как и при яичниковой форме, лечение начинают с диеты, коррекции углеводного обмена, липидного спектра крови. При сопутствующей гиперпролактинемии, характерной для этой патологии, в схему лечения включают парлодел с 10 по 14 день цикла. Далее проводят стимуляцию овуляции и поддержку лютеиновой фазы дюфастоном.

При **антифосфолипидном синдроме** лечение направлено на снижение количества аутоантител, иммуномодулирующую терапию сопутствующих персистирующих в эндометрии вирусных инфекций, а также коррекцию гемостаза. Применяют курсовую системную энзимотерапию, энтеросорбенты, иммуномодуляторы и индукторы интерферона.

По результатам гемостазиограммы и уровню антифосфолипидных антител определяют дальнейшую тактику ведения пациентов. Возможно применение антиагрегантов: аспирин, курантил, во время беременности -низкомолекулярных гепаринов. Хорошие результаты получены при использовании антиагрегантной терапии в сочетании с глюкокортикоидами в малых дозах. В случаях, когда эффект от проводимой терапии недостаточен, целесообразно проводить плазмаферез. Применение плазмафереза позволяет удалять антифосфолипидные антитела, уровень которых повышается медленно, нормализовать реологические свойства крови, снизить гиперкоагуляцию и уменьшить дозу кортикостероидов, антикоагулянтов и антиагрегантов. При нормализации гемостазиограммы и уровня антифосфолипидных антител разрешается беременность.

Влияние новой коронавирусной инфекции на беременность и репродуктивную функцию женщины

Беременные женщины ввиду низкой иммунной реактивности больше других подвержены тяжелым осложнениям после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Неблагоприятные последствия напрямую связаны со сроками беременности, в которые произошло инфицирование. В первом триместре возможно ее прерывание, неразвивающаяся беременность, аномалии развития ввиду как повреждающего дей-

ствия вируса, так и действия препаратов, используемых для лечения COVID-19. Во втором триместре опасность подстерегает фетоплацентарный комплекс из-за вирусного повреждения плаценты. Третий триместр опасен преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами и острой гипоксией плода, ввиду микроциркуляторных изменений в плаценте..

Женщины, перенесшие COVID-19, могут быть заинтересованы в подборе методов контрацепции, планировании беременности, лечении гинекологической патологии, и перед акушерами-гинекологами стоит задача оказания специализированной медицинской помощи с учетом перенесенного COVID-19. Тактика ведения данных пациенток потенциально зависит от тяжести течения COVID-19, сопутствующих заболеваний, назначенной терапии для лечения новой коронавирусной инфекции и клинического состояния после перенесенного COVID-19.

Влияние перенесенного COVID-19 на репродуктивную систему женщины может быть опосредовано токсическими эффектами применяемых препаратов, продолжительностью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний.

В настоящее время неизвестно, какие отдаленные последствия для репродуктивного здоровья женщин могут быть связаны с перенесенным COVID-19. В связи с этим все женщины, перенесшие COVID-19, особенно в тяжелой форме, должны быть отнесены к группе высокого риска по развитию осложнений и подвергаться более тщательному диспансерному наблюдению в течение 1 года **после стационарного лечения по поводу COVID-19.**

Это необходимо для определения дальнейшей тактики ведения: восстановления менструального цикла, лечения бесплодия, оперативного лечения гинекологической патологии, подбора методов контрацепции, проведения заместительной гормональной терапии и другой специфической терапии по гинекологическим показаниям.

Потенциальное влияние перенесенного COVID-19 на женскую репродуктивную систему.

На данный момент нет данных о нарушениях женской репродуктивной системы у пациентов с COVID-19. Выявлена экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 в эндометрии (преимущественно в эпителиальных клетках по сравнению со стромальными). Более того, отмечено, что экспрессия АПФ2 в клетках эндометрия изменяется в ходе менструального цикла — более высокая экспрессия наблюдается в лютеиновой фазе цикла. Экспрессия может влиять на местный гомеостаз ангиотензина-II и играть роль в регуляции процесса регенерации эндометрия. Ранее проведенные исследования также продемонстрировали экспрессию АПФ2 в гранулезных клетках яичника у коров и крыс под действием гонадотропинов, однако нет подобных данных по гранулезным клеткам яичника человека.

На основании проведенных исследований были предположены механизмы потенциального влияния SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную систему:

— возможно, новый коронавирус поражает гранулезные клетки яичников и снижает качество ооцитов, что может привести к бесплодию или невынашиванию беременности;

— SARS-CoV-2 потенциально может повредить эпителиальные клетки эндометрия и повлиять на процесс имплантации эмбриона.

Тем не менее, все еще отсутствуют доказательства влияния SARS-CoV-2 на ткань яичников и эндометрий, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Влияние перенесенного COVID-19 и пандемии на менструальную функцию.

