ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМЕНИ И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ»

На правах рукописи

Гринь Екатерина Андреевна

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЦЕРВИЦИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Новиков Евгений Иванович

Санкт-Петербург – 2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ДИАГНОСТКИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА (обзор литературы) 14

1.1 Статистика и терминология 14

1.2 Хронический цервицит, хронический эндометрит и нарушения местного иммунитета шейки матки как фактор риска неразвивающейся беременности I триместра 17

1.3 Клинико-лабораторные особенности неразвивающейся беременности I триместра на современном этапе 21

1.4 Патогенетические факторы неразвивающейся беременности I триместра 23

1.5 Морфологические проявления неразвивающейся беременности I триместра 29

1.6 Диагностические основы реабилитации репродуктивной функции у пациенток с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологией в анамнезе 35

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39

2.1 Организация и дизайн исследования 39

2.2 Общая характеристика исследуемых групп 43

2.4 Статистический анализ полученных данных 55

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ I ТРИМЕСТРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ 56

3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп 56

3.2 Лабораторная диагностика 57

3.2.1 Клиническое и микробиологическое состояние влагалища и шейки матки 59

3.2.2 Результаты культурального, ПЦР-исследования и гистологии абортного материала 65

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ I ТРИМЕСТРА ИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ 75

ГЛАВА 5. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЦЕРВИЦИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. 85

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 90

ВЫВОДЫ 104

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 106

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 108

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Известно, что в настоящее время потеря беременности происходит примерно в 16-20% от всех диагностированных беременностей, причем до 80% приходится на I триместр, а частота неразвивающейся беременности (НБ) I триместра составляет 30-40% от всех репродуктивных потерь [12; 25; 41; 97; 107; 161]. Таким образом, высокий процент потери желанной беременности в России обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы восстановления репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра [12; 36; 86; 107].

По данным Радзинского В.Е. (2019) в последние годы регистрируется рост НБ I триместра на 6-7% и данная патология встречается примерно у половины женщин со спонтанным прекращением гестации в I триместре [97].

Актуален психосоциальный аспект этой патологии, в связи с тем, что несостоявшаяся беременность является причиной тяжелой психологической травмы и часто приводит к нарушениям репродуктивной функции [35; 104; 164; 183; 184].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время известно множество причин неразвивающейся беременности, однако мнения многих авторов о доминирующей причине нарушения эмбриогенеза разнятся [41; 84; 132; 146; 149; 161]. По мнению Коган И.Ю. (2021) преимущественно прерывание беременности по генетическим причинам происходит до 5-6 недель беременности, по гормональным причинам до 7 недель, по инфекционным причинам с 7 до 13 недель, по иммунологическим с 13 до 22 недель, при этом инфекционные и генетические причины являются ведущими в структуре этиологии неразвивающейся беременности I триместра [84; 146].

В этиологии НБ большую роль играют инфекционно-воспалительные и дисбиотические процессы нижнего отдела женской репродуктивной системы, а также хронический эндометрит [32; 42; 186; 191; 195].

В последние годы частота инфекционных заболеваний урогенитальных органов среди женщин репродуктивного возраста остается высокой и составляет до 60–65% в структуре гинекологической патологии [53; 67; 95; 151]. При этом четко прослеживается тенденция к хронизации заболеваний, в особенности при цервиците и при эндометрите [40; 75; 166]. Так, по данным Зароченцевой Н.В. (2023) у 65,0-77,6% женщин цервицит переходит в хроническую форму. Условно-патогенные микроорганизмы в настоящее время играют большую роль и занимают лидирующее место в возникновении воспалительных заболеваний женских половых органов [40; 58].

В организме беременной женщины существует множество механизмов противомикробной защиты, которые препятствуют развитию инфекционно-воспалительных процессов, такие как микробиоценоз влагалища, локальные иммунные механизмы влагалища и слизистой цервикального канала [32; 110; 158]. Во время беременности развивается, характерное для гестационного периода, состояние относительной иммуносупрессии, которое способствует обострению инфекционных процессов.

Во многих медицинских учреждениях Российской Федерации отсутствует эффективная система дифференцированного подхода к диагностике причин неразвивающейся беременности I триместра, что, в свою очередь, затрудняет поиск методов ведения и оптимального лечения данных пациенток, поэтому в 40-70% этиология прерывания беременности остается неизвестной и в последующем у большинства женщин беременность заканчивается повторной ее потерей [3; 113; 138; 142; 159; 168].

По данным ряда авторов [7; 27; 50; 62; 89; 90] имеются гистологические эквиваленты причин неразвивающейся беременности и для диагностики основной причины важна оценка изменений хориона [27; 31; 72; 89; 100; 101]. Однако, в литературе имеются различные мнения о необходимости обследования абортусов

при потери беременности в первом триместре, особенно ранних сроков в результате самопроизвольных выкидышей, в том числе и неразвивающейся беременности [22; 56; 57; 60; 89].

В настоящее время система реабилитации женщин, в анамнезе у которых имелась неразвивающаяся беременность, а также воспалительные заболевания женских половых органов, в частности хронический цервицит и хронический эндометрит недостаточно разработана, не полностью прослежено течение последующей беременности и исходы родов.

Приведенные выше сведения обосновывают высокую актуальность представленной проблемы в России и необходимость научных исследований, изучающих особенности этиопатогенеза неразвивающейся беременности I триместра.

Данное исследование предполагает усовершенствование технологий диагностики хронического цервицита, хронического эндометрита и сопутствующих дисбиотических и воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта женщин с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологии. Предлагаемое комплексное исследование абортного материала, включающее культуральный посев, гистологическое исследование и исследование путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет определить два патогенетических варианта неразвивающейся беременности I триместра инфекционной этиологии - бактериальный или вирусный.

Использование научно обоснованных рекомендаций по ведению пациенток с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологии с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом позволит определить программу дальнейших восстановительных мероприятий, направленных на профилактику невынашивания беременности.

Цель исследования: восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом после неразвивающейся беременности I триместра путем оптимизации диагностических и лечебных технологий.

Задачи исследования:

1. Предложить оптимальный комплекс диагностических мероприятий у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом на стационарном и последующем амбулаторном этапах.
2. Определить частоту встречаемости хронического цервицита и хронического эндометрита у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии.
3. Изучить маркеры местного иммунитета слизистой цервикального канала и определить диагностическое значение структуропостроения цервикальной слизи у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии.
4. Оптимизировать комплексное лечение хронического цервицита и хронического эндометрита у женщин после неразвивающейся беременности I триместра бактериальной этиологии на амбулаторном этапе и определить критерии их излеченности.
5. Оценить последующее течение беременности и исходы родов у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом после проведения предлагаемого лечения.

Научная новизна исследования

Впервые в ходе исследования с помощью клинико-лабораторных методов доказана связь бактериального инфицирования плодного яйца с хроническим цервицитом и нарушениями местного иммунитета шейки матки, сочетающиеся с хроническим эндометритом.

Предложенный комплекс клинико-лабораторных исследований позволил на стационарном этапе выделить 2 патогенетических варианта возникновения неразвивающейся беременности I триместра инфекционной этиологии – с бактериальным или вирусным инфицированием.

Определено, что комплексное исследование, на стационарном и амбулаторном этапах, включающее в себя клиническое, микроскопическое, цитологическое, микробиологическое исследования, ПЦР, изучение структуры и состава цервикальной слизи и определение в ней содержания IgA, а также кольпоскопическое исследование, достоверно улучшает диагностику хронических воспалительных заболеваний шейки матки, а морфологическое исследования эндометрия с определением экспрессия CD138 - маркера плазматических клеток, позволяет диагностировать хронический эндометрит.

Впервые разработана и доказана эффективность предложенного комплексного подхода по ведению женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом на стационарном и последующем амбулаторном этапах с целью восстановления репродуктивной функции у данной группы пациенток.

Впервые проведено сравнительное исследование течения последующей беременности и исходов родов у пациенток после неразвивающейся беременности I триместра с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом после проведенного комплексного лечения и у женщин из группы сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для достоверной верификации хронического цервицита и проведения целенаправленной терапии показано комплексное клиническое, микроскопическое, культуральное, ПЦР, цитологическое и кольпоскопическое исследование шейки матки, изучение структуры и состава цервикальной слизи.

Обоснованы критерии излеченности хронического цервицита: отсутствие клинических, микробиологических, кольпоскопических признаков воспаления через 1 и 2 месяца после проведенного курса лечения.

После излеченности хронического цервицита, показана диагностика хронического эндометрита, путем определения экспрессии маркера CD138 плазматических клеток. Критерием излеченности хронического эндометрита является снижение экспрессии маркера CD138 плазматических клеток эндометрия.

Показано, что изучение абортного материала по комплексной методике, включающей в себя гистологическое, микробиологическое исследование, ПЦР – метод позволяет установить бактериальную или вирусную этиологию неразвивающейся беременности I триместра.

Разработан оптимальный клинико-диагностический комплекс обследования женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии на стационарном и последующем амбулаторном этапах ведения, включающий клинико-лабораторное исследование, цитологическое, микробиологические исследования, оценку структуропостроения цервикальной слизи, комплексное исследование абортного материала и пайпель-биопсию эндометрия. Оценено течение последующей беременности и родов после предложенного комплексного лечения у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование проведено на базе 1 и 2 гинекологических отделений ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (директор - профессор Мануковский В.А.), СПб ГБУЗ "Городская поликлиника №44", женской консультации № 19 (заведующая консультацией, врач акушер-гинеколог Таболкина М.В.); женской консультации №5 (главный врач - акушер-гинеколог Логунова Т.Е.) медицинского центра «Академическая медицина» (ЦАМ) профессор Федорова А.И.

Дизайн диссертационного исследования включал три этапа.

I этап – стационарный. В данный этап исследования было включено 230 женщин, которые, ретроспективно, в зависимости от результатов комплексного исследования абортного материала, включающее ПЦР-метод, культуральный посев и гистологическое исследование были разделены на 2 исследуемые группы, также была выделена группа сравнения:

I группа - 98 женщин с бактериальным инфицированием (БИ) плодного яйца;

II группа – 92 женщины с вирусным инфицированием плодного (ВИ) яйца;

III группа - 40 женщин с нормальной прогрессирующей беременностью, поступивших для ее искусственного прерывания (группа сравнения).

На стационарном этапе проводилось обследование в объеме: клинико-лабораторное обследование (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на гемоконтактные инфекции - ВИЧ, HBsAg, HCV, RW); определение pH влагалищных выделений, аминотест, цитологическое, микроскопическое исследование, культуральный посев и ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала, изучение структуры цервикальной слизи и содержание в ней иммуноглобулина А, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза.

II этап – амбулаторный был проведен у 80 пациенток из I группы с I этапа. Амбулаторный этап осуществлялся в течение 1–3 месяцев после лечения в стационарных условиях. Все женщины повторно прошли обследования с целью диагностики воспалительных и дисбиотических заболеваний половых органов вышеописанными методами. Для верификации хронического эндометрита проводилась аспирационная биопсия эндометрия с патоморфологическим и ИГХ-исследованием для оценки экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида CD138 (была произведена у 62 пациенток). На II этапе проводилось комплексное лечение пациенток, из физических факторов использовали лазерное воздействие на цервикальный канал с помощью аппарата АЛП-01-ЛАТОН.

III этап - течение беременности и исход родов. В него вошли 58 женщин, которым было проведено комплексное лечение на амбулаторном этапе. На III этапе исследования была выделена группа сравнения - 60 женщин (группа Б).

Положения, выносимые на защиту:

1. Одними из основных этиологических факторов неразвивающейся беременности I триместра, наступившей в результате бактериального инфицирования плодного яйца, является хронический цервицит в сочетании с хроническим эндометритом, сопровождающиеся снижением показателей местного иммунитета слизистой цервикального канала шейки матки.

2. Оптимизация технологии сочетанной диагностики хронического цервицита и хронического эндометрита, включающая клинические, цитологические, микробиологические, кольпоскопические методы, пайпель-биопсию эндометрия, изучение структуры и состава цервикальной слизи на стационарном и амбулаторном этапах в большинстве наблюдений позволяет верифицировать заболевания.

3. Предложенное комплексное лечение хронического цервицита и сопутствующего хронического эндометрита с использованием разработанных критериев излеченности позволяет у большинства женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии восстановить репродуктивную функцию.

4. Женщины с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии в анамнезе составляют группу риска по развитию акушерско-гинекологических осложнений при последующей беременности и родах, в частности по невынашиванию беременности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена адекватным объемом клинического материала, репрезентативностью комплексного, многоуровневого обследования пациенток, адекватностью полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследований и основные положения диссертационной работы доложены на конференциях и конгрессах: V Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной

подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 2019; IV Всероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России», Москва, 2019.6 Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 2020; Сборы военных гинекологов МО РФ , СПб 2021; 20-й Всероссийский конгресс - Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Скорая медицинская помощь — 2021», Санкт-Петербург 2021; «Всеармейская конференция, посвященная 180-летию клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» - Санкт-Петербург 2022; 6-ая Межрегиональная научно-практическая конференция "Груздевские чтения", посвященная памяти профессора П.В. Маненкова – Казань 2023.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности: 3.1.4 – Акушерство и гинекология по тематике, методам исследования и научным положениям, поскольку освещает вопросы особенностей лечения хронического цервицита и эндометрита, а также состояния репродуктивной функции пациенток после неразвивающейся беременности I триместра.

Внедрение и апробация результатов исследования

Полученные результаты внедрены в клиническую практику 1 и 2 гинекологических отделений «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

Диссертационная работа прошла апробацию на заседании Ученого совета «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» 27 октября 2022 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах проводимого исследования, начиная с планирования научной работы. Автором самостоятельно было изучено состояние вопроса по данным отечественной и зарубежной литературы, проведена работа по данным историй болезни женщин с

неразвивающейся беременностью I триместра, осуществлена выборка пациенток. Диссертант принимал участие в большинстве операций, непосредственно участвовал в процессе наблюдения и лечения женщин на стационарном и последующем амбулаторном этапах. При непосредственном участии автора создан и апробирован комплекс обследования женщин с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологии с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом на стационарном и амбулаторном этапах.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 10 работ, в том числе 3 печатных работы в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ. Опубликовано одно учебное пособие для врачей.

Структура и объём диссертации

Диссертационное исследование изложено на 132 страницах машинописного текста и содержит: введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы. Библиографический указатель включает 200 источников литературы, из них 138 - отечественных и 62 - иностранных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1.
СОВРЕМЕНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ДИАГНОСТКИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА (обзор литературы)

1.1 Статистика и терминология

Невынашивание беременности является одной из актуальных проблем современного акушерства [29; 97; 129].

На I триместр приходится до 80% репродуктивных потерь, так как хорион по сопоставлению со сформировавшейся к 16-18 неделе плацентой представляет собой сравнительно легко преодолеваемый барьер для повреждающих факторов. Частота потери (невынашивания) беременности составляет 10-20% от всех клинически диагностированных беременностей [6; 90; 97]. Причем доминирующее значение в генезе потерь беременности принадлежит инфекционно-воспалительным причинам, хромосомным и генным мутациям [17; 66; 85; 120; 148; 193].

По данным ряда авторов (Коган И.Ю., 2021) прерывание беременности преимущественно по генетическим причинам происходит до 5-6 недель беременности, по гормональным причинам до 7 недель, по инфекционным причинам с 7 до 13 недель, по иммунологическим с 13 до 22 недель.

На репродуктивное здоровье женщины большое влияние оказывают инфекционно-воспалительные заболевания. Следует отметить, что за последние годы частота инфекционных заболеваний мочеполовых органов у женщин репродуктивного возраста не уменьшается, что свидетельствует о необходимости более глубокого изучения этой проблемы. Основную роль играет условно-патогенная флора, которая в настоящее время является самым частым возбудителем генитальной инфекции и также вносит вклад в этиологию неразвивающейся беременности [8; 95; 115; 131; 143; 151]. Кроме того, не снижается заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП),

в том числе ВИЧ-инфекцией, что снижает репродуктивный потенциал пациенток данной возрастной категории [8; 9; 95; 109].

В современных реалиях также следует отметить роль вирусных инфекций. В Китае в декабре 2019 г. возникла вспышка нового заболевания, вызванная вирусом COVID-19 (SARS-CoV-2), который быстро распространился на другие страны. Беременные женщины из-за низкой иммунной реактивности подвержены тяжелым осложнениям после перенесенной новой короновирусной инфекции. В связи с повреждающим действие вируса, в первом триместре возможны такие осложнения как прерывание беременности, неразвивающаяся беременность, аномалии развития [20; 47; 137].

Неразвивающаяся беременность — это гибель эмбриона (плода), без значимых клинических признаков начавшегося выкидыша. Проявления НБ неспецифичны вне зависимости от причин ее вызывающих. Для нее свойственно довольно длительное скрытое течение, что в значительной степени затрудняет ее своевременную диагностику [105].

Понимание процессов, происходящих в результате гибели эмбриона, позволяет определить оптимальную тактику ведения таких пациенток, чтобы не допустить повторения подобной трагедии или, по крайней мере, уменьшить ее риск [45; 46;].

Понятие стадийности развития маточной беременности при патологическом ее течении основано на клинико-морфологических представлениях о пролиферативной активности трофобласта, состоянии эмбрио- и плацентогенеза, наличии циркуляторных, метаболических и воспалительных изменений, а также наличии или отсутствии клинических симптомов прерывания беременности [73; 74; 88; 89].

Прогрессирующая маточная беременность - физиологическое состояние, не сопровождающееся симптомами отторжения плодного яйца, характеризующееся нормальной гормональной перестройкой эндометрия, полноценной структурой плацентарного ложа, функционирующими ворсинами хориона. Подобная картина

регистрируется при патоморфологических исследованиях артифициальных абортов [27; 74].

Нарушенная маточная беременность документируется в различной степени выраженной клинической симптоматикой: болевым синдромом, кровотечением, изменениями консистенции шейки и тела матки, динамическим снижением уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), УЗИ-признаками [6; 163].

В данной ситуации патоморфологическая диагностика абортного материала приобретает особую информационную ценность [7; 50; 56].

Неразвивающаяся беременность, с формальной точки зрения, означает отсутствие пролиферативных и метаболических процессов в элементах плодного яйца в связи с далеко зашедшими некробиотическими изменениями на фоне ареактивности матки, не отторгающей погибшее плодное яйцо [62].

Клинические признаки прерывания беременности чаще всего проявляются через 2–3 недели после гибели плодного яйца. В большинстве своем причиной этому служит сохранение жизнеспособности трофобласта после гибели эмбриона, также возможна глубокая инвазия ворсин хориона, обеспечивающая плотное прикрепление или даже истинное приращение формирующейся плаценты, неполноценность реакций иммуноклеточного отторжения погибшего плодного яйца, нарушение сократительной способности миометрия. Остановка развития эмбриона в среднем происходит при сроке беременности 6–8 недель, экспульсия плодного яйца - на 9–12 неделе [134].

Задержка погибшего эмбриона в матке отрицательно сказывается на психоэмоциональном состоянии женщины, служит угрозой не только ее здоровью, но и жизни в связи с рисками возможного кровотечения, а также гемостазиологических и инфекционных осложнений [35; 112; 163].

Так как во многих учреждениях здравоохранения Российской Федерации нет полноценной системы комплексного дифференцированного подхода к диагностике НБ I триместра, в 40–70% наблюдений причина ее остается неизвестной, что в будущем может привести к повторному прерыванию беременности [86; 97].

Таким образом для практических врачей особое значение имеет разработка и внедрение комплексного клинического, лабораторного, в том числе патоморфологического подхода к диагностике НБ, определение причин и факторов риска ее развития.

1.2 Хронический цервицит, хронический эндометрит и нарушения местного иммунитета шейки матки как фактор риска неразвивающейся беременности I триместра

Воспалительные заболевания женских половых органов являются частой патологией и составляют 60–65% в структуре гинекологических заболеваний. В современных реалиях также прослеживается тенденция к росту их частоты. Большинство хронических цервицитов протекают без выраженных клинических проявлений и диагностируются лишь при проведении комплексного обследования на гинекологических осмотрах, включающее в себя микробиологические, микроскопические, цитологические методы, кольпоскопию [6; 9; 10; 50; 59; 61; 109; 110].

По данным литературы, хронический цервицит (ХЦ), как правило, часто ассоциирован с такими патологиями как бактериальный вагиноз, кандидозный и неспецифический аэробный вагинит [11; 42; 76; 91; 92; 187]. Хронический эндометрит (ХЭ) часто сочетается с хроническим цервицитом и по данным многих литературных источников более чем в 70% наблюдений диагностируется при привычном невынашивании беременности [21; 40; 133; 145; 154; 174].

Наличие хронического цервицита является одним из закономерных предрасполагающих факторов для восходящего инфицирования в полость матки, которое значительно усугубляет вероятность неблагоприятных исходов беременности. Так, хронический цервицит может служить причиной развития инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе хронического эндометрита, невынашивания беременности, бесплодия, играть

весомую роль в формировании дисплазии шейки матки. При наличии ХЦ высока вероятность НБ I триместра, внутриутробного инфицирования плода, преждевременных родов, хориоамнионита, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений [9; 13; 14; 21; 22; 34; 105; 143; 155; 157].

Согласно Радзинскому В.Е. 2019 любой случай НБ следует считать ассоциированным с ХЭ, однако в научной литературе также есть данные, что не при каждой НБ выявляется хронический эндометрит. Несмотря на это, по данным ряда авторов распространенность ХЭ колеблется от 10 до 72% у женщин репродуктивного возраста с потерями беременности в анамнезе [125; 130; 133; 155; 173; 198].

Хронический эндометрит — это хронический воспалительный процесс, протекающий с поражением функционального и базального слоев эндометрия. В его этиологии большое значение имеет условно-патогенная флора [83; 105; 125; 175; 179].

По данным литературы в полости матки пациенток с ХЭ в диагностически значимых титрах чаще выявляются следующие бактерии: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium и Mycoplasma/Ureaplasma spp*, поэтому, именно эти микроорганизмы в настоящее время считаются основными возбудителями ХЭ [14; 75; 98; 173; 176; 185].

В основном ХЭ встречается в репродуктивном возрасте, характеризуется длительным течением и ведет к стойким нарушениям менструальной и репродуктивной функции, часто становясь причиной неудачных попыток ЭКО, бесплодия и невынашивания беременности [111; 133; 135; 177; 198].

В диагностике хронического эндометрита «золотым стандартом» является морфологическое исследование эндометрия. Лимфоидные инфильтраты в функциональных слоях эндометрия, наличие плазматических клеток определяют диагностические критерии заболевания. С целью наиболее точной верификации хронического эндометрита используется иммуногистохимическое исследование с

определением экспрессии CD138 плазматических клеток эндометрия, так как данный маркер присущ только плазмацитам [30; 154; 196].

В последние годы в этиопатогенезе хронических воспалительных процессов женских половых органов особую роль приписывают бактериальным пленкам, которые представляют собой специфический вид персистирующей бактериальной инфекции, вызываемой грамположительными и грамотрицательными бактериями. Наличие биопленок может приводить к развитию хронических рецидивирующих воспалительных процессов, устойчивых к различным видам антимикробной терапии. Чаще всего бактериальные пленки в женских половых органах формируют *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, в ряде наблюдений их образуют *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* [21; 64; 118; 178].

Нормальная микрофлора влагалища определяется преобладанием анаэробных бактерий над аэробными в соотношении 10:1, что служит защитой тканей шейки матки от проникновения в них патогенных микроорганизмов [54; 0; 140; 187; 188]. Обеспечение нормального микробиоценоза влагалища поддерживается во время циклического воздействия половых стероидов на органы репродуктивной системы. В ходе этого процесса в первой фазе менструального цикла растет многослойный плоский эпителий шейки матки и влагалища под воздействием эстрогена, что приводит к синтезу гликогена. Гликоген выполняет барьерную функцию и поддерживает развитие местного иммунитета. Кроме того эстрогены стимулируют железы эндоцервикса, вызывая выработку слизистого секрета, который содержит высокие концентрации бактерицидных веществ, таких как лизоцим и секреторный иммуноглобулин А, тем самым препятствуя инвазии микроорганизмов в эндоцервикс [1; 22; 37; 105; 140; 188; 192]. Во второй фазе цикла, под влиянием прогестерона, наблюдается цитолиз и слущивание клеток многослойного плоского эпителия и расщепление гликогена до молочной кислоты. Этот процесс обеспечивает подкисление влагалищной среды и размножение лактобактерий.

Причиной нарушений данных механизмов защиты могут стать: роды, аборты и другие инвазивные диагностические или хирургические вмешательств с механическим расширением цервикального канала, в результате чего происходит травматизация тканей шейки матки. Поврежденные участки шейки матки могут стать воротами для проникновения инфекционного микроорганизма, что приведет к началу воспалительного процесса.

Весомое место в патогенезе хронического цервицита принадлежит состоянию иммунной системы, в которой гуморальный и клеточный ответ становится неполноценным, в результате чего данное состояние расценивается как «местный вторичный иммунодефицит» [33; 79; 155; 195].

Локальная иммунная система шейки матки включает в себя лимфоидные структуры, такие как макрофаги стромальных тканей шейки матки и гуморальные факторы: иммуноглобулины классов A, M, G (Ig A, M, G) и секретируемый локально IgA. Обеспечение местной антимикробный защиты происходит благодаря взаимодействию нормальной микрофлоры влагалища и эпителия экзо- и эндоцервикса, который вырабатывает цервикальную слизь. IgA - секреторный иммуноглобулин слизистых оболочек, вырабатываемый плазмоцитами цервикальных крипт, является одним из главных гуморальных антимикробных барьеров шеечной слизи и считается маркером местного иммунитета [10; 39; 79; 145]. По данным литературы, у женщин с ХЦ отмечено уменьшение количества Ig класса А на фоне снижения содержания Ig G и M [58; 99].

При хроническом воспалении шейки матки некоторыми авторами отмечается нарушение структуропостроения цервикальной слизи [1; 10; 128]. В норме у беременных женщин, при отсутствии признаков инфекции и без наличия воспалительного процесса, в цервикальной слизи содержатся специфичные структуры: валикообразное утолщение белковой зоны; редкие или симметричные П-образные трещины; мелкие, тонкие трехлучевые трещины, которые не выходят за пределы промежуточной зоны. Солевая зона содержит множество клеточных элементов, соотношение зон - 1:2. При хроническом воспалении отмечаются множественные трехлучевые трещины, которые указывают на нарушение

микроциркуляции и проникают непосредственно в солевую зону, которая имеет глыбчатое строение. В современной литературе немного источников, описывающих изменения структуропостроения цервикальной слизи при наличии воспалительных процессов в шейки матки, но на наш взгляд это простой, достоверный и доступный метод диагностики цервицита [124].

Для ХЦ характерна скудная клиническая картина, при осмотре могут определяться скудные или умеренные выделения, может диагностироваться эрозия в области наружного зева шейки матки, которая образуется в связи с мацерацией и отторжением многослойного плоского неороговивающего эпителия влагалищной порции шейки матки. При визуальном осмотре шейки матки с использованием зеркал обнаруживаются петехиальные кровоизлияния, слизистая выглядит отечной, отмечается легкая ранимость тканей [38; 49].

При распространении хронического процесса происходят дистрофические и гиперпластические изменения в тканях шейки матки, что впоследствии приводит к уплотнению и гипертрофии шейки матки [32], что может вызывать диспареунию и негативно влиять на психологическое и эмоциональное состояние женщин.

Принимая во внимание большую роль инфекционного фактора в генезе причин НБ можно рекомендовать комплексное обследование пациенток с неразвивающейся беременностью I триместра для выявления воспалительных и дисбиотических заболеваний шейки матки и влагалища, диагностики сопутствующего хронического эндометрита, с целью последующего целенаправленного лечения.

1.3 Клинико-лабораторные особенности неразвивающейся беременности I триместра на современном этапе

Клиническая картина неразвивающейся беременности I триместра имеет характерные черты - исчезновение тошноты, рвоты, гиперсаливации, регресс вероятных признаков беременности (ВПБ), исчезновение нагрубания молочных

желез, появляющееся на 3–6 сутки после гибели плодного яйца. При физикальном осмотре отмечается уменьшение размеров матки по сравнению с календарным сроком беременности, изменение консистенции матки и шейки матки. При длительной (свыше 3–4 недель) задержке мертвого плода в полости матки может отмечаться появление темно-кровянистых выделений из половых путей, общее недомогание, слабость, озноб, в совокупности с субфебрильной лихорадкой, снижением работоспособности и аппетита [6; 105]

Несмотря на то, что симптомы, наблюдающиеся у пациенток с НБ, не позволяют достоверно судить о причинах развития патологии, существует определенная взаимосвязь между патогенетическими вариантами НБ и частотой выявления клинических симптомов (таблица 1).

Таблица 1 - Клинические симптомы неразвивающейся беременности

Этиология НБ	Болевой синдром	Кровотечение	Субфебрилитет	Регресс ВПБ
Инфекционная	75 %	11 %	62 %	86 %
Эндокринная	18 %	78 %	11 %	89 %
Иммунологическая	17 %	22 %	44 %	94 %
Генетическая	12 %	16 %	9 %	86 %

В таблице 1 представлен проведенный анализ более 600 наблюдений из гинекологического отделения ГБУ «СПб научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» за 2015–2017гг [78].

УЗИ - самый достоверный метод диагностики НБ. НБ диагностируется, если, по дынным УЗИ, выявляют отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 7 недель гестации или при отсутствии сердцебиения плода [6; 105].

Благодаря эхографическим данным можно дифференцировать два типа анэмбрионии. При I типе эмбрион не визуализируется, диаметр плодного яйца не превышает 2,5 см, матка соответствует 5-7 неделям беременности. Размеры матки

и плодного яйца не соответствуют сроку гестации. При II типе анэмбрионии плодное яйцо растёт с нормальной скоростью, однако эмбрион не визуализируется или же присутствуют его остатки, обычно в виде тонкой гиперэхогенной линии («позвоночный сгиб») [6].

При длительном пребывании в матке погибшего эмбриона отмечается резкая деформация плодного яйца: нечёткость контуров, множественные перетяжки, отдельные разрозненные эхоструктуры.

В качестве дополнительной диагностики НБ I триместра определяют в сыворотке крови уровень β-ХГЧ, содержание которого обычно снижено в 3–9 раз. При эктопической или неразвивающейся беременности нарастание количества данного гормона в динамике не происходит. Однако, при однократном измерении β-ХГЧ нельзя провести дифференциальную диагностику между маточной и внематочной беременностью, а следовательно, для выбора тактики дальнейшего лечения необходим динамический контроль содержания этого гормона, чтобы избежать риска прерывания жизнеспособной маточной беременности [6; 99].

В итоге, можно сказать, что НБ на ранних сроках имеет как правило скудную клиническую картину, достоверным методом диагностики является трансвагинальное УЗИ, а также определение в сыворотке крови уровень ХГЧ.

1.4 Патогенетические факторы неразвивающейся беременности I триместра

Этиология НБ разнообразна и зависит от многих причин. Одни из них непосредственно приводят к патологическому эмбриогенезу, другие создают неблагоприятные условия для развития нормального плодного яйца. В I триместре основное значение в возникновении НБ имеют инфекционный, генетический, эндокринный и иммунологический факторы [107; 144; 172].

Инфекционный фактор. Инфекция и воспаление - ведущий фактор в прерывании беременности, как при спорадических, так и при привычных выкидышах [64; 65; 97; 115].

Возбудителями инфекционно-воспалительных процессов гениталий, нарушающими беременность в первом триместре, могут быть практически все представители биоценоза влагалища, мочевыводящей системы и кишечной флоры. Условно-патогенная флора явно доминирует над возбудителями инфекций передаваемых половым путем (ИППП) [8; 91; 95; 106].

В настоящее время особенностью урогенитальных инфекций стали бактериальные ассоциации, таким образом наиболее часто выявляются следующие микроорганизмы - грамотрицательные факультативные аэробы, анаэробы, хламидии и гонококк в комплексе с условно-патогенной флорой, колонизирующей влагалище [8; 92; 95; 127]. По результатам работ других авторов, при дисбактериозе влагалища наиболее часто обнаруживаются *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Toxoplasma gondii, Chlamydia trachomatis,* эти же микроорганизмы также определяются у женщин с невынашиванием беременности [26; 58; 96; 179].

При острой или хронической инфекции в организме происходит активация местного и общего иммунитета, в результате чего в большем количестве образуются цитокины, снижается синтез факторов роста, что приводит к аномальной инвазии и повреждению трофобласта [21; 93; 126; 196]. Некоторые вирусы проникающее гематогенным путем, как например цитомегаловирус, вызывают усиление выработки протромбиназы, что способствует поражению трофобласта и эндотелия сосудов.

По данным ряда авторов, нарушение биоценоза влагалища беременных женщин является важной причиной прерывания беременности в первом триместре [66]. Многие авторы считают, что основными причинами прерывания беременности являются хронические воспалительные заболевания шейки матки и влагалища [32].

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

1. В первом триместре возможно непосредственное распространение вагинально-цервикальной инфекции в полость матки, когда сохраняется

щелевидное пространство между decidua parietalis и decidua scapsularis. 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 яйца, застойное венозное полнокровие и отсутствие клеточных контактов между большими децидуальными клетками создают благоприятные условия для экссудативного воспаления гравидарного эндометрия при восходящем распространении патогенной микрофлоры [27; 33].

«Защитная недостаточность шейки матки» - один из основных факторов реализации нарушенного шеечно-влагалищного биоценоза в бактериальное инфицирование, инициирующее прерывание беременности.

В силу своих структурных особенностей шейка матки выполняет ряд функций по обеспечению процесса оплодотворения, вынашивания беременности и защиты верхних отделов половой системы от микробной агрессии извне [32].

Нормальное функционирование шейки матки обеспечивается следующими факторами:

- гормонозависимое изменение свойств шеечной слизи, обеспечивающее избирательную проницаемость для сперматозоидов и сопутствующей микрофлоры 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 регенеративная способность эндоцервикса.

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

В то же время длительное наличие ХЦ свидетельствует о «защитной недостаточности шейки матки» и ее «местном иммунодефицитном состоянии» [27; 174]. В связи с «иммунной некомпетентностью» шейки матки при возникновении беременности многократно возрастает опасность восходящего инфицирования полости матки [33].

У части женщин с НБ определяется смешанная персистирующая вирусная инфекция, которая может проникать и гематогенным путем (РНК- ДНК- вирусы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и др.). Вирусная инфекция приводит к нарушению систем иммунитета. В результате взаимодействия вирусов с клетками плодного яйца, на последних экспрессируются антиген главного комплекса гистосовместимости, чего не происходит при нормальной беременности, в связи с этим, запускаются иммунные процессы, клетки эмбриона становятся мишенью для иммунных клеток, что приводит к потери беременности [28; 71; 72].

Даже если нет прямого воздействия инфекционных агентов на плодное яйцо, их персистенция в эндометрии вызывает нарушения репродуктивной системы, что также может приводить к прерыванию беременности. Так на фоне хронического эндометрита происходит активация клеточных и гуморальных факторов воспаления, что выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количестве Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, в резком возрастании титров IgM, IgA, IgG [147; 152; 169; 176; 199]. В результате избыточной активации иммунных процессом может происходить нарушение процессов имплантации, инвазии и развития хориона и, соответственно, прерывание беременности [72; 94; 96; 98; 117; 152; 155; 165].

При длительной персистенции инфекционного агента может изменятся антигенная структура инфицированных клеток, при этом развивается иммунный ответ, приводящий к появлению аутоантител [94; 118; 165; 186].

Генетический фактор. По данным литературы, при исследовании абортусов в 60–65% наблюдений диагностируются хромосомные нарушения [82; 150; 170; 171; 172].

Согласно данным литературы, большая часть хромосомных мутаций возникает de novo в гаметах родителей вследствие нарушения процессов мейоза или на ранних стадиях деления зиготы [150; 180].

Наиболее частыми цитогенетическими причинами повторных потерь беременности являются трисомия 16-й хромосомы, моносомия Х-хромосомы и полиплоидия, реже – инверсия, делеция и мозаицизм сегмента хромосомы одного из родителей [100; 101]. В результате обмена участками хромосомы могут возникать нарушения формирования гаплоидного набора хромосом в процессе гаметогенеза: в итоге образуется несбалансированная гамета с удвоенным или утерянным участком хромосомы [132; 170; 180; 194].

В связи с вышесказанным генетическое обследование супругов имеет значение для профилактики неразвивающейся беременности [150; 200].

Согласно данным большинства исследователей, генетический фактор невынашивания беременности характерен для ранних сроков прерывания беременности - до 6 недель [51; 170].

Эндокринный фактор. Около 10-20% причин невынашивания беременности связано с эндокринными нарушениями у матери. Наиболее актуальными эндокринными причинами невынашивания беременности являются следующие: гиперандрогения, недостаточность лютеиновой фазы, некомпенсированный сахарный диабет, гиперпролактинемия, дисфункция щитовидной железы. [33; 81; 87; 103; 116; 144; 171; 191]. Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется путем формирования структурно-функциональной недостаточностью гравидарного эндометрия и ворсин хориона, следовательно, для диагностики данной причины невынашивания беременности высокоинформативным является гистологическое исследование [7; 29; 71; 160].

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 [74; 87; 103; 119; 160].

Стоит отметить, что содержание стероидных гормонов в тканях эндометрия не имеет такого большого значения, как морфологическая зрелость и количество функционально полноценных рецепторов [43; 122].

Иммунный фактор. Иммунные нарушения также могут являться причиной неразвивающейся беременности. Можно выделить аутоиммунные и аллоиммунные причины, в результате которых происходит прерывание беременности и нарушается репродуктивная функция женщин.

Аутоиммунные реакции матери направлены не против плода, а только на собственные ткани, плод страдает вторично либо от идентичности антигенов, на которые у мамы образовались антитела, либо от реакции организма матери на аутоантитела. Такие аутоиммунные взаимодействия возникают при следующих состояниях: миастения, системная красная волчанка, диффузно-токсический зоб, транзиторная тромбоцитопения новорожденных, антифосфолипидный синдром (АФС) [141; 190; 193; 197].

АФС характеризуется выработкой аутоантител к молекулам фосфолипидов клеточных мембран [97; 153; 167]. При данном типе иммунологических нарушений происходит патологическое кровоизлияние, а также избыточное тромбообразование в тканях плодного яйца, что приводит к его гибели [162; 182; 189].

Аллоиммунные взаимодействия могут наблюдаться при гемолитической болезни новорожденных в связи с Rh- или АВО-сенсибилизацией или с сенсибилизацией к другим эритроцитарным агентам. Также аллоиммунные реакции могут возникать при несовместимости супругов по системе HLA, в результате чего происходит нарушение распознавания отцовских антигенов плода, снижается выработка блокирующих антител, останавливается рост и дифференцировка ворсин хориона. При несовместимости супругов по главному

комплексу гистосовместимости привычное невынашивание наблюдается в 21,9% супружеских пар [4; 33; 139; 165].

Из вышесказанного следует, что в настоящее время известно множество причин и факторов неразвивающейся беременности, однако во многих наблюдениях этиологии остается неуточненной. Инфекционные заболевания являются важной и актуальной причиной потри беременности I триместра так, по данным литературы (Коган И.Ю., 2021) прерывание беременности в сроке 7-13 недель преимущественно происходят по инфекционным причинам, в связи с чем, мы считаем необходимым и перспективным разработку патогенетически обоснованных комплексных методов диагностики и лечения женщин, у которых прерывание беременности произошло в связи с инфекционным поражением плодного яйца.

1.5 Морфологические проявления неразвивающейся беременности I триместра

Основные причины прерывания беременности I триместра (по клиническим, микробиологическим, цитологическим и др. признакам) и их морфологические проявления представлены в таблице 2 на основании исследования, проведенного патологоанатомическим отделением СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и детским патологоанатомическим бюро Ленинградской области (2015–2017 годы), сравнительный анализ проводился по данным историй болезни больных госпитализированных на 1 и 2 гинекологическое отделение института [27; 78].

Таблица 2 - Основные причины прерывания беременности I триместра и их морфологические проявления

Этиология	Основные морфологические проявления	N 619	%
Бактериальная инфекция	Поверхностный децидуит	211	34,1
Вирусная инфекция	Базальный эндометрит, виллузит	163	26,3
Хромосомная патология	Первичная гипоплазия ворсин хориона	89	14,4
Эндокринная патология	Гормональная гипоплазия эндометрия	103	16,6
Иммунная патология	Иммунноклеточная реакция плацентарного ложа	53	8,6

Из таблицы 2 можно сделать вывод о том, что основной причиной НБ I триместра является инфекционный фактор.

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 лабораторных «маркеров» этиологической причины патологии [27; 88].

Для патоморфологической картины НБ характерны следующие патологические процессы.

1. Снижение эмбриохориального кровообращения в сочетании с инволюционными изменениями ворсин хориона, что характеризуется исчезновением сосудов и выраженными в различной степени некробиотическими изменениями в строме ворсин хориона.

2. Отсутствие маточно-плацентарного кровообращения в совокупности с инволюционными изменениями децидуальной ткани. Об отсутствии кровообращения в межворсинчатом пространстве свидетельствует накопление фибрина.

3. Перифокальная лейкоцитарно-фибринозная экссудативная реакция эндометрия. Ее особенностью является выраженный фибринозный компонент, благодаря которому происходит биологическая консервация эмбрио-трофобластических остатков. В результате формируется плацентарный полип, который представляет собой массивный конгломерат фибрина с замурованными в его толще округлыми контурами погибших ворсин хориона [27; 0].

Для диагностики доминирующей причины неразвивающейся беременности важна оценка ворсин хориона, которые после гибели плодного яйца становятся единственными "свидетелями" дальнейших событий [2; 7; 27; 31].

Методика морфологической диагностики причин НБ основывается на последовательном изучении структурных особенностей эндометрия, производных трофобласта и эмбриона с последующей обобщающей оценкой полученных результатов, учитывающей индивидуальные клинические проявления и диагностические признаки хромосомной, эндокринной, инфекционной и иммунной патологии [31; 88; 89; 90].

Морфологические проявления неразвивающейся беременности при инфекционном факторе

Наиболее достоверным морфологическим признаком бактериального инфицирования полости матки при беременности является экссудативная воспалительная реакция, связанная с поражением тканей плодного яйца и эндометрия. При данной патологии формируется поверхностный экссудативный децидуит, который по мере прогрессирования патологического процесса сопровождается тромбозом сосудов, деструктивными изменениями эндометрия и распространением апоптоза децидуальной ткани.

Степень выраженности воспалительного процесса достоверно коррелируют с интенсивностью и продолжительностью бактериального обсеменения, но не всегда зависит от вида инфекционного агента [2; 69; 88; 181].

Микробный спектр представлен, как правило, *Escherichia coli* (до 60%), *Staphylococcu sepidermidis* (до 40%), *Acinetobacter calcoaceticus* (около 35%), *Streptococcus faecalis* (35%), *Enterobacter* (35%), *Staphylococcus aureus* (30%). Реже

высеиваются дрожжеподобные грибы рода *Candida* (20%), *Klebsiela spp.* (15%) и *Pseudomonas spp.* (9%) [8; 50].

При вирусном инфицировании эндометрия определяется периваскулярное скопления иммунокомпетентных клеток (макрофагов, лимфоцитов и плазмоцитов) в сочетании с фибриноидным набуханием стенки сосудов. В конечном счете образуются множественные очаги продуктивного воспаления в зоне плацентарного ложа и в более глубоких, базальных слоях всего эндометрия [89; 90]. Основными морфологическими эквивалентами вирусного инфицирования являются:

- базальный продуктивный децидуит с явной ориентацией клеточного инфильтрата в зоне артериоло-капиллярного звена микроциркуляторного русла и отсутствием значимой лейкоцитарной реакции.
- поражение ворсин хориона по типу очагового или диффузного фибринозно-десквамативного виллузита [89; 90; 133].

Эти изменения могут иметь свои особенности при различных видах возбудителей:

- при РНК-вирусной инфекции - десквамативно-фибринозный виллузит;
- при вирусе простого герпеса (ВПГ) I и II типа - кариомегалическая реакция железистого эпителия, массивные некрозы плацентарного ложа и десквамативно-некротический виллузит;
- при токсоплазменной инфекции - продуктивно-некротический псевдоцистный виллузит;
- при цитомегаловирусной инфекции - пролиферативно-макрофагальный гипертрофический виллузит;
- при сифилисе - грануляционный виллузит с признаками облитерирующего васкулита и перифокальной лимфоцитарной, плазмоцитарной, гистиоцитарной инфильтрацией.
- при гематогенном туберкулезе-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 [17; 26; 27].

Морфологические проявления неразвивающейся беременности при генетическом факторе

Для любого вида хромосомной патологии трофобласта характерно 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. Недоразвитые мезенхимальные ворсины нередко подвергаются выраженному отеку и гидропической дегенерации стромы вплоть до формирования кистозных лакун [100; 101]. 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 [31].

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 [25].

Морфологические проявления неразвивающейся беременности при эндокринном факторе

Морфологическим эквивалентом недостаточности лютеиновой фазы является гормональная гипоплазия эндометрия, проявляющаяся следующим образом:

- децидуальные артериолы имеют характерное рассеянное ветвление и не формируют клубков спиральных сосудов [122; 123]
- клетки предецидуальной стромы образуют отечную дискомплексированную децидуоподобную ткань;
- реакции желез гипосекреторна, они сохраняют трубчатую форму и нередко имеют кистозно-расширенный просвет [27].

Морфологические проявления неразвивающейся беременности при иммунном факторе

Для аллоиммуных реакций типична следующая картина: поверхностная инвазия трофобласта, ослабленный трофобластический ангиогенез, нарушение процесса формирования синцития, недостаточная подготовленность имплантационного участка в матке.

При АФС чаще обнаруживаются кровоизлияния, тромботические осложнения в виде васкулита и тромбоза децидуальных сосудов, а также снижается число синцитиоваскулярных мембран, увеличивается количество синцитиальных почек и отсутствуют сосуды в терминальных ворсинах.

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

– 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 «длительном сохранении» прерывающейся беременности [50].

Достоверное выявление причины НБ I триместра позволяет квалифицированно в последующем провести прегравидарную подготовку [27].

1.6 Диагностические основы реабилитации репродуктивной функции у пациенток с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологией в анамнезе

Реабилитация у данной категории женщин является одной из наиболее актуальных и, вместе с тем, наиболее сложных задач современного акушерства.

Дискутируется вопрос о необходимости обследования абортусов, а также супружеской пары при прерывании беременности в I триместре, особенно ранних сроков, в результате спорадических выкидышей [25; 56; 89].

Большая часть исследователей считает, что целесообразно проводить диагностику абортусов при всех прерываниях беременности ранних сроков для выявления этиологии нарушения репродуктивной функции [2; 27; 88]. Такой подход позволяет целенаправленно проводить последующую прегравидарную подготовку, устранять инфекционные, иммунологические, эндокринные и другие причины невынашивания беременности, выявить факторы риска и составить целенаправленную программу реабилитации детородной функции с учетом установленной патологии, что ускоряет процесс восстановления и повышает его лечебную эффективность [7; 24; 31].

Также большинство авторов [24; 88] считают, что патоморфологическое исследование необходимо проводить наряду с цитологическим скринингом (генетические причины), что является первым звеном комплекса мероприятий, направленных на возникновение и благополучное развитие последующей беременности, так как такой подход основан на высокой информативности и достоверности.

Лечение женщин с неразвивающейся беременностью I триместра проведенное на основании данных, полученных в результате клинико-морфологического обследования позволяет оптимизировать план лечебных мероприятий с учетом патогенетических вариантов прервавшейся беременности [7; 84; 93; 148].

В комплексе реабилитационных мероприятий у женщин после НБ важную роль отводят современным методам физиотерапии. По данным литературы особенно актуальным является ее применение при воспалительных заболеваниях женского репродуктивного тракта, сопровождающихся длительным хроническим течением, в частности таких как хронический цервицит и хронический эндометрит [21; 121].

Вопрос о лечении хронического эндометрита остается дискутабельны по сей день, однако в каждом наблюдении при выявлении возбудителя на первом этапе следует проводить антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия с первого дня менструального цикла. Наиболее часто применяемыми антибактериальными средствами являются фторхинолоны, цефалоспорины и макролиды в сочетании с антимикотической терапией, с целью профилактики кандидоза [5; 16; 98; 108; 117; 136; 179].

В настоящее время существует множество методов физического воздействия на органы и ткани женского репродуктивного тракта. При выборе метода физиотерапии должны учитываться следующее параметры: диагноз, исходный уровень функции яичников, особенности течения заболевания и эффект физического воздействия. Так, например, ультразвуковое воздействие, магнитное поле высокой частоты, электрофорез меди, повышают эстрогенную насыщенность организма. Электрофорез цинка, низкоинтенсивное лазерное излучение способствуют функциональной активности желтого тела. Важно учитывать фазу менструального цикла, наиболее оптимальной является фолликулярная фаза, так как в этот период снижется вероятность негативных реакций организма в ответ на физиотерапию [83].

Стоит отметить также низкоинтенсивное лазерное излучение, которое обладает противоотечным, противовоспалительным эффектом, способствует улучшению микроциркуляции и улучшает регенерацию тканей. В гинекологической практике наиболее часто используют полупроводниковые лазеры в импульсном режиме с длиной волны 0,8–0,9 мкм и мощностью импульса 2–25 Вт [44].

Хроническое воспаление приводит к выраженным патоморфологическим и патофизиологическим изменениям тканей, в результате чего терапия только лекарственными препаратами может быть малоэффективна и только комплексный подход в сочетании с применением физиотерапии позволяет получить благоприятные результаты в восстановлении репродуктивной функции [80].

Проанализировав современную литературу, можно сказать, что НБ I триместра является часто встречающимся заболеванием, рост регистрации которого с каждым годом растет [32; 97]. Инфекционно-воспалительные причины неразвивающейся беременности I триместра являются одними из ведущих [15; 86].

Однако, недостаточно изученными остаются вопросы оптимального комплекса обследования пациенток при бактериальном и вирусном инфицировании плодного яйца. В доступной литературе не оценена чувствительность микробиологических методов диагностики инфицирования плодного яйца, таких как культуральное исследование и ПЦР - метод.

За 2015–2017 гг в гинекологическом отделение ГБУ «СПб научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» проведено морфологическое исследования 600 наблюдений НБ [27], в результате чего, мы практически уверены, что в 90% каждой этиологической причине НБ соответствует характерные гистологические изменения плодного яйца. Наши данные также согласуются с мнением многих авторов [17; 24; 25; 56; 88] о достоверности морфологического исследования при НБ. Таким образом, практически в каждом наблюдении НБ имеется достаточно характерная морфологическая картина в зависимости от причин, вызвавших прерывание беременности.

Также в ходе нашей работы предполагается усовершенствовать методы диагностики хронического цервицита, оценить состояние местного иммунитета шейки матки и определить их роль в возникновении НБ I триместра, создать оптимальный патогенетически обоснованный клинико-диагностический комплекс

у женщин с НБ I триместра инфекционной этиологии с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом на стационарном и амбулаторном этапах ведения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация и дизайн исследования

Наблюдение и обследование пациенток проводилось с 2018 по 2022гг., на базе 1 и 2 гинекологических отделений ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (директор - профессор Мануковский В.А.), СПб ГБУЗ "Городская поликлиника №44", женской консультации № 19 (заведующая консультацией, врач акушер-гинеколог Таболкина М.В.); женской консультации №5 (главный врач - акушер-гинеколог Логунова Т.Е.) медицинского центра «Академическая медицина» (ЦАМ) (профессор Федорова А.И.). Лабораторные исследования производились на базе лабораторного отдела ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (заведующая отделом лаборатории - д.м.н. Л.П. Пивоварова), цитогенетические исследования проводились в МГЦ (главный врач Коротеев А.Л.). Исходы родов анализировались на базе ГБУЗ "Родильный дом №13" (главный врач к.м.н. Фредерикс Е.В.), СПб ГБУЗ Родильный дом № 9 (главный врач д.м.н. Болотских В.М.).

Программа исследования включала в себя сбор клинических данных и данных анамнеза, разработку критериев включения и исключения пациенток, статистическую обработку, анализ и обобщение полученных результатов.

В настоящее исследование было включено 230 женщин. Дизайн диссертационной работы включал 3 этапа.

I этап - стационарный - обследование и лечение на базе 1 и 2 гинекологических отделений ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

II этап - амбулаторный - проводился в СПб ГБУЗ "Городская поликлиника № 44", женской консультации № 19, женской консультации № 5 и «Центр

Академической Медицины» и основывался на результатах комплексного исследования абортного материала.

III этап - течение беременности и исход родов на базе ГБУЗ "Родильный дом №13", СПб ГБУЗ Родильный дом № 9, женской консультации № 19, женской консультации № 5.

На I этапе, в зависимости от результатов комплексного исследования абортного материала, пациентки были разделены на 2 исследуемые группы, также была выделена группа сравнения:

I группа - 98 женщин с бактериальным инфицированием (БИ) плодного яйца;

II группа – 92 женщины с вирусным инфицированием плодного (ВИ) яйца;

III группа - 40 женщин с нормальной прогрессирующей беременностью, поступивших для ее искусственного прерывания (группа сравнения).

Критерии включения:

- Репродуктивный возраст (20–35 лет).
- Пациентки с регулярным менструальным циклом.
- Женщины, у которых настоящая беременность наступила спонтанно.
- Срок беременности на момент прерывания от 7 до 12–13 недель.
- Женщины с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной или вирусной этиологии.

Критерии исключения:

- Женщины младше 20 лет и старше 36 лет.
- Пациентки с эндокринной патологией (патология щитовидной железы, гиперандрогения, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников).
- Женщины с иммунными заболеваниями (АФС, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и тд.).
- Женщины с нарушением в системе гемостаза.
- Женщины с пороками развития гениталий.

- Женщины, у которых беременность наступила при помощи ВРТ (ЭКО), на фоне стимуляции овуляции.
- Женщины, у которых произошло прерывание беременности в результате генетических причин.
- Срок гестации менее 7 недель и более 12–13 недель.
- Женщины с отягощенным тромботическим анамнезом

На стационарном этапе проводилось обследование и лечение женщин с неразвивающейся беременностью I триместра в объеме: клинико-лабораторное обследование (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на RW, ВИЧ, HBsAg, HCV), забор материала на цитологическое исследование с экто- и эндоцервикса, микроскопическое исследование мазка и определение pH влагалищных выделений, аминотест, культуральный посев отделяемого из цервикального канала с определением количественной обсемененности микрофлорой, ПЦР-исследование материала из цервикального канала с целью выделения *Chlamidia trachomatis, Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Herpes Simplex* I и II типа, *Cytomegalovirus*, изучение структуры цервикальной слизи и содержание в ней иммуноглобулина А. Также всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза трансвагинальным датчиком. Ключевой частью работы стало комплексное исследование абортного материала, в которое входило: ПЦР-исследование, культуральный посев и гистологическое исследование.

II этап - амбулаторный основывался на результатах комплексного исследования абортного материала и осуществлялся в течение 1–3 месяцев после лечения в стационарных условиях (было проведено у 80 пациенток с I этапа из группы бактериального инфицирования плодного яйца). Все женщины были обследованы по следующему алгоритму: гинекологический осмотр, микроскопическое исследование и определение pH-влагалищных выделений, аминотест, цитологическое исследование с экзо - и эндоцервикса, ПЦР-исследования отделяемого из цервикального канала на *Chlamidia trachomatis,*

Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Herpes Simplex I и II типа, *Cytomegalovirus*, культуральный посев отделяемого из цервикального канала с определением количественной обсемененности микрофлорой, кольпоскопия. Для верификации хронического эндометрита проводилась аспирационная биопсия эндометрия на 5–9 день менструального цикла с патоморфологическим и ИГХ-исследованием полученного материала, в результате чего определялась экспрессия маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида CD138 (была произведена у 62 пациенток). На II этапе проводилось комплексное лечение пациенток, из физических факторов использовали лазерное воздействие на цервикальный канал с помощью аппарата АЛП-01-ЛАТОН.

На III этапе исследования проведен анализ течения беременности и исхода родов у 58 женщин, которые прошли комплексное обследование и лечение на II этапе (группа А). Была выделена группа сравнения - 60 женщин (группа Б), которые находились на учете в женских консультациях "Городская поликлиника № 44", женских консультаций № 19 и № 5 г. СПб.

Были разработаны критерии включения в группа сравнения: возраст беременных от 20 до 35 лет, спонтанное наступление беременности, регулярный менструальный цикл, отсутствие соматических заболеваний, отсутствие в анамнезе неразвивающейся беременности, хронического цервицита, дисбиотических и воспалительный заболеваний влагалища и хронического эндометрита. Женщины обеих сравниваемых групп находились в одной возрастной категории. Группы были сравнимы по паритету.

2.2 Общая характеристика исследуемых групп

Проспективно и ретроспективно, по историям болезни и амбулаторным картам, а также по результатам комплексного исследования абортного материала установлено, что из 230 наблюдений у 98 пациенток НБ I триместра произошла при наличии признаков БИ плодного яйца, а в 92 наблюдениях - ВИ плодного яйца, в 40 наблюдениях (группа сравнения) была нормальная прогрессирующая беременность (рисунок 1).

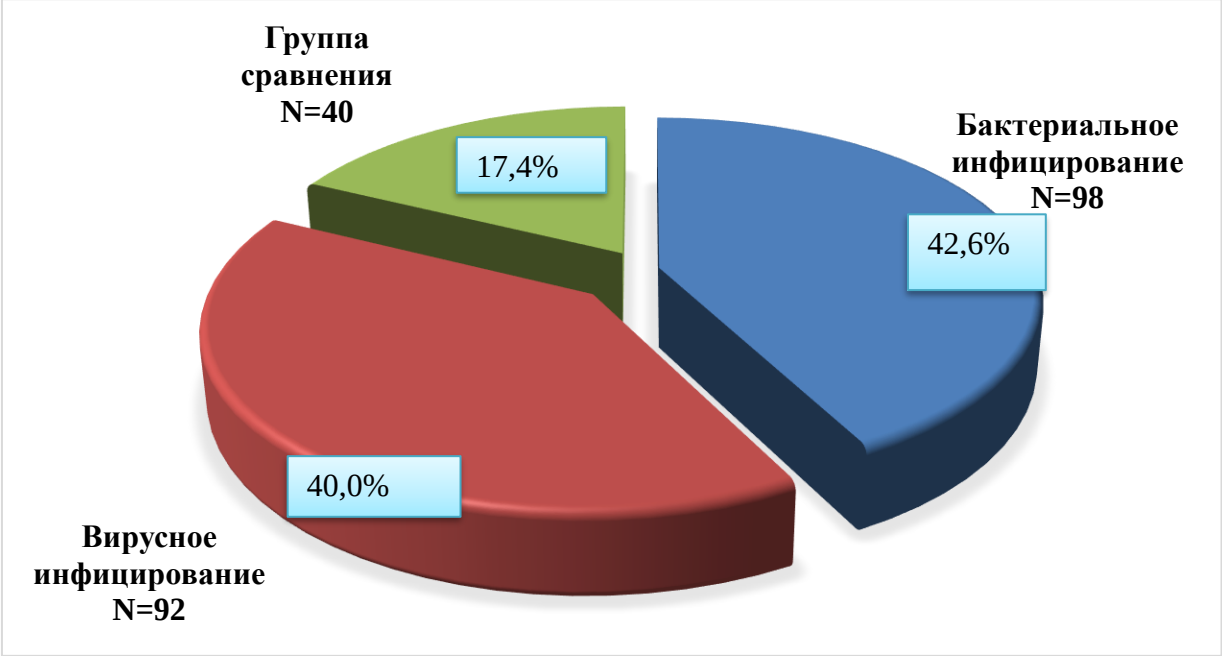

Рисунок 1 - Группы исследуемых женщин

У всех женщин с НБ I триместра после клинико-лабораторного обследования производился забор абортного материала, после чего отправлялся на комплексное исследование.

Была разработана специальная анкета, в которую были внесены данные о каждой беременной женщине: возраст, профессия, менструальная и детородная функции, гинекологический и соматический анамнезы, особенности течения предыдущих и настоящей беременностей. Особое внимание было обращено на факторы риска, приводящие к НБ I триместра: общие (возраст, социальное положение пациенток); акушерско-гинекологические (нарушения менструального

цикла, прерывание беременности в анамнезе, воспалительные и дисбиотические заболевания женских половых органов и др.); экстрагенитальные заболевания инфекционного генеза мочевыделительной и дыхательной систем.

Сведения о социальном статусе и возрасте групп исследуемых женщин представлены в таблице 3, 4.

Таблица 3 - Социальное положение женщин исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Работающие	33 (33,7%)	32 (34,8%)	15 (37,5%)
Неработающие	35 (35,7%)	28 (30,4%)	13 (32,5%)
Учащиеся	30 (30,6%)	32 (34,8%)	12 (30%)

Как видно из таблицы 3, социальное положение (работающие, неработающие, учащиеся) распределилось равномерно среди женщин исследуемых групп и группы сравнения.

Таблица 4 - Распределение по возрасту женщин в исследуемых группах

Возраст	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
20-25 лет	43	44	18
25-35 лет	55	48	22

Из таблицы 4 можно сделать вывод о том, что исследуемые беременные находились в одной возрастной группе, средний возраст составил в I группе 27±0,3 лет, во II группе - 29±0,5 лет, а в группе сравнения - 30±0,6 лет, ($p>0,05$).

Также, изучался акушерский анамнез пациенток. Наиболее значимые нозологические формы приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Акушерско-гинекологическая патология в анамнезе у пациенток исследуемых групп женщин

Вид патологии	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
НБ I триместра (однократно)	38 (38,8%) *	16 (17,4%)	3 (7,5%)
Самопроизвольный выкидыш (однократно)	21 (21,4%) *	10 (10,9%)	1 (2,5%)
Привычное невынашивание	25 (25,5%) *	8 (8,7%)	0 (0%)
Искусственные аборты (в анамнезе)	11 (11,2%)	12 (13,0%)	4 (10,0%)

*- $p<0,05$

Из таблицы 5 видно, что неразвивающаяся беременность I триместра, самопроизвольный выкидыш, привычное невынашивание в анамнезе встречается достоверно чаще в I группе (БИ) - 38 (38,8%), 21 (21,4%), 25 (25,5%) чем во второй (ВИ) - 16 (17,4%), 10 (10,9%), 8 (8,7%) и III группе сравнения 3 (7,5%), 1 (2,5%) и 0 (0%) соответственно, ($p<0,05$), что косвенно свидетельствует о наличии нарушений функций репродуктивной системы у женщин из первой группы.

Таблица 6 - Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин в исследуемых группах

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Неспецифический вагинит	69 (70,4%)*	24 (26,1%)	9 (22,5%)
Кандидозный вагинит	38 (38,8%)*	3 (3,3%)	0 (0%)
Бактериальный вагиноз	35 (35,7%)*	6 (6,5%)	3 (7,5%)

Продолжение таблицы 6

Цервицит	55 (56,1%)*	11 (12,0%)	0 (0%)
ИППП	24 (24,5%)*	8 (8,7%)	1 (2,5%)
Хронический сальпингоофорит	30 (30,6%)*	12 (13,0%)	0 (0%)
Хронический эндометрит	17 (17,3%)*	4 (4,3%)	0 (0%)

*- $p<0,05$

Как видно из таблицы 6, в I группе с неразвивающейся беременностью I триместра при бактериальном инфицировании плодного яйца инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, шейки матки и придатков встречаются в анамнезе почти в три раза чаще, чем во II группе и в группе сравнения, что косвенно может свидетельствовать о высокой вероятности восходящего пути бактериального инфицирования.

Таблица 7 - Инфекционные заболевания в анамнезе у женщин исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Инфекционные заболевания дыхательных путей (ОРВИ, бронхиты, синуситы)	13 (13,3%)	58 (63,0%) *	3 (7,5%)
Инфекционные заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит)	21 (21,4%)	18 (19,6%)	6 (15%)
Заболевания ротовой полости (кариес, пульпит, стоматит)	8 (8,2%)	58 (63,0%) *	2 (5%)

*$p<0,05$

Из таблицы 7 следует, что достоверно чаще заболевания дыхательных путей, заболевания ротовой полости встречаются в группе с ВИ - 58 (63,0%) и 58

(63,0%), чем в группе БИ - 13 (13,3%), 8 (8,2%) и в группе сравнения - 3 (7,5%) и 2 (5%), соответственно, ($p<0,05$), что косвенно может свидетельствовать о снижении иммунитета у женщин с вирусной этиологией НБ I триместра. Инфекционные заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) встречаются в I группе у 21 пациентки (21,4%), во II группе - у 18 (19,6%), а в группе сравнения - 6 (15%), что статистически не значимо, ($p>0,05$).

2.3 Методы исследования

Клинические методы обследования.

Клиническое обследование женщин включало в себя: анализ жалоб, сбор акушерско-гинекологического (неразвивающаяся беременность I триместра и самопроизвольный выкидыш (однократно), привычное невынашивание, искусственные аборты, наличие гинекологических инфекционно-воспалительных заболеваний), и соматического анамнезов; клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, анализ крови на гемоконтактные инфекции (ВИЧ, HBsAg, HCV, RW). Всем женщинам проводилось стандартное гинекологическое исследование. Гинекологический статус определяли на основании осмотра, исследования слизистой оболочки влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануального влагалищного исследования. При гинекологическом исследовании особое внимание уделяли размерам матки, ее консистенции, характеру выделений из половых путей. Всем пациенткам выполнено цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса, микроскопическое исследование мазка из влагалища, определение pH влагалищных выделений, аминотест, изучение структуры цервикальной слизи, культуральный посев на условно-патогенную флору с определением количественной обсемененности микрофлорой цервикального канала, а также ПЦР-исследования материала из цервикального канала на *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Cytomegalovirus, Herpes Simplex* I и II типа. Части женщин определено содержания IgA в цервикальной слизи (96 наблюдений).

Для исключения генетических причин невынашивания беременности проводилось цитогенетическое исследование плодного яйца в Медико-генетическом диагностическом центре г. Санкт-Петербурга.

У женщин с повторным прерыванием беременности было проведено дополнительное обследование с целью исключения значимых нарушений гемостаза. Были исключены следующие виды тромбофилий – лейдоновская мутация (G1691A в гене фактора V), мутация в гене протромбина G20210A, мутация C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С. Для диагностики тромбофилий использовались методы ПЦР. Диагностику АФС проводили согласно следующим лабораторным критериям:

1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотип в сыворотке в средних или высоких титрах, выявляемых 2 раза в течение 12 недель.
2. Антитела к b2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип в сыворотке в средних или высоких титрах 2 раза в течении 12 недель.
3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 недель.

Исследования на определение тромбофилий проводились в ООО "НПФ "ХЕЛИКС" и ООО "ИНВИТРО".

Морфологический и микробиологические методы исследования.

Исследование материала проводилось в ПАО ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (руководитель отдела - профессор С.А. Повзун) и в лаборатории детского патологоанатомического бюро Ленинградской области (заведующая гистохимической лабораторией - О.А.Сосунова).

Полученный материал после аспирации или кюретажа полости матки и после специальной обработки, которая заключалась в «отмывании» абортного материала от сгустков крови физиологическим раствором натрия хлорида, помещался в контейнер для гистологического исследования и в пробирки для культурального посева и ПЦР-исследования.

Гистологическое исследование.

Гистологическое исследование проводилось после фиксации абортного материала в 10% растворе формалина в течение 24 часов, с последующим его обезвоживанием в спиртах с нарастанием концентрации 70–95%. С помощью автоматической станции Leica TP1020 материал помещали в ксилол и затем заливали в парафин, парафиновые срезы изготавливали толщиной 3–7 мкм. Препарат окрашивали гематоксилин-эозином. При гистологическом исследовании оценивались ворсины хориона, элементы плодного пузыря, трофобласт. Основным являлось проведение оценки полноценности гравидарной перестройки эндометрия и трансформации желез, определение морфологических эквивалентов бактериального или вирусного инфицирования плодного яйца / плацентарного ложа, а также признаков обратного развития гравидарного эндометрия.

Микроскопическое исследование вагинальных выделений.

Микроскопическое исследование вагинальных выделений проводили на световом микроскопе МИКМЕД-5 (ОАО «ЛОМО», Россия). Полученный материал распределяли равномерным слоем и высушивали на воздухе. Препараты фиксировали в течение 3 минут в 96°С этиловом спирте, высушивали, окрашивали метиленовым синим и по Романовскому-Гимзе, проводили микроскопическое исследование. Оценку проводили по классификации Е.Ф. Кира, 2019 год - микроскопическая характеристика микробиоценоза влагалища:

1. Цитолитический вагиноз – преимущественно содержатся лактобактерии. Представители патогенной и условно-патогенной флоры отсутствуют. В мазках - лейкоциты до 5 в поле зрения, много лизированных клеток сквамозного эпителия. Больные предъявляют жалобы на бели, дискомфорт и жжение во влагалище.

2. Нормоценоз – для этого типа микробиоценоза характерно преобладание лактобацилл, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, псевдогифов и бластоспор, лейкоциты обнаруживаются в единичных наблюдениях, характеры «чистые» эпителиальные клетки. Подобная картина типична для нормального состояния микрофлоры влагалища.

3. Промежуточный тип - обнаруживаются умеренное или незначительное снижение количество лактобацилл, присутствуют грамположительные кокки, грамотрицательные палочки. Лейкоциты обнаруживаются в больших количествах, также определяются моноциты и макрофаги. Данное состояние является пограничным, часто диагностируется у здоровых женщин и нечасто сопровождается жалобами или клиническими проявлениями.

4. Дисбиоз влагалища – при данном типе биоценоза лактобациллы обнаруживаются в незначительном количестве или полностью отсутствуют. Наблюдается обильная полиморфная микрофлора, которая представлена грамотрицательными и грамположительными кокками и палочками, присутствуют «ключевые клетки», лейкоциты обнаруживаются в вариабельном количестве, данная картина соответствует бактериальному вагинозу.

5. Вагинит - присутствует большое количество лейкоцитов, эпителиальных клеток, макрофагов, такая картина соответствует неспецифическому (аэробному) вагиниту.

При обнаружения таких возбудителей как хламидии, трихомонады, гонококки, *Mycoplasma genitalium* устанавливается соответствующий этиологический диагноз. При наличии воспалительной реакции, но в отсутствие вышеперечисленных микроорганизмов вагинит считают «неспецифическим».

Аминотест.

Капля вагинального содержимого наносилась на предметное стекло. Затем добавляли равное количество 10% раствора КОН. При положительном аминотесте определяется запах "тухлой рыбы".

Определение pH влагалищных выделений.

Определение pH влагалищных выделений проводилось при помощи тест-полосок «Кольпо-тест pH» («Биосенсор АН», Россия), которые представляют собой полоски из пластика размером 3 мм х 60 мм, выполняющую функцию подложки, на которой расположен сенсорный элемент. Сенсорный элемент — обработанный pH индикаторами (бромтимоловым синим и метиловым красным) материал, который служит для определения pH. Диапазон определяемых

концентраций pH составляет 3,0–7,0 pH. Оценку проводили по цветовой шкале на этикетке, которая содержит цветовые поля, каждое соответствует значениям pH: 3,0; 3,5; 3,7; 4,0; 4,2; 4,5; 4,8; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0.

Культуральный посев на условно-патогенную микрофлору с определением количественной обсемененности микрофлорой цервикального канала.

Перед забором образца во влагалище вводили зеркало Куско, шейку матки обнажали, а затем в цервикальный канал погружали стерильную щеточку на глубину до 2 см.

После доставки в лабораторию, полученный материал перемещали в чашку Петри с кровяным, сывороточным или эндо агаром производства ООО «Биолот». Затем питательные среды с внесенным материалом помещали в термостат при температуре 37 градусов на 24 часа, после чего проводился подсчет возбудителей в КОЕ.

ПЦР-исследование материала из цервикального канала.

Согласно вышеописанной методике, получали биологический материал из цервикального канала и помещали в транспортную среду. Для верификации ИППП использовали метод ПЦР в режиме "реального времени". Для выявления ДНК возбудителей *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum, Trichomonas vaginalis*, ВПГ 1 и 2 типов, *Cytomegalovirus* использовали набор реагентов серии «МУЛЬТИПРАЙМ» «АмплиСенс FL» производства ФБУН Эпидемиологии Роспотребнадзора согласно инструкции производителя. Проведение амплификации и анализ результатов производился при помощи прибора RotorGene Q (Германия).

Определение секреторного IgA в цервикальной слизи.

Забор цервикальной слизи осуществлялся с помощью урогенитального зонда из цервикального канала, после чего биологический материал помещали в пробирку с физиологическим раствором (разведение 1:200). Уровень sIgA определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора

реагентов для количественного определения секреторного иммуноглобулина А методом иммуноферментного анализа в биологических жидкостях человека.

Цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса (по системе Бетесда).

Во всех наблюдениях пациенткам с НБ I триместра инфекционной этиологии до эвакуации плодного яйца из полости матки выполнялось цитологическое исследование экзо- и эндоцервикса. Данное исследование позволяет определить цитологические воспалительные изменения. С диагностической целью материал получали раздельно: шпателем из эктоцервикса, цервикальной щеткой из эндоцервикса. Полученный биологический материал наносился тонким слоем на предметное стекло и подсушивался на воздухе. Стекло обязательно маркировали с указанием фамилии/даты и места взятия клеточного материала (шейка матки, цервикальный канал).

Пайпель - биопсия эндометрия.

Перед проведением данной манипуляции обязательно проводили гинекологический осмотр с определением размера матки, ее положения. Забор материала производили на гинекологическом кресле. Женщине во влагалище вводили гинекологическое зеркало Куско. При помощи него фиксировали шейку матки в неподвижном положении. Затем аккуратно вводили в цервикальный канал аспирационную трубочку. Когда трубка была погружена на нужную глубину - потягивали поршень. При потягивании поршня создавалось отрицательное давление, вследствие чего катетер присасывался к стенке матки и происходила аспирация частиц эндометрия через боковое отверстие в трубке. Забор ткани выполняли на трех разных участках слизистой оболочки полости матки. После чего полученный материал помещали в специальную емкость с жидкой средой и отправляли в лабораторию.

Иммуногистохимическое исследование.

С целью верификации хронического эндометрита было выполнено иммуногистохимическое исследования для определения экспрессии маркера

плазматических клеток, поверхностного гликопротеида CD138 (были проведены у 62 женщин).

Парафиновые срезы изготавливались толщиной 4-5 мкм на микротоме Leica RM 2235 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Германия), наносились на предметные стёкла, обработанные поли-L лизином и подсушивались на нагревательном столике при 37°С в течение 10 часов. Для ИГХ окраски использовали иммунные сыворотки к маркерам CD138 (Dako - антитела моноклональные мышиные к человеческим CD138, клон MI15).

По коричневой окраске клеточных мембран определяли положительное окрашивание. Анализ проводили при увеличении микроскопа×400 в 10 полях зрения количественным методом путем подсчета количества положительно окрашенных клеток

Иммуногистохимическое исследование выполнялось в лабораторном отделении ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта".

Структуропостроение цервикально слизи.

Забор слизи производили с помощью туберкулинового шприца из цервикального канала.

Анализ нативной капли цервикальной слизи проводился с помощью оптического микроскопа МИКМЕД-5 (ОАО «ЛОМО», Россия) при разных увеличениях в интервале от х25 до х100.

Ультразвуковой метод.

УЗИ органов малого таза производилось на аппарате «MINDREY-8» (Китай) с абдоминальным датчиком 5 МГц и влагалищным датчиком 7–9 МГц.

Ультразвуковым методом оценивались: размеры матки, плодное яйцо (диаметр плодного яйца по сравнению с календарным сроком беременности, наличие его деформации, четкость контуров), присутствие в плодном яйце полноценного эмбриона, толщина хориона, визуализация сердечных сокращений.

В нашем исследовании мы использовали диагностические критерии неразвивающейся беременности согласно клиническим рекомендациям [5]:

- копчико-теменной размер (КТР) плода 7 мм и более, сердцебиения нет;
- средний диаметр плодного яйца 25 мм и более, эмбриона нет;
- отсутствие эмбриона с сердцебиением через 2 недели после того, как УЗИ показало плодное яйцо без желточного мешка;
- отсутствие эмбриона с сердцебиением через 11 суток после того, как УЗИ показало плодное яйцо с желточным мешком;
- если плодный мешок 25 мм и более, эмбрион отсутствует и/или его сердцебиение не зафиксировано и КТР 7 мм и выше

Кольпоскопический метод.

Проводили расширенную кольпоскопию по общепринятой методике, которая позволяет обнаружить патологию шейки матки и влагалища. Первоначально осматривали кожные покровы и слизистые исследуемой области с целью диагностики папилломатоза.

Слизистую шейки матки последовательно обрабатывали 3% раствором уксусной кислоты, а затем водным 2% раствором Люголя, на каждом этапе проводя визуальную оценку. Оценивались следующие параметры: цвет эпителия, поверхность эпителия, состояние сосудистого рисунка, наличие и форма желез, локализация и характер стыка эпителия, реакция на раствор уксусной кислоты, на раствор Люголя, определение границ патологического образования.

Для оценки результатов кольпоскопии мы использовали международную терминологию кольпоскопических терминов, обновленную Международной ассоциацией по патологии шейки матки кольпоскопии в Рио-де-Жанейро, 2013 году:

I. Нормальные кольпоскопические состояния:

- неизмененный плоский эпителий;
- атрофический плоский эпителий;
- эктопия (цилиндрический эпителий);
- зона трансформации.

II. Аномальные кольпоскопические состояния:

- лейкоплакия;
- пунктация;
- мозаика;
- атипическая зона трансформации;
- эрозия (язва);
- йод-негативная зона.

III. Признаки ранней инвазивной карциномы.

IV. Инвазивная карцинома:

- аденокарцинома in situ и микроинвазивная аденокарцинома;
- кондиломатозные поражения.

V. Другие кольпоскопические состояния:

- воспалительные изменения;
- полипы.

2.4 Статистический анализ полученных данных

Для аналитической проверки на нормальность зависимых и независимых групп количественных и качественных использовали тест Колмогорова-Смирнова. Затем применяли методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (Пирсона с поправкой Йетса, тесты Манна-Уитни, двухвыборочный тест Вилкоксона). При помощи t-критерия Стьюдента выполнялось сравнение независимых групп по количественному признаку. Сравнения групп по качественным признакам проводились с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для параметрических и непараметрических данных проверка осуществлялась с вычислением средних значений показателей (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ MicrosoftExcel 2016, Statistica8.0 (StatSoft®, Inc., USA). Различие между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p<0,05$.

ГЛАВА 3.
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ I ТРИМЕСТРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

При поступлении в стационар у исследуемых женщин проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Затем осуществлялся забор абортного материала (вакуум-аспирация или выскабливание полости матки) на комплексное исследование. Абортный материал отправлялся на комплексное исследование в детское патологоанатомическое бюро Ленинградской области и ПАОГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

В исследуемых группах нами обнаружена разница между клиническими проявлениями НБ I триместра. При поступлении в стационар у женщин были следующие жалобы: тянущие боли внизу живота в группах БИ и ВИ в 67 (68,4%) и 50 (54,3%) наблюдениях, соответственно, ($p>0,05$); мажущие кровянистые выделения из половых путей - в 62 (63,3%) и 46 (50,0%), ($p>0,05$); обильные кровянистые выделения из половых путей - в 75 (76,5%) и 10 (10,9%), ($p<0,05$).

При влагалищном исследовании диагностировалось уменьшение размеров матки по сравнению с календарным сроком беременности, изменение ее консистенции.

В 100% наблюдений диагноз неразвивающейся беременности I триместра был подтвержден ультразвуковым исследованием.

Предоперационный период в группе с БИ составлял $1,5 \pm 0,5$ дня, а в группе с ВИ $0,8 \pm 0,3$ дня, ($p>0,05$). В группе БИ у 52 (53,1%) пациенток перед опорожнением полости матки проводилась антибактериальная терапия (амикацин 500 мг/сутки и цефазолин либо цефтриаксон 2 г/сутки), в среднем в течение

одного-двух дней. При отсутствии субфебрилитета и нормализации показателей клинического анализа крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула) проводилось оперативное лечение- вакуум-аспирация или выскабливание полости матки. В последующем повторная ревизия полости матки проводилась у 7 женщин из группы БИ и у 2 - из группы ВИ. Кровопотеря в послеоперационном периоде составила у I группы в среднем 250 мл, во II группе в среднем 150 мл. Показатели кровопотери брались из протоколов операций. По данным историй болезни снижение гемоглобина крови после выполненной операции у исследуемых больных выявлено не было.

Общий койко-день в группе БИ был больше и составил 6,4±1,2 дня, а в группе женщин, в которой неразвивающаяся беременность была связана с ВИ 2,8±0,8 ($p<0,05$).

Сроки неразвивающейся беременности I триместра у женщин в I группе 8,8 недель, а у группы с ВИ - 7,9 недели ($p>0,05$).

Послеоперационный период составил: в I группе - 5,8±1,2 дней, а в группе с ВИ - 1,7± 0,4 дней, ($p<0,05$). В послеоперационном периоде у пациенток в I исследуемой группе на 2–3 дня дольше сохранялась субфебрильная температура и незначительный лейкоцитоз в клиническом анализе крови, в связи с чем послеоперационный период у женщин из группы бактериального инфицирования плодного яйца был более длительный.

3.2 Лабораторная диагностика

Нами также были изучены клинические анализы крови у больных с НБ I триместра инфекционной этиологии в динамике. Средний показатель количества лейкоцитов при поступлении в стационар у пациенток из основной группы (БИ) составил $11,8±0,7*10^9$/л и снижался на 5-е сутки после оперативного лечения и антибактериальной терапии до $7,7±0,8*10^9$/л. Во II группе женщин (ВИ) - $6,7±0,7*10^9$/л, на 5-е сутки $5,6±0,6*10^9$/л, однако достоверно не отличался ($p>0,05$). По другим показателям анализа крови также статистической

достоверной разницы не выявлено. Данные клинических анализов крови приведены в таблице 8.

Таблица 8 - Клинический анализ крови у пациенток исследуемых групп при поступлении в стационар и на 5-сутки (при выписке).

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)		II Группа Вирусное инфицирование (n=92)		III Группа сравнения (n=40)	
Койко-день	0	5	0	5	0	5
Гемоглобин, г/л	111,8±1,2	110,0±0,9	117,6±1,1	118,3±0,9	121,3±0,7	120±0,6
Эритроциты 10*12/л	3,29±0,8	3,17±0,7	3,46± 0,6	3,33±0,7	3,74±0,3	3,6±0,2
Лейкоциты 10*9/л	11,8±0,7	7,7±0,8	6,7± 0,7	5,6± 0,6	5,5±0,2	5,1±0,4
Лимфоциты %	21,20±0,7	22,60±0,6	18,20±0,8	7,6± 0,9	8,12± 0,3	18,12±0,2

Из таблицы 8 видно, что при бактериальном инфицировании плодного яйца отмечается лейкоцитоз - 11,8±0,7*10^9/л, в то время как при вирусном инфицировании и в группе сравнения значения лейкоцитов в крови были представлены следующими значениями - 6,7±0,7*10^9/л и 5,5±0,2*10^9/л соответственно, что, однако достоверно значимой разницы не имеет ($p>0,05$).

В исследуемых группах в биохимических анализах крови изучены показатели глюкозы, билирубина и креатинина, общего и С-реактивного белка.

Таблица 9 - Биохимические показатели крови у пациенток исследуемых групп при поступлении в стационар и на 5-сутки терапии

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)		II Группа Вирусное инфицирование (n=92)		III Группа сравнения (n=40)	
Койко день	0	5	0	5	0	5
Общий белок, г/л	56,6±0,5	56,3±0,4	67,2±0,3	63±0,4	61±0,4	62±0,2

Продолжение таблицы 9

С-реактивный белок, мг/л	16,5±0,7	13,03±0,4	15,2±0,8	11,03±0,4	10±0,6	11±0,4
Глюкоза, Ммоль/л	5,0±0,3	4,8±0,5	4,9±0,2	5,1±0,3	5,0±0,4	4,7±0,4
Креатинин, мкмоль/л	57,8±0,6	55,9±0,6	63,6±0,7	68,7±0,7	61±0,3	63±0,5
Общий билирубин, мкмоль/л	12,5±0,5	13,1±0,6	14,2±0,7	15,5±0,6	13±0,3	12±0,6

Из таблицы 9 видно, что у женщин отмечается умеренное повышение С-реактивного белка в группе БИ – 16,5±0,7 мг\л, а в группе ВИ и в группе сравнения - 15,2±0,8 мг\л и 10,0±0,6 мг\л, соответственно, однако достоверной разницы не выявлено. Показатели глюкозы, билирубина, креатинина и общего белка не имели статически достоверной разницы.

Таблица 10 - Показатели свертывающей системы крови у пациенток исследуемых групп при поступлении в стационар и на 5-сутки терапии

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)		II Группа Вирусное инфицирование (n=92)		III Группа сравнения (n=40)	
Койко-день	0	5	0	5	0	5
Тромбоциты, 10*9/л	200,3±2,9	210,2±2,6	213,0±2,2	211,8±1,9	342±2,1	345±1,8
ПТИ, %	101,6±1,1	96,9±0,9	99,2±0,4	94,6±0,3	89±0,4	87±0,2

Исходя из таблицы 10 следует, что показатели свертывающей системы крови у пациенток исследуемых групп достоверной разницы не имеют, ($p>0,05$).

3.2.1 Клиническое и микробиологическое состояние влагалища и шейки матки

Всего было обследовано 230 женщин в объеме: микроскопия мазка из влагалища, pH влагалищных выделений, аминотест, цитологическое исследование

с экзо- и эндоцервикса, культуральный посев отделяемого из цервикального канала с определением количественной обсеменённости микрофлорой, также выполнялась оценка структуропостроения цервикальной слизи и определение содержания в ней IgA.

Таблица 11 – Инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта женщин в исследуемых группах

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Неспецифический вагинит	40 (40,8%)*	8 (8,7%)	4 (10,0%)
Кандидозный вагинит	24 (24,5%)*	12 (13,0%)	7 (17,5%)
Бактериальный вагиноз	37 (37,8%)*	13 (14,1%)	4 (10,0%)
Хронический цервицит	72 (73,5%)*	8 (8,7%)	5 (12,5%)

* - $p<0,05$

Из таблицы 11 видно, что в I группе (БИ) неспецифический вагинит, кандидозный вагинит и бактериальный вагиноз выявлялись достоверно чаще, чем во II группе с ВИ, в 40 (40,8%), 24 (24,5%) и 37 (37,8%) наблюдений в сравнении с 8 (8,7%), 12 (13,0%) и 13 (14,1%), в III группе – в 4 (10%), 7(17,5%) и 4 (10%), ($p <0,05$). Также определено, что хронический цервицит в группе с БИ выявлялся достоверно чаще – 72 (73,5%), чем в группе ВИ и группе сравнения 8 (8,7%) и 5 (12,5%) соответственно, ($p <0,05$).

У всех пациенток, поступивших в стационар, проводилось экспресс определение pH и аминотест с целью диагностики бактериального вагиноза (таблица 12).

Таблица 12 - Результаты определение pH и аминотеста влагалищных выделений у женщин в исследуемых группах

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
pH влагалищного отделяемого	5,64±0,45	4,7±0,32	4,2±0,24
Положительный аминотест	36 (36,7%)*	12 (13,0%)	4 (10,0%)

* - $p<0,05$

Из таблицы 12 видно, что у женщин в I группе с БИ уровень pH влагалищного отделяемого был повышен и в среднем составлял 5,64±0,45, во II группе с ВИ – 4,7±0,32 и в III - сравнения – 4,2±0,24, соответственно, ($p<0,05$). Положительный аминотест встречался в 36 (36,7%) наблюдениях в I группе и в 12 (13,0 %) - во II группе, а в группе сравнения – 4 (10,0%), что имеет достоверно значимую разницу, ($p<0,05$).

Также всем женщинам проводилось цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса. В таблице 13 представлены полученные результаты.

Таблица 13 - Сравнительный цитологический анализ мазка с шейки матки пациенток исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Плоский и цилиндрический эпителий без атипии	24 (24,5%)	84 (91,3%)*	35 (87,5%)
Воспалительный тип мазка	71 (72,5%)*	6 (6,5%)	5 (12,5%)

*- $p<0,05$

Из таблицы 13 видно, что цитологические признаки воспалительного процесса встречается в группе с БИ в 71 (72,5%) наблюдений, а в группе с ВИ и группе сравнения достоверно реже – 6 (6,5%) и 5 (12,5%), ($p<0,05$).

Результаты микробиологических и цитологических исследований свидетельствуют о том, что воспалительные заболевания влагалища и шейки матки встречаются достоверно чаще у женщин I группы с БИ, чем во II группе пациенток с ВИ и III группы ($p<0,05$).

На рисунках № 2, 3 продемонстрирована микроскопическая картина воспалительных изменений в эндоцервиксе:

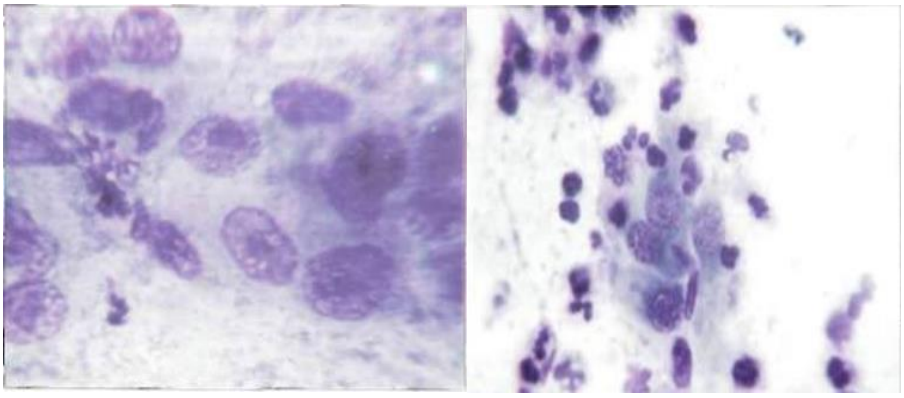

Рисунок 2, 3 - Изменения в эндоцервиксепри воспалении.

Окраска: по Паппенгейму. Увеличение: Х400

Дегенеративные изменения в цилиндрическом эпителии: рисунок 2 - хроматин «смазан», контуры ядерной мембраны неравномерно утолщены; рисунок 3 - структура хроматина нарушена, видны ядрышки.

Количественная обсеменённость микрофлорой цервикального канала 10^5-10^6 и выше КОЕ/мл, где $n>5$ составила: в группе БИ - 80 (81,6%); в группе ВИ - 8 (8,7%); в группе сравнения - 4 (10,0%). При этом высеивались следующие м\о: *Escherichia Coli* – 41 (51,2%); *Staphylococcus epidermidis* – 14 (17,5%); *Enterobacterium spp*. – 8 (10,0%); *Klebsiella spp*. – 6 (7,5%); Candida spp. – 5 (6,3%); *Streptococcus spp*. – 2 (2,5%); *Proteus spp*. – 2 (2,5%). *Fusobacterium spp*.- 1 (1,3%) (таблица 14).

Таблице 14 - Результаты культурального исследования отделяемого из цервикального канала женщин исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Всего	80 (81,6%)*	8 (8,7%)	4 (10,0%)
Escherichia Coli	41 (51,2%)	3 (37,5%)	1 (25,0%)
Staphylococcus epidermidis	14 (17,5%)	2 (25,0%)	2 (50,0%)
Enterobacterium spp.	8 (10,0%)	2 (25,0%)	--
Klebsiella spp.	6 (7,5%)	--	1 (25,0%)
Candida spp	5 (6,3%)	--	--
Streptococcus spp.	2 (2,5%)	1 (12,5%)	--
Proteus spp.	2 (2,5%)	1 (12,5%)	--
Fusobacterium spp.	1 (1,3%)	--	--

*- $p < 0.05$

Все пациентки прошли обследование на наличие патогенных и условно-патогенных возбудителей методом ПЦР и культуральным методом (таблица 15).

Таблица 15 - Результаты исследования на наличие патогенных и условно-патогенных возбудителей методом ПЦР у пациенток исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Chlamidia trachomatis	2 (2,0%)	--	--
Neisseria gonorrhoeae	--	--	--

Продолжение таблицы 15

Mycoplasma hominis	7 (7,1%)	2 (2,2%)	1 (2,5%)
Mycoplasma genitalium	4 (4,1%)	2 (2,2%)	--
Ureaplasma spp.	11 (11,2%)*	4 (4,3%)	3 (7,5%)

*- p <0.05

В единичных наблюдениях определялись патогенные возбудители, *Chlamidia trachomatis* у 2 пациенток (2,0%), *Mycoplasma genitalium* – в 4 (4,1%) наблюдених, а *Neisseria gonorrhoeae* не была выявлена ни у одной женщины.

Наиболее чащсто выявлялись такие возбудители, как *Ureaplasma spp.* – 12 (12,2%) наблюдений, *Mycoplasma hominis* – 7 (7,1%) наблюдений. В группе I (БИ) они встречались достоверно чаще, чем во II и группе сравнения (p<0,05).

При проведении данного метода исследования у женщин с НБ I триместра бактериальной этиологии вирусы (ВПГ I и II типа, цитомегаловирус, РНК-вирусы) были обнаружены в значительно меньшем числе наблюдений, в отличии от группы ВИ (p <0,05) (таблица 16).

Таблица 16 - Результаты исследования на наличие вирусов методом ПЦР у пациенток исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Herpes Simplex I	1 (1,0%)	22 (23,9%)*	1 (2,5%)
Herpes Simplex II	2 (2,0%)	14 (15,2%)*	1 (2,5%)
Cytomegalovirus	2 (2,0%)	24 (26,1%)*	--
РНК-вирусы	1 (1,0%)	18 (19,6%)*	1 (2,5%)

*- p <0,05

3.2.2 Результаты культурального, ПЦР-исследования и гистологии абортного материала

Таблица 17 - Результаты культурального исследования абортного материала у пациенток исследуемых групп

	I Группа Бактериальное инфицирование (n=98)	II Группа Вирусное инфицирование (n=92)	III Группа сравнения (n=40)
Всего	90 (91,8%)*	4 (4,3%)	2 (5,0%)
Escherichia Coli	41 (45,6%)	2 (50,0%)	1 (50,0%)
Staphylococcus epidermidis	14 (15,6%)	1 (25,0%)	1 (50,0%)
Enterobacterium spp.	11 (12,2%)	--	--
Klebsiella spp.	7 (7,8%)	1 (25,0%)	--
Candida spp	5 (5,6%)	--	--
Streptococcus spp.	5 (5,6%)	--	--
Proteus spp.	4 (4,4%)	--	--
Fusobacterium spp.	3 (3,3%)	--	--

*- p <0,05

Из таблицы 17 видно, что обсеменённость микрофлорой абортного материала 10^5 КОЕ/мл и выше составила: в I группе (БИ) – 90 (91,8%); при этом высеивались следующие микроорганизмы: *Escherichia Coli*- 41 (45,6%); *Staphylococcus epidermidis* – 14 (15,6%); *Enterobacterium spp.* – 11 (12,2%); *Klebsiella spp*. – 7 (7,8%); *Candida spp.* – 5 (5,6%); *Streptococcus spp.* – 5 (5,6%); *Proteus spp.* – 4 (4,4%), *Fusobacterium spp*.- 3 (3,3%).

Во II группе с ВИ и III группе - сравнения условно-патогенная и патогенная флора в достоверно значимой количественной концентрации выявлялась достоверно реже, в 4 (4,3%) и 2 (5,0%) наблюдениях соответственно, (p <0,05).

У женщин с бактериальным инфицированием плодного яйца выявлен поверхностный экссудативный децидуит в 95 (96,9 %) наблюдениях, что является характерным морфологическим признаком для этого вида инфекционного процесса. Эти результаты коррелирует с результатами культурального исследования плодного яйца в 87 (91,6%) наблюдениях.

У женщин с вирусным инфицированием плодного яйца наиболее часто определялся базальный продуктивный децидуит - в 60 (65,2%) наблюдениях и десквамативно-некротический виллузит - 30 (32,6%) наблюдений, что по данным литературы соответствует гистологической картине вирусного поражения плодного яйца.

Вирусная этиология заболевания была подтверждена ПЦР методом исследования абортного материала в 76 (82,6%) наблюдениях во II группе (ВИ), из них у 20 (26,3%) обнаружен ВПГ I типа, у 13 (17,1%) - ВПГ II типа, у 24 (31,6%) - цитомегаловирус, у 19 (25,0%) - РНК-вирусы.

Исходя из вышеприведенных данных, можно сделать вывод о том, что результаты ПЦР-исследования абортного материала коррелируют с результатами гистологического исследования в 74 (82,2%) наблюдениях.

Экссудативная воспалительная реакция поврежденных тканей плодного яйца и эндометрия, сопровождающаяся образованием поверхностного экссудативного децидуита вплоть до гнойно-некротического, является объективным морфологическим признаком бактериального инфицирования полости матки. В ходе прогрессирования патологического процесса обнаруживаются деструктивные изменения в эндометрии, тромбоз сосудов и обширный апоптоз децидуальной ткани, также может быть фибринозно-лейкоцитарный интервиллузит.

На рисунках № 4, 5 представлен поверхностный гнойно-некротический децидуит и фибринозно-лейкоцитарный интервиллузит.

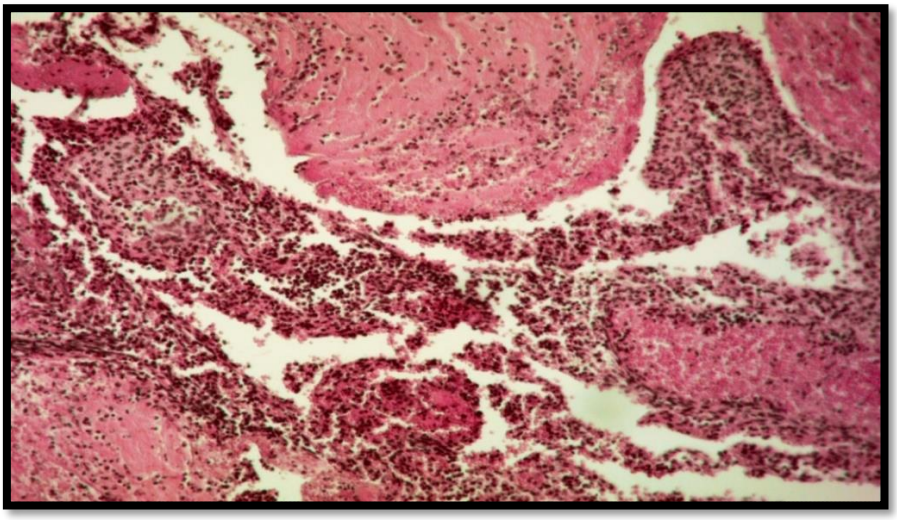

Рисунок 4 - Гистологический препарат больной Н. с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии - поверхностный гнойно-некротический децидуит

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: Х100

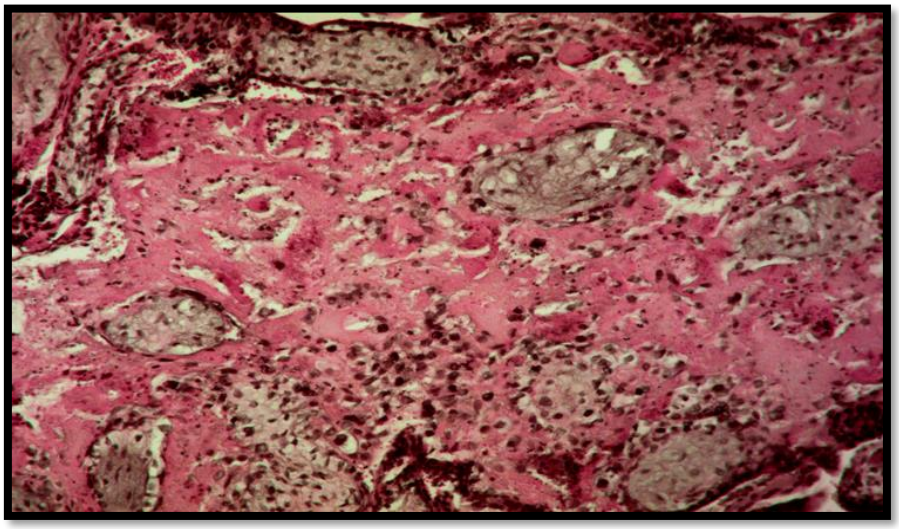

Рисунок 5- Гистологический препарат больной К. с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии - фибринозно-лейкоцитарный интервиллузит

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: Х100

Для вирусного инфицирования эндометрия характерно периваскулярное скоплениями макрофагов, плазмоцитов и лимфоцитов, которое сочетается с фибриноидным набуханием стенки сосудов. В конечном счете происходит формирование множественных очагов продуктивного воспаления в зоне

плацентарного ложа и в глубоких слоях всего эндометрия. Главным морфологическими эквивалентами вирусного инфицирования считаются:

- базальный продуктивный децидуит с ориентацией клеточного инфильтрата в зоне артериоло-капиллярного русла и отсутствием значимой лейкоцитарной реакции;
- поражение ворсин хориона по типу очагового или диффузного фибринозно-десквамативного виллузита [27; 0; 89].

На рисунках № 6, 7, 8, 9 представлены характерные изменения для вирусного инфицирования: фибринозно-десквамативный виллузит, виллузит, повышение клеточной плотности ворсин, фибринозно-десквамативный виллузит.

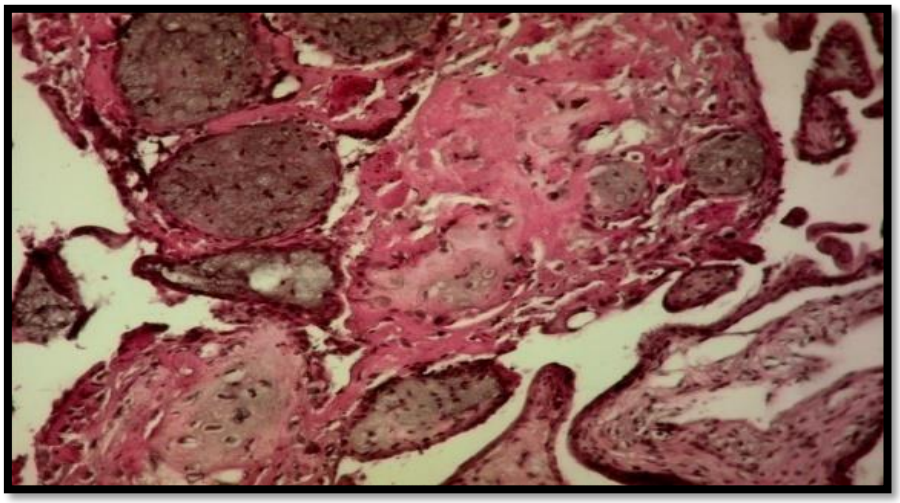

Рисунок 6 - Гистологический препарат больной А. с неразвивающейся беременностью I триместра вирусной этиологии - фибринозно-десквамативный виллузит

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: Х100

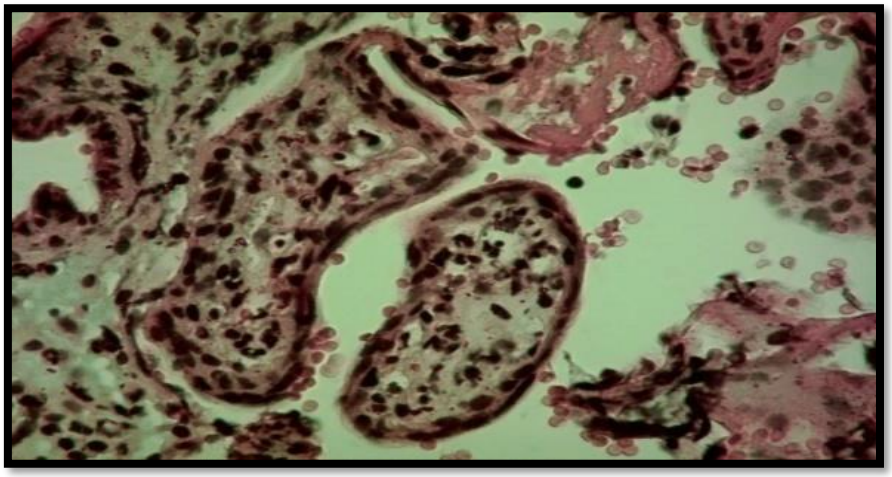

Рисунок 7 - Гистологический препарат больной И. с неразвивающейся беременностью I триместра вирусной этиологии - виллузит

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: Х400

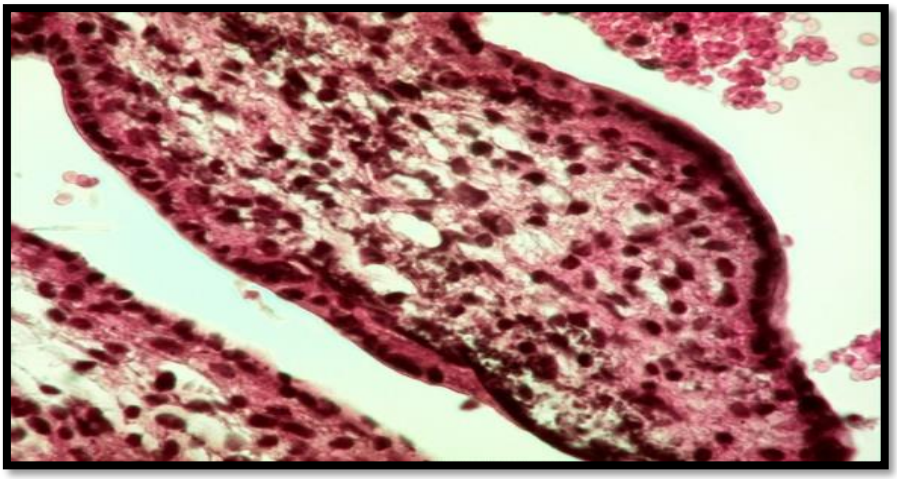

Рисунок 8 - Гистологический препарат больной С. с неразвивающейся беременностью I триместра вирусной этиологии - повышение клеточной плотности ворсин

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: Х400

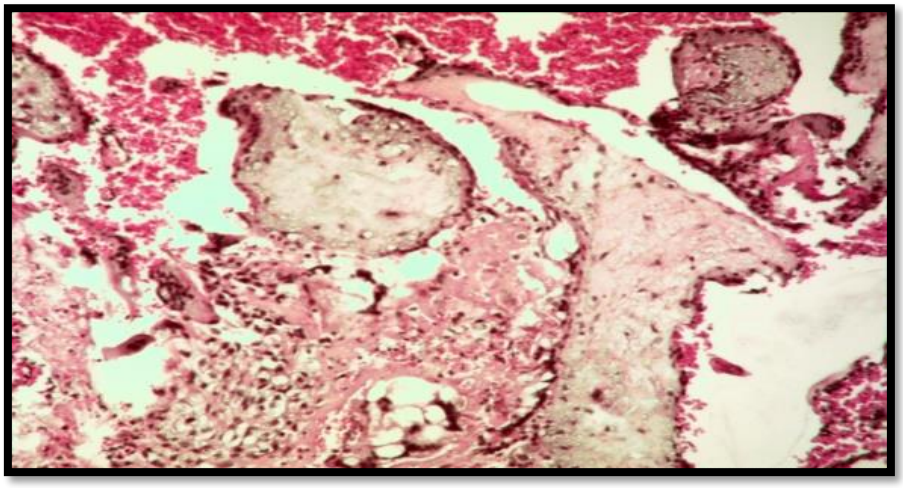

Рисунок 9 -Гистологический препарат больной О. с неразвивающейся беременностью I триместра вирусной этиологии - фибринозно-десквамативный виллузит

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: Х100

С целью изучения показателей местного иммунитета слизистой цервикального канала нами были обследованы женщины из группы бактериального инфицирования и группы сравненич, проводилось исследование структуропостроения цервикальной слизи и содержание в ней секреторного IgA (58 наблюдений).

Было определено, что структуропостроение цервикальной слизи у женщин III группы (сравнения) в большинстве наблюдений - 32 (80%) соответствовала таковой здоровых беременных женщин. Фации слизи содержали редкие, симметричные П-образные трещины, тонкие трехлучевые трещины в пределах промежуточной зоны, соотношение белковой и центральной зоны - 1:2 (рисунок 10).

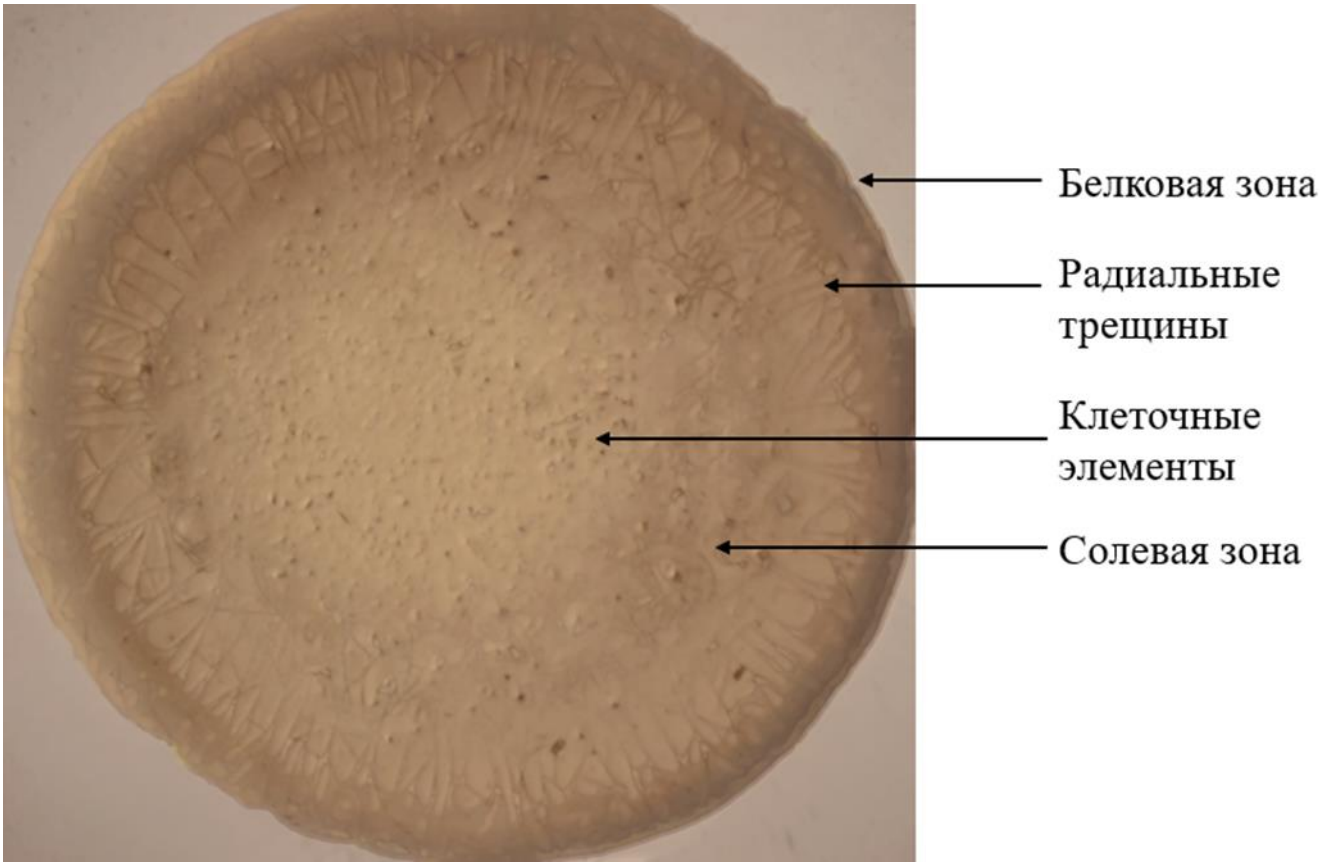

Рисунок 10 – Стурктуропостроение цервикальной слизи в I триместре беременности пациентки Е. из группы сравнения

У 86 (87,8%) женщин I группы с БИ были отмечены множественные трехлучевые трещины, проникающие в солевую зону, которая в отличие от нормы имеет глыбчатое строение (рисунок 11). Учитывая, что в группе БИ также наиболее часто встречались воспалительные и дисбиотические заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта, в отличии от группы сравнения, то можно сделать вывод, что описанное выше структуропостроение цервикальной слизи характерно для воспалительного процесса.

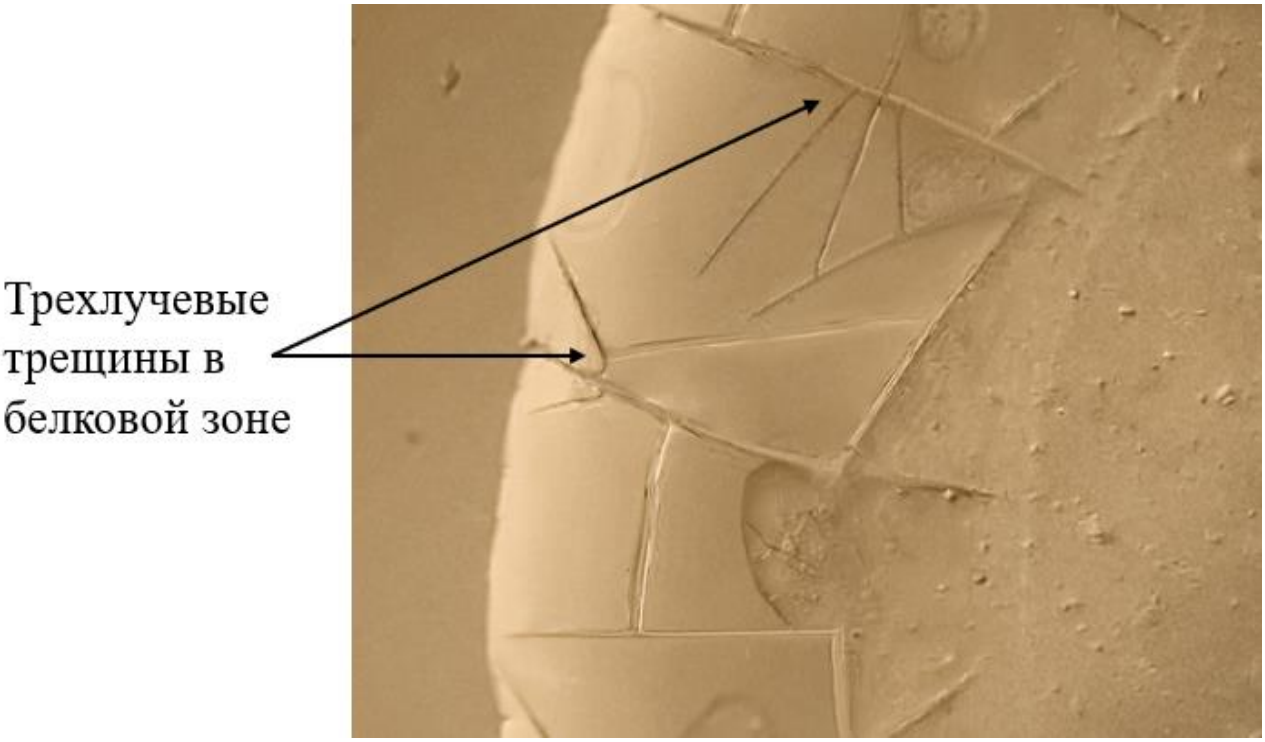

Рисунок 11 – Структуропостроение цервикальной слизи в I триместре беременности пациентки Г. из I группы с БИ.

Для оценки местного иммунитета шейки матки у I группы пациенток с БИ (56 наблюдений) и III группы - сравнения (40 наблюдений) был изучен уровень секреторного IgA в цервикальной слизи (таблице 18). Результаты демонстрируют, что в основной группе с БИ (I группа) уровень sIgA достоверно ниже, чем у женщин III группы, ($p < 0,05$).

Таблица 18. Содержание секреторного иммуноглобулина А в цервикальной слизи у женщин I группы с БИ и III группы сравнения

	I группа Бактериальное инфицирование (n = 56)	III Группа сравнения (n=40)
Уровень sIgA, mg/l	23,6±7,1	50,7±5,4*

*- $p < 0,05$

Из вышеприведенных данных следует, что при неразвивающейся беременности I триместра с бактериальным инфицированием плодного яйца для

струтуропостроения цервикальной слизи характерны следующие признаки: множественные трехлучевые и штриховые трещины, проникающие в солевую зону, глыбчатое строение солевой зоны. Также такое структуропостроение слизи характерно для хронического цервицита [1; 128].

Резюме. Таким образом, у обследуемых нами женщин в группе БИ и ВИ с неразвивающейся беременностью I триместра на стационарном этапе клиническими особенностями являлись: жалобы на мажущие кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота, регресс вероятных признаков беременности. Статистически значимой разницы в результатах лабораторных данных не получено, однако отмечалось умеренное повышение С-реактивного белка в группе БИ -16,5±0,7 мг/л, в отличие от группы ВИ и группы сравнения - 15,2±0,8мг/л и 10±0,6 мг\л, соответственно, ($p>0,05$).

По данным микробиологического исследования установлено, что у пациенток I группы с БИ неспецифический вагинит, кандидозный вагинит и бактериальный вагиноз выявляется достоверно чаще - в 40 (40,8%), 24 (24,5%) и 37 (37,8%) наблюдениях, чем во II группе с ВИ -8 (8,7%), 12 (13,0%) и 13 (14,1%) и в III группе (сравнения) - 4 (10,0%), 7 (17,5%) и 4 (10,0%) ($p<0,05$). Также, хронический цервицит в группе с БИ выявлялся достоверно чаще - 72 (73,5%), чем в группе ВИ и группе сравнения - 8 (8,7%) и 5 (12,5%) соответственно, ($p <0,05$).

Патогенные возбудители определялись в единичных наблюдениях, *Chlamidia trachomatis* -2 (2,0%), *Mycoplasma genitalium* – 4 (4,1%) наблюдения. Наиболее часто определялись следующие возбудители: *Mycoplasma hominis* – 7 (7,1%) наблюдений, *Ureaplasma spp*. – 12 (12,2%) наблюдений. В группе I (БИ) они встречались достоверно чаще, чем в остальных 2 группах, ($p <0,05$).

Результаты культуральных исследований отделяемого из влагалища, цервикального канала и плодного яйца в полости матки коррелируют в группе БИ в 80 (88,9%) наблюдениях, что позволяет предположить восходящий путь инфицирования при бактериальной этиологии НБ I триместра.

Проведя анализ результатов микроскопических и микробиологических исследований нарушений микробиоценоза влагалища, структуропостроения цервикальной слизи и содержания в ней секреторного иммуноглобулина А, а также гистологического исследования абортного материала можно предположить восходящий путь инфицирования плодного яйца при бактериальной этиологии неразвивающейся беременности. Который реализуется при наличии хронического воспаления и снижении местного иммунитета слизистой шейки матки путем влагалище, шейка матки, полость матки. У таких пациенток в нашем исследовании в подавляющем большинстве выявлен хронический цервицит, установлено снижение показателей иммуноглобуллина А в цервикальной слизи, а также имелись характерные изменения структуропостроения слизи.

Также из проведенного анализа клинических, лабораторных и гистологических данных следует, что комплексное исследование абортного материала является высокоинформативным методом исследования для диагностики этиологических причин НБ I триместра и позволяет выделить 2 патогенетических варианта возникновения НБ I триместра инфекционной этиологии – бактериальный и вирусный.

ГЛАВА 4.
РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ I ТРИМЕСТРА ИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Амбулаторный этап исследования был проведен у 80 женщин из I группы с БИ плодного яйца после лечения в отделении гинекологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» в связи с неразвивающейся беременностью I триместра и основывался на результатах комплексного исследования абортного материала и данных обследований стационарного этапа.

В течение 1-3 месяцев после выписки из стационара эти пациентки прошли обследование в женской консультации СПб ГБУЗ "Городская поликлиника № 44", женских консультаций № 19 и № 5 г. Санкт-Петербурга и медицинском центре «Академическая медицина».

Клиническое обследование женщин включало в себя сбор жалоб, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, гинекологическое исследование (осмотр в зеркалах влагалища и шейки матки, гинекологическое бимануальное исследование), расширенную кольпоскопию, УЗИ органов малого таза. С целью диагностики инфекционных и воспалительных процессов половой сферы всем пациенткам были проведены лабораторные исследования. Большинству женщин проводилась расширенная кольпоскопия (рисунок 12, 13, 14) и пайпель-биопсия эндометрия.

По результатам обследования назначалось лечение инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, хронического эндометрита, коррекция микробиоценоза влагалища. При необходимости проводилась консультация терапевта, иммунолога, отоларинголога, стоматолога и других специалистов для выявления и санации хронических очагов инфекции.

Для лечения неспецифического вагинита (НВ) мы использовали общую и местную терапию. Местное лечение заключалось в санации влагалища

(противомикробные вагинальные свечи или таблетки). После окончания антибактериального лечения всем исследуемым проводилась биокоррегирующая терапия для восстановления нормальной pH и микрофлоры влагалища.

В состав комплексного лечения больных с осложненной формой НВ входила антибактериальная терапия, которая применялась путем общего и местного воздействия, так как данная методика дает возможность создать высокие концентрации антибиотиков на необходимый период времени.

Для местного лечения мы применяли комбинированный препарат неомицин+нистатин+тернидазол+преднизолон в виде вагинальных суппозиториев или Неомицин + Нистатин + Полимиксин В в виде вагинальных капсул, а также, у кого была непереносимость данного препарата были использованы комбинированные вагинальные свечи с метронидазолом и миконазолом.

При острой форме заболевания вагинальные свечи назначались один раза в сутки по одному суппозиторию вагинально в течение 7 дней, а при хроническом течении заболевания в течение 14 дней.

Лечение вульвовагинального кандидоза (ВВК) и продолжительность терапии зависела от характера и выраженности процесса. Лечение ВВК проводилось по следующим схемам (применялась одна из нижеперечисленных схем):

- миконазол (вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней);
- тиоконазол 6,5% (мазь 5 г интравагинально однократной аппликацией);
- флуконазол (150 мг однократно, перорально).

Лечение бактериального вагиноза (БВ) пациенткам проводилось при наличии жалоб со стороны мочеполовой системы и клинических проявлений.

Лечение БВ проводилось по следующей схеме (применялась одна из нижеперечисленных схем):

1 этап:

- клиндамицин крем 2% 5,0 г в аппликаторе интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней;

– метронидазол гель 0,75% 5,0 г интравагинально (на ночь) в течение 5 дней;
– метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней перорально.

2 этап: Лактобактерии (*Lactobacillus caseirhamnosus Doderleini* Lcr-35) вагинально по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней.

Результаты диагностики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов на амбулаторном этапе представлены в таблице 19, 20.

Таблица 19 - Результаты лечения воспалительных заболеваний женских половых органов на амбулаторном этапе

	До Лечения	После лечения
Неспецифический аэробный вагинит	41 (51,3%)*	4 (5,0%)
Кандидозный вагинит	13 (16,3%)*	3 (3,8%)
Бактериальный вагиноз	32 (40,0%)*	6 (7,5%)
Нормофлора (Lactobacillus spp.)	3 (3,8%)*	59 (73,8%)
Цервицит	68 (85,0%)*	7 (8,8%)
Хронический эндометрит	62 (77,5%)*	18 (22,5%)

* - $p<0,05$

Из данных таблицы 19 видно, что на амбулаторном этапе до и после проведенного лечения в исследуемой группе между каждой нозологической формой имеется статистически значимая разница: неспецифический аэробный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз, хронический цервицит до лечения встречались в 41 (51,3%), 13 (16,3%), 32 (40,0%) и 68 (85,0%) наблюдений, а после лечения - в 4 (5,0%), 3 (3,8%), 6 (7,5%) и 7 (8,8%), соответственно ($p<0,05$).

На амбулаторном этапе у всех пациенток проводилось экспресс определение pH влагалищных выделений и аминотест. До и после лечения уровень pH составил 5,67±0,43 и 4,2±0,21 соответственно ($p<0,05$).

Положительный аминотест встречался в 49 (61,3%) наблюдений до лечения и в 4 (5,0%) наблюдениях после лечения, ($p<0,05$).

У каждой пациентки брался мазок на цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса. Воспалительный тип мазка до лечения встречается в 76 (95%) наблюдениях, а после лечения в 10 (12,5%), ($p<0,05$), что имеет достоверную разницу.

Женщины были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем (таблица 20).

Таблица 20 - Результаты ПЦР-исследования отделяемого из цервикального канала на инфекции, передающиеся половым путем

	До лечения	После лечения
Chlamydia trachomatis	3 (3,8%)*	--
Ureaplasma spp. 10^n, где n> 4	29 (36,3%)*	4 (5,0%)
Mycoplasma genitalium	7 (8,8%)*	--
Mycoplasma hominis 10^n, где n> 4	9 (11,3%)*	--
Neisseria gonorrhoeae	--	--

*- $p<0,05$

Стоит отметить, что несмотря на сведения некоторых авторов о преобладающей роли *Chlamidia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoea* в этиологии неразвивающейся беременности, по результатам нашего исследования *Chlamidia trachomatis* определялась крайне редко, а *Neisseria gonorrhoea* не выявлялась ни в одном наблюдении. В 2 наблюдениях *Chlamydia trachomatis* была выявлена у половых партнеров исследуемых женщин, у которых она не выявлялась теми же методами**.** *Mycoplasma genitalium* выявлялась несколько чаще – в 7 (8,8%)

наблюдений. Значительно чаще были выявлены такие возбудители, как *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*.

Анализ результатов бактериальной обсемененности цервикального канала шейки матки условно-патогенной флорой показал, что наиболее часто в количестве равном или большем, чем 10^5 КОЕ/мл высевались: *Escherichia coli* – 31 (38,8%), *Staphylococcus spp*. – 17 (21,3%), *Candida spp.* – 13 (16,3%), *Enterobacterium spp.* – 11 (13,8%), *Klebsiella spp.* – 8 (10%), , *Streptococcus spp.*- 5 (6,3%). Нормальная микрофлора с количеством лактобацилл равным или выше 10^5 КОЕ/мл отмечалась лишь у 3 (3,8%) исследуемых пациенток.

Женщинам была проведена кольпоскопия: первично после стационара и повторно (у кого был выявлен цервицит) через 1–2 месяца после окончания терапии (рисунок 12, 13, 14).

Рисунок 12 - Кольпоскопическая картина хронического цервицита (ПЦР методом верифицирована *Mycoplasma genitalium*)

Рисунок 13 - Кольпоскопическая картина хронического цервицита

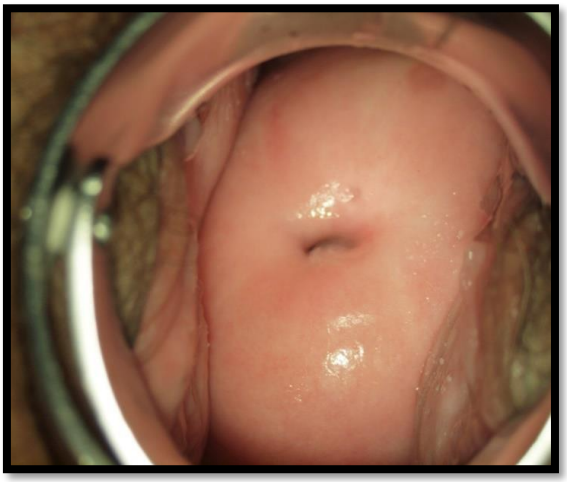

Рисунок 14 - Кольпоскопическая картина здоровой шейки матки

Диагноз цервицита основывался на следующих критериях:

1. При осмотре шейки матки при помощи гинекологического зеркала – выявление гиперемии в области наружного зева цервикального канала, отечность слизистых, патологические выделения из цервикального канала.
2. Кольпоскопия - диффузная гиперемия, наличие сосудистых петель, иногда с очаговым их расположением, отечность слизистой оболочки, особенно вокруг цервикального канала.
3. Верификация возбудителя по данным ПЦР-исследования и/или культурального посева.
4. Воспалительный тип мазка по данным цитологического исследования с экзо- и эндоцервикса.

Основным критерием постановки диагноза ХЭ в нашей работе была клиническая картина и результаты гистологического и ИГХ исследования для определения экспрессии CD138 - маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида (были проведены у 62 женщин) (таблица 21).

Таблица 21 - Результаты ИГХ исследования материала из полости матки до и после первого курса лечения у пациенток с ХЭ.

Показатели CD 138	До лечения	После первого курса терапии
Слабо выраженный / Единичные CD 138	0	12 (19,4%)*
Умеренно выраженный Невысокая экспрессия CD 138	6 (9,7%)	6 (9,7%)
Выраженный Более 5 клеток CD 138	56 (90,3%)*	0
Отсутствие CD 138	0	44 (71,0%)*

*p<0,05

На основе литературных данных, лечение женщин с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом без выявленного возбудителя мы проводили по схемам лечения хламидийной инфекции [32].

При выборе антибиотиков предпочтение отдавали препаратам широкого спектра действия. Принимая во внимание наличие восходящей инфекции антибактериальные средства назначали системно, в течение 14 дней. Выбор препарата зависел от характера микрофлоры. Назначались следующие препараты: тетрациклины (доксициклин 100 мг 2 раза в сутки), фторхинолоны, макролиды (левофлоксацин 500 мг в сутки, джозамицин 500 мг 2 раза в сутки). Наиболее часто препаратами выбора становились макролиды, учитывая их наилучшее соотношение между эффектом от лечения и безопасностью применения. При выявлении анаэробной микрофлоры назначались такие лекарственные средства как метронидазол (500 мг 3 раза в сутки), моксифлоксацин (400 мг в сутки),

клиндамицин (300–450 мг 4 раза в сутки), орнидазол (500 мг 2 раза в сутки). С целью профилактики развития кандидоза и его лечения назначался флуконазол по 150 мг перорально.

Также одновременно применялись антибактериальные и антимикотические препараты локально, что способствовало созданию эффективных концентраций лекарственных средств на необходимый промежуток времени. Свечи с протеолитическим эффектом назначали для профилактики образования спаек в малом тазу (лонгидаза).

После окончания антибактериального лечения всем исследуемым пациенткам проводилась биокоррегирующая терапия для восстановления нормальной pH и микробиоценоза во влагалище – препараты, содержащие лактобактерии.

Из физических факторов использовали лазерное воздействие на цервикальный канал с помощью аппарата АЛП-01-ЛАТОН (рисунок 15).

При действии лазерного излучения на биологические ткани оказывается фотобиологический эффект, формирующийся из широкого спектра фотофизических и фотохимических реакций.

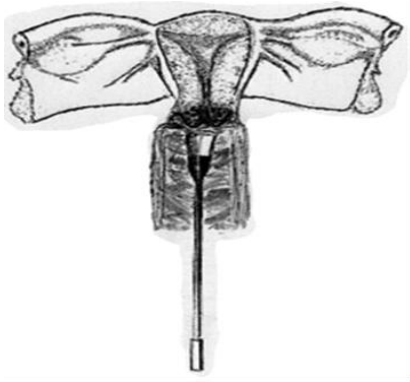

Рисунок 15 - Облучение цервикального канала с использованием прямой ригидной насадки

Рекомендуемый курс лечения составляет 10-12 процедур. Механизм действия инфракрасного (ИК) излучения заключается в выраженном фотофизическом эффекте. При поглощении тканями ИК-излучение полностью преобразуется в тепловую энергию вибрации молекул. Гидродинамический удар –

это исходный импульс общего действия ИК-лазеров, который обусловлен резким тепловым расширением протоплазмы клеток.

При сохранении у женщины клинических проявлений воспалительного процесса, при наличии выявленного до этого возбудителя, проводили повторный курс лечения. Учитывая наличие воспалительных процессов в органах половой системы полового партнера особое внимание уделяли соблюдению мер профилактики реинфекции. Для восстановления морфофункционального потенциала ткани, при ХЭ без выделения возбудителя назначили гормональную терапию комбинированными препаратами эстрогена и гестагена.

Критериями излеченности хронического цервицита являлось отсутствие клинических, микробиологических и кольпоскопических признаков хронического воспаления шейки матки через 1–2 месяца после проведенного лечения.

При обследовании постоянных партнеров (62 пациента) было выявлено, что 41 (66.1%) из них имеет клинические проявления уретрита, баланопостита и хронического простатита (по результатам УЗИ). При этом опять же некоторая (большая) часть из них активно жалоб не предъявляла. Сопоставимость результатов выявления бактериальных ассоциаций составила – 82%.

На амбулаторном этапе исследования результаты клинических, микробиологических, цитологических и кольпоскопических исследований высоко коррелируют между собой и совместный их анализ позволяет с большей вероятностью диагностировать воспалительные и дисбиотические заболевания шейки матки и влагалища.

Завершающем этапом стало назначение всем женщинам прегравидарной подготовки (коррекция дефицитных состояний микронутриентов – витамины и микроэлементы, консультации смежных специалистов - стоматолога, оториноларинголога при необходимости).

После окончания курса лечения в течение 24 месяцев отслеживалась репродуктивная функция исследуемых пациенток.

В ходе исследования было установлено, что беременность наступила у пациенток исследуемой нами группы в 59 (73.8%) наблюдениях. На ранних

сроках беременности у всех женщин было выполнено УЗИ органов малого таза для визуализации сердцебиения эмбриона. В 58 (72,5%) наблюдениях была подтверждена прогрессирующая беременность, в одном – диагностирована неразвивающаяся беременность. При исследовании клинического, биохимического анализа крови, коагулограммы у женщин с прогрессирующей беременностью I триместра никаких отклонений от нормы выявлено не было. На этапе постановки на учет в женскую консультацию исследуемым пациенткам были проведены общеклинические лабораторные исследования, а также оценка микробиоценоза влагалища.

В 7 (12,1%) наблюдениях беременность закончилась преждевременными родами в сроке 34/35 и 35/36 недель, в 51 (87,9%) - срочными родами.

Резюме. Исходя из вышесказанного, на амбулаторном этапе ведения женщин с НБ I триместра основополагающим является комплексная диагностика воспалительных и дисбиотических заболеваний женских половых органов, которая включает в себя клинические, микроскопические, цитологические, бактериологические и ПЦР - методы, кольпоскопию. Установлено, что частота обнаружения цервицита и хронического эндометрита у женщин на амбулаторном этапе ведения с НБ I триместра высоко коррелируют между собой. Таким образом, хронический цервицит был диагностирован у 68 (85,0%) женщин, а хронический эндометрит у 62 (77,5%).

На основании полученных данных анализа течения последующей беременности и родов (см. глава 4) сделан вывод о том, что предложенная комплексная терапия воспалительных заболеваний репродуктивного тракта у женщин с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом после неразвивающейся беременностью I триместра является эффективной и восстанавливает репродуктивную функцию.

ГЛАВА 5.
РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЦЕРВИЦИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ.

Анализ течения беременности и исходов родов проведен у 58 женщин (группа А), которые прошли обследование и лечение на II этапе исследования, с помощью изучения амбулаторных карт женской консультации и выписок из истории родов. При необходимости анализировались истории родов СПб ГБУЗ "Родильный дом №13"и СПб ГБУЗ Родильный дом №9. Для сравнения была выделена группа сравнения - 60 женщин (группа Б), которые находились на учете в женских консультациях № 19 и № 5 г. Санкт-Петербург.

Были разработаны критерии включения в группу сравнения: возраст беременных от 20 до 35 лет; спонтанное наступление беременности; регулярный менструальный цикл; отсутствие значимых соматических заболеваний; отсутствие в анамнезе неразвивающейся беременности, хронического цервицита, дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища, а также хронического эндометрита.

Женщины обеих групп находились в одной возрастной категории, возраст женщин варьировал в пределах 20-35 лет. Средний возраст составил 27±0,3 лет в группе А, в группе сравнения (группа Б) – 25±0,6 лет ($p>0.05$). В группе А определено первородящих женщин - 48 (82,8%), повторнородящих - 10 (17,2%). Группы были сравнимы по паритету.

В ходе исследования нами был проведен анализ развившихся во время беременности осложнений у обеих групп пациенток (таблица 21). Установлено, что у женщин из группы А частота угрожающего выкидыша в первом триместре составила 20 (34,5%), что в четыре раза выше, чем в группе Б - 5 (8,3%) ($p<0,05$). Также обращает на себя внимание то, что частота позднего угрожающего выкидыша у женщин из основной группы выше в сравнении с группой Б (группа

сравнения) – 12 (20,7%) и 6 (10%) соответственно, однако достоверной разницы не выявлено (p>0,05).

Таблица 22 - Осложнения беременности в исследуемых группах женщин

Осложнения беременности	Группа А (n=58)	Группа Б (n=60)
Угрожающий ранний выкидыш	20 (34,5%)	5 (8,3%)*
Угрожающий поздний выкидыш	12 (20,7%)	6 (10%)
Угрожающие преждевременные роды	14 (24,1%)	6 (10%)*
Преэклампсия умеренной степени	6 (10,3%)	5 (8,3%)
Гестационная артериальная гипертензия	12 (20,7%)	11 (18,3%)
Анемия легкой степени	18 (31%)	16 (26,7%)
Многоводие	4 (6,9%)	2 (3,3%)
Маловодие	1 (1,7%)	1 (1,7%)

* - (p<0,05)

Частота угрожающих преждевременных родов у беременных, в анамнезе которых была НБ, достоверно выше – 14 (24,1%), чем в группе сравнения – 6 (10%).

Осложнения второй половины беременности были идентифицированы во всех группах: гестационная артериальная гипертензия; преэклампсия умеренной степени и анемия беременных, а также многоводие и маловодие. В то же время достоверной разницы в показателях обеих групп не выявлено.

В процессе исследования были проанализированы течение и исходы родов у обеих групп пациенток. Учитывался срок беременности, аномалии родовой деятельности, время излития околоплодных вод, вид и частота оперативных вмешательств в родах. Особенности течения и исходы родов представлены в таблице 23.

Количество срочных родов у А и Б групп составило 51 (87,9%) и 55 (91,7%) соответственно (p>0,05). Количество преждевременных родов в основной группе (А) больше, чем в группе сравнения (Б) – 7 (12.1%) и 4 (6,7%), однако

достоверной разницы выявлено не было. В группе А родов в сроке более 42 недель гестации не было, а в группе Б запоздалые роды произошли в 1 (1,7%) наблюдении.

Таблица 23 - Особенности течения и исходов родов у исследуемых групп женщин

	Группа А (n=58)	Группа Б (n=60)
Срочные	51 (87,9%)	55 (91,7%)
Преждевременные	7 (12,1%)	4 (6,7%)
Запоздалые	0 (0%)	1 (1,7%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	14 (24,1%)	10 (16,7%)
Хориоамнионит	3 (5,2%)	1 (1,7%)
Слабость родовой деятельности	3 (5,2%)	2 (3,3%)
Быстрые роды	6 (10,3%)	3 (5%)
Кровотечение в родах и в раннем послеродовом периоде	3 (5,2%)	2 (3,3%)

Частота преждевременного излития околоплодных вод у пациенток группы А составила 14 (24,1%), у женщин группы сравнения 10 (16,7%) и достоверно не отличалась ($p>0,05$). Осложнение родов, такое как хориоамнионит встречался в группе А в 3 (5,2%) наблюдениях, а в группе Б в 1 (1,7%) наблюдении. Из аномалий родовой деятельности слабость родовой деятельности диагностирована в 3 (5,2%) и 2 (3,3%) наблюдениях соответственно, дискоординация родовой деятельности не наблюдалась ни в одной исследуемой нами группе. Быстрые роды произошли у 6 (10,3%) женщин из группы А и у 3 (5%) пациенток из группы сравнения (Б).

Кровотечением в родах и в раннем послеродовом периоде осложнились роды в А и Б группах в 3 (5,2%) и 2 (3,3%) наблюдениях, в связи с чем у всех пациенток было выполнено ручное обследование полости матки. В 3 (5,2%) наблюдениях в группе А – по поводу гипотонического кровотечения. В 1 (1,7%)

наблюдении – в связи с развитием последового кровотечения и в 1 (1,7%) наблюдении в связи с гипотоническим кровотечение в Б группе.

Объем кровопотери в группе А в среднем составил 340,6±18,2 мл и 350,6±20,4 мл в группе Б (p>0,05).

Путем акушерских родоразрешающих операций были родоразрешены 15 (25,9%) пациенток из группы А и 16 (26,7%) из группы Б (p>0,05).

Родоразрешение оперативным путем в обеих группах проведено по экстренным показаниям, таким как: дистресс плода; клинически узкий таз; слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции. В таблице 24 представлена частота и вид родоразрешающих операций у женщин исследуемых групп.

Частота операций кесарева сечения составила в группе А 11 (19%), в группе Б 12 (20%), что не превышает среднестатистических показателей по Санкт-Петербургу за 2021-2022 гг.

Средняя кровопотеря в родах у женщин группы А при операции кесарева сечения - 620±75 мл, в группе Б - 680±65 мл (p>0,05).

Вакуум-экстракция плода/акушерские щипцы применялись при начавшейся гипоксии плода у 4 (6,9%) пациенток из группы А и 4 (6,7%) женщин из группы Б.

Таблица 24 - Частота и вид родоразрешающих операций у женщин исследуемых групп

	Группа А (n=58)	Группа Б (n=60)
Акушерские щипцы	3 (5,2%)	2 (3,3%)
Кесарево сечение	11 (19%)	12 (20%)
Вакуум-экстракция плода	1 (1,7%)	2 (3,3%)

Масса тела новорожденных у матерей групп А и Б в среднем составила 3340±40,2 г и 3480±37,0 г и достоверно не отличалась. Средний рост новорожденных групп А и Б – 50.1±2,6 см и 51,8±1,9 см соответственно (p>0.05).

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минуте составила 7,6±0,5 и 8,3±0,6 балла в группе А и 7,4±0,6 и 8,5±0,7 в группе Б.

У детей из группы А в 5 (8,6%) наблюдениях зарегистрирована внутриутробная инфекция, в группе Б у 3 (5%) новорожденных

Среди осложнений послеродового периода у родильниц исследуемых групп у 2 (3,4%) наблюдалась субинволюция матки, а у женщин из группы сравнения в 2 (3,3%) наблюдениях. У 3 (5,2%) родильниц в группе А и у 2 (3,3%) в группе Б отмечена лихорадка в послеродовом периоде.

Средний показатель проведенных койко-дней после родов в группе А составил 4,5±0,1 дней, в группе Б 4,8±0,1 дней.

Резюме: Апробированный комплекс диагностических и лечебных мероприятий у женщин после неразвивающейся беременности I триместра с хроническим цервицитом и хроническим эндометритом с использованием предлагаемых критериев излеченности является эффективным и у большинства пациенток - 58 (72,5%) восстанавливает репродуктивную функцию.

При наступлении беременности женщины основной исследуемой группы входят в группу риска по невынашиванию и требуют более тщательного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации частота невынашивания беременности имеет тенденцию к росту, а репродуктивные потери у женщины в первом триместре беременности составляют до 20% по отношению к числу зачатий [85; 120; 148]. Во многом это обусловлено отсутствием комплексного подхода к диагностике причин НБ I триместра, в результате в 40–70% наблюдений этиология НБ остается неизвестной, что влечет за собой отсутствие патогенетически обоснованных реабилитационных мероприятий и, как следствие, может приводить к повторному прерыванию беременности [113; 138; 142; 146].

Важную роль в этиологии НБ I триместра отводят инфекционно-воспалительным и дисбиотическим процессам нижнего отдела гениталий, а также хроническому эндометриту [32].

Исходя из вышесказанного, целью нашего исследования явилось восстановление репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологии путем оптимизации диагностических и лечебных технологий.

Нами было проведено собственное исследование, включающее 3 этапа. На I этапе проводилось обследование и лечение 230 пациенток в условиях стационара. Проспективно и ретроспективно, по историям болезни и амбулаторным картам, а также по результатам комплексного исследования абортного материала установлено, что из 230 наблюдений у 98 пациенток НБ I триместра произошла при наличии признаков бактериального инфицирования плодного яйца, эти пациентки составили I – основную группу (БИ), во II группу вошли 92 женщины с вирусным инфицированием плодного яйца (ВИ), III группу составили 40 пациенток (группа сравнения) с нормальной прогрессирующей беременностью, поступивших в стационар для искусственного ее прерывания.

При анализе анамнестических данных было установлено, что потери беременности встречались достоверно чаще в I группе (БИ): НБ однократно- 38 (38,8%), самопроизвольный выкидыш - 21 (21,4%), привычное невынашивание -

25 (25,5%), чем во II группе (ВИ) - 16 (17,4%), 10 (10,9%), 8 (8,7%) и группе сравнения 3 (7,5%), 1 (2,5%) и 0 (0%) соответственно, ($p<0,05$), что может свидетельствовать о наличии нарушений функций репродуктивной системы у женщин из первой группы. Также в I группе пациенток отмечено, что инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, шейки матки и придатков в анамнезе встречаются почти в три раза чаще, чем во II группе и в группе сравнения ($p<0,05$).

Вышеизложенные данные также согласуются с результатами, представленными в работе Румянцевой З.С. и др. (2021), где было проведено обследование 110 беременных с неразвивающейся беременностью и изучены клинико-анамнестические данные женщин. Было установлено, что значимость в возникновении неразвивающейся беременности привносят хронические воспалительные заболевания органов малого таза и наличие в анамнезе искусственных абортов и других потерь беременности.

В нашем исследовании проводилось сравнение клинической картины НБ, в результате чего установлено, что обильные кровянистые выделения из половых путей достоверно чаще диагностировались в группе с БИ , чем с ВИ – 75 (76,%) и 10 (10,9%) соответственно, ($p<0,05$), других достоверно значимых различий в клинических проявлениях выявлено не было.

Сроки неразвивающейся беременности I триместра у женщин в I группе составили 8,8 недель, а в группе с ВИ - 7,9 недель ($p>0,05$).

При анализе полученных результатов лабораторных исследований (клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови) достоверно значимых различий не выявлено. Далее проводилось оперативное лечение - вакуум-аспирация или выскабливание полости матки, с последующим комплексным исследованием абортного материала, включающее гистологическое, микробиологическое и ПЦР-исследования.

По данным гистологического исследования у пациенток с бактериальным инфицированием плодного яйца поверхностный экссудативный децидуит, характерный для этого вида инфекционного процесса, выявлен в 95 (96,9%)

наблюдениях. У женщин с вирусным инфицированием плодного яйца базальный продуктивный децидуит выявлен в 60 (65,2%) наблюдениях, десквамативно-некротический виллузит в 30 (32,6%) наблюдениях, что характерно для вирусного инфицирования плодного яйца. Результаты согласуются с данными Лебеденко Е. Ю. и др. (2021), в исследовании которых были изучены морфологические особенности структуры абортного материала при первой неразвивающейся беременности, доказано наличие инфекционного фактора в генезе репродуктивных потерь и обосновано предложение о необходимости дообследования пациенток с однократной потерей беременности. Сходные результаты были получены в работе Галиулиной Е.В. (2015), где изучались патоморфологические особенности хориона у женщин с потерями беременности ассоциированных с вирусной инфекцией.

Однако, морфологический метод является непрямым методом выявления возбудителя, поэтому помимо гистологического исследования мы использовали прямые микробиологические методы выявления инфекционных агентов, такие как культуральный посев и ПЦР – исследование.

Обсеменённость микрофлорой абортного материала 10^5 КОЕ/мл и выше составила в группе бактериального инфицирования плодного яйца – 90 (91,8%), в группе вирусного инфицирования плодного яйца - 4 (4,3%), в группе сравнения - 2 (5,0%), ($p<0,05$). При этом высеивались следующие микроорганизмы: *Escherichia Coli*- 41 (45,6%); *Staphylococcus epidermidis* – 14 (15,6%); *Enterobacterium spp.* – 11 (12,2%); *Klebsiella spp*. – 7 (7,8%); *Candida spp.* – 5 (5,6%); *Streptococcus spp.* – 5 (5,6%); *Proteus spp.* – 4 (4,4%), *Fusobacterium spp*.- 3 (3,3%). Эти данные коррелирует с результатами гистологического исследования плодного яйца в группе БИ в 87 (91,6%) наблюдениях.

Сравнение полученных результатов об обсемененности микрофлорой абортного материала с другими исследованиями вызывает сложности в связи с малым количеством публикаций по данной теме, а также преобладанием исследований о микробной колонизации полости матки при хроническом эндометрите или обсеменённости плацент при патологическом