В настоящее время нет данных о влиянии перенесенного COVID-19 на менструальную функцию. Однако выраженный стресс, обусловленный новой инфекцией,

а также чрезвычайным положением во время пандемии, может оказать значительное воздействие на репродуктивную систему. Между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, обеспечивающей формирование реакции на стресс, и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью существует реципрокная связь, при которой активация одной оси приводит к подавлению другой. Хроническая активация реакций на стресс подавляет выработку эстрогенов и норэпинефрина, что способствует нарушению менструального цикла и появлению ановуляторных циклов. Внутрисемейные конфликты, которые могут усугубиться во время самоизоляции в период пандемии, также потенциально провоцируют нарушения менструального цикла.

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла представляют собой спектр нарушений, включающий вторичную аменорею и более редкую форму — первичную стрессогенную аменорею. Согласно статистическим данным, нарушения менструального цикла, вызванные психогенными факторами, значительно чаще наблюдаются у подростков и молодых женщин до 25 лет, поэтому особое внимание необходимо уделять данной категории пациенток.

Для повышения эффективности оказания медицинской помощи беременным **после перенесенной новой коронавирусной инфекции** необходимо мультидисциплинарное наблюдение беременных: регулярные консультации терапевтом, кардиологом, пульмонологом, эндокринологом, офтальмологом (частота и специалист определяются индивидуально в каждом конкретном клиническом случае).

Акушерская тактика определяется такими аспектами как тяжесть состояния пациентки, состояние плода и срок гестации. При средней степени тяжести и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции до 12 нед гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений, связанных как с воздействием вирусной инфекции, так и с эмбриотоксическим действием лекарственных средств, возможно прерывание беременности (по желанию пациентки) **после лечения инфекционного процесса**. Тактика ведения определяется согласно **Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»**.

Рекомендуемые осмотры беременных женщин **после перенесенного COVID-19**: врачом акушером-гинекологом — каждые 14 дней; врачом-терапевтом — 1 раз месяц; другими врачами-специалистами — по показаниям. Желательно обеспечение беременных женщин в I и II триместрах беременности санаторно-курортным лечением в климатической зоне проживания.

Рекомендации по проведению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) после перенесенного COVID-19.

Пациентки, перенесшие COVID-19, должны наряду с ПЦР-диагностикой сдать анализ на антитела классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 до начала лечения в рамках программы ВРТ и не должны вступать в программу ВРТ до тех пор, пока выздоровление не будет подтверждено клинически и лабораторно.

Рекомендуется ограничить проведение экстракорпорального оплодотворения пациенткам в течение 3 мес **после перенесенной новой коронавирусной инфекции** с целью снижения риска развития тромбоэмболических осложнений и возможного тератогенного влияния на плод препаратов, включенных в схемы лечения новой коронавирусной инфекции.

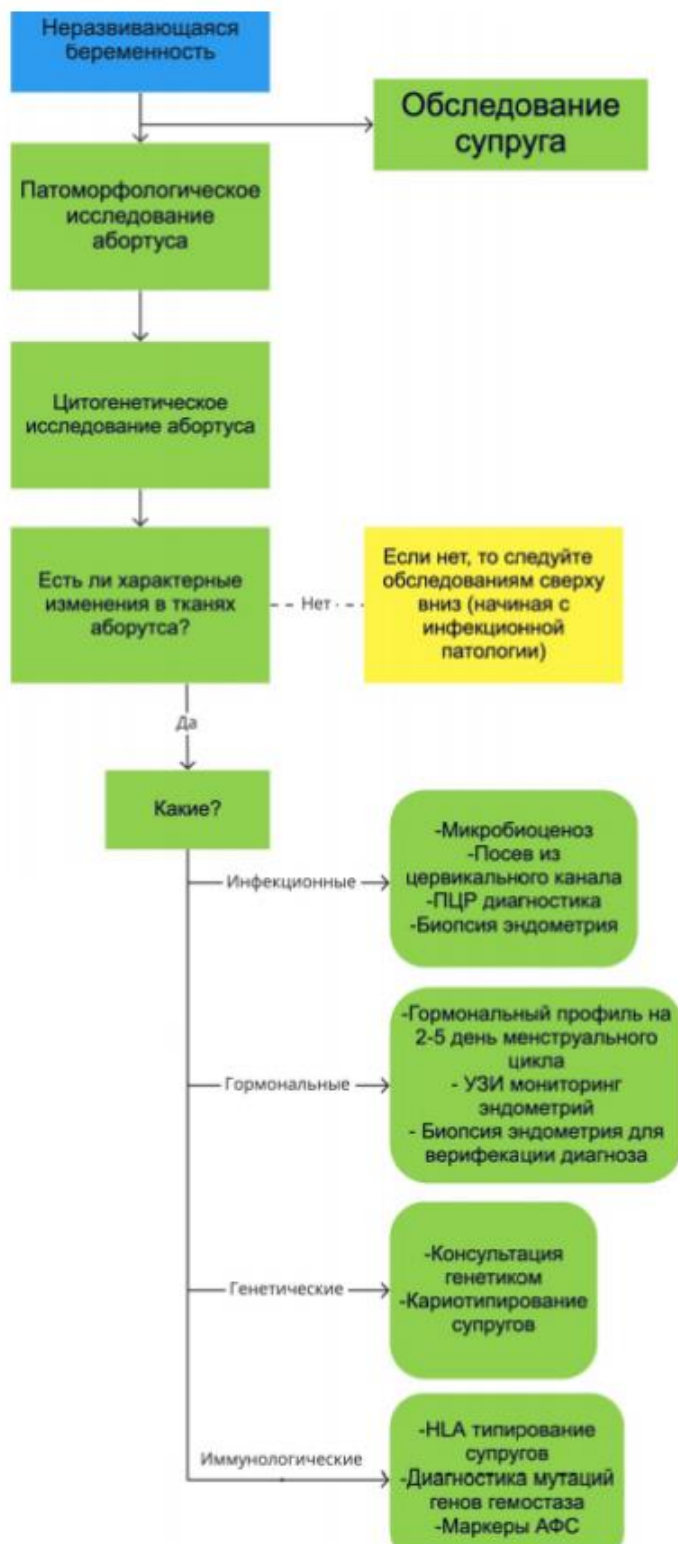
Приложение 1.**Факторы риска невынашивания беременности**

Возраст	До 18 лет	2
	30–35	1
	36 лет и старше	3
Род занятий	Физический труд	1
Профессиональные вредности		1-4
Вредные привычки	Курение	4
	Алкоголь	4
	Наркомании	10
	У матери	2
	У отца	1
Семейное положение	Не замужем	1
Психологический климат	Неудовлетворительный	1
Работа более 8ч. в день		2
Жилищные условия	Съемное жилье	1
Физическая травма	Падение, ушиб	1
	Травма живота	4
рост	Более 165см.	1
	Менее 150см.	1
Встала на учет	После 20 недель беременности	1
Нарушения менструального цикла		
Начало месячных	15-16 лет	1
	17 лет и позже	2
	Цикл более 30 дней	1
	Нерегулярные месячные	2
	Скудные (1-2) дня месячные	2
Выкидыши	До родов	3
	После родов	2
Аборты у нерожавшей	Один	2
	Два	3
	Три	4
Преждевременные роды	Одни	2
	Двое	5
бесплодие	2–3 года	2
	Более 3 лет	4
Воспаления матки и придатков	У нерожавшей	3
	У рожавшей	2
Маленькая матка		6
Пороки развития матки		3-15
Фибромиома матки		2-18
Загиб матки фиксированный		7
Опущение матки		1
Операции	На матке	1-4
	Яичниках и трубах	1-2

	По поликистозу яичников	8
Гиперандрогения		3
Осложненные роды		0-1
Острые инфекции во время беременности	Грипп	6
	ОРЗ	3
	Тонзиллит	1
	Инфекционный гепатит	16
	Герпес	6
Пороки сердца	Компенсированные	1
	Декомпенсированные	9
Гипертоническая болезнь	1,2,3 стадий	2-10-20
Пиелонефрит		5
Хрон.гломерулонефрит		15
Преддиабет		1
Диабет		2
Болезни щитовидной железы		3-5
Диэнцефальный синдром		2
анемия	Гемоглобин меньше 100г\л	1-3
Хронические инфекции		2-3
Кровяные выделения	В срок месячных	6
Поздний токсикоз	Водянка беременных	1
	Нефропатия 1,2,3 степени	2-4-10
	Сочетанный токсикоз	8-20
Резус-сенсibilизация	Титр антител до 1:8	1
	Титр антител 1:16 и выше	14
ABO-сенсibilизация		4
многоводие		10
многоплодие		12
Неправильное положение плода		4
Тазовое предлежание плода		1
Предлежание плаценты	частичное	8
	Полное	16
итого	Сумма баллов	

Группа: Высокого риска-более 10
Среднего риска -4-9
Низкого риска-менее 4

Приложение 2.



Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»
2. Клинические рекомендации (Протокол лечения) «Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 7 июня 2016г. N 15-4/10/2-3482. См. редакцию протокола за 2021 г.
3. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор) / И.А. Агаркова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4
4. Акулич Н.С. Морфологические критерии невынашивания беременности ранних сроков / Н.С. Акулич, У.Ф. Рунец, О.А. Юдина [и др.] // Медицинский журнал. – 2017. – № 3
5. Батрак Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12
6. Беженарь В.Ф. Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции covid-19 у беременной / В.Ф. Беженарь, И.Е. Зазерская, А.Н. Кучерявенко [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 1
7. Бицадзе В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – Т. 60. - №5
8. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – Спб-2014. 186 с.
9. Доброхотова Ю.Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №7.
10. Кохно Н.И. Прегравидарные прогностические критерии децидуита / Н.И. Кохно, Т.Е. Самойлова, Ш.А. Докудаева // Гинекология. – 2019. - №21.
11. Кречетова Л.В. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем / Л.В. Кречетова, Н.А. Хачатрян, Н.К. Тетруашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №10
12. Кушубекова А.К. Невынашивание беременности: гистологическое исследование соскобов из полости матки / А.К. Кушубекова, А.Э. Самигуллина, А.А. Бообекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 5
13. Милованов А.П. Неразвивающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия / А.П. Милованов, М.Н. Болтовская, Т.В. Фокина [и др.] // Архив патологии. – 2008. – № 6

- 14.Миров А.И. Особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности у пациенток с тромбофилиями / А.И. Миров, О.Н. Харкевич, О.Е. Голофаст [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 25. – № 4
- 15.Нигаметзянова, Г.Р. Неразвивающаяся беременность / Г.Р. Нигаметзянова // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2
- 16.Ордиянц И.М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему / И.М. Ордиянц, С.С. Барабашева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 3
- 17.Потапов В.П. Патоморфологическое исследование хориона при прерывании беременности в первом триместре / В.П. Потапов, А.П. Надеев, М.А. Карпов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. - № 2
- 18.Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность / под ред. В.Е. Радзинского – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
- 19.Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов. – М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
20. Романова О.А. Особенности иммунореактивности эндометрия при неразвивающейся беременности , ассоциированной с хромосомными аномалиями хорина. Дисс. канд. мед. наук , СПб. 2022 . -144 с.
- 21.Савельева Г. М. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е издание переработанное и дополненное / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. // ГЭОТАР- Медиа, 2019 с. 449-456
- 22.Самигуллина А.Э. Невынашивание беременности: частота и тенденции / А.Э. Самигуллина, А.А. Бообокова, А.К. Кушубекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 1
- 23.Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- 24.Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием / В.М. Сидельникова. – М.: Мед-пресс-информ, 2013. – 228 с.
- 25.Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА-Пресс, 2018. – 536 с.
- 26.Синюкова Т.А. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа / Т.А. Синюкова, Л.В. Коваленко, А.Э. Каспарова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2020. – №19
- 27.Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.К. Тетруашвили– М., 2008. – 48 с.

28. Тирская Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: патогенез, диагностика, профилактика : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Ю.И. Тирская. – Омск, 2008. – 23 с.
29. Траль Т.Г. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре / Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, С.В. Сердюков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 3
30. Чернышов А.В. Патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома / А.В. Чернышов, С.В. Андрейченко, В.В. Талько // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011. – № 4
31. Чугунова А.А. Клинико-иммунологическая характеристика беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Чугунова. – Санкт-Петербург, 2012.
32. Яроцкий Н.Е. Этиологические аспекты развития неразвивающейся беременности / Н.Е. Яроцкий, Н.М. Воронкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 1.
33. Alibakhshi R. Cytogenetic Analysis of 570 Couples with Recurrent Pregnancy Loss: Reporting 11 Years of Experience / R. Alibakhshi, P. Nejati, S. Hamani [et al.] // J Hum Reprod Sci. – 2020. – Vol. 13
34. Bhandari H.M. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage / H.M. Bhandari, B.K. Tan, S. Quenby // BJOG. – 2016. – Vol. 123
35. Brezina P.R. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss / P.R. Brezina, W.H. Kutteh // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2014. – Vol. 41
36. Chang-Zhu P. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects / P. Chang-Zhu, Ju K. Young, B. Kwang-Hyun / Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 62
37. Chernyshov A.V. Modern problems of pathogenesis and diagnosis of antiphospholipid syndrome (literature review) / A.V. Chernyshov, V.V. Tal'ko, S.V. Andreychenko // Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal [Ukrainian Medical Journal]. 2013.
38. Hardy K. 1(st) trimester miscarriage: four decades of study / K. Hardy, P.J. Hardy // Transl Pediatr. – 2015. – Vol. 4
39. Hitschmann F. Die lehre von der endometritis / F. Hitschmann, L. Adler // Z. Geburtsh. – 1997. – Vol. 60
40. Kaser D. The status of genetic screening in recurrent pregnancy loss // Obstetrics and Gynecology Clinics. – 2018. – Т. 45. – №. 1
41. Tanaka S.E. Differential Vaginal Microbiota Profiling in Lactic-Acid-Producing Bacteria between Infertile Women with and without Chronic Endometritis / S.E. Tanaka, Y. Sakuraba, K. Kitaya [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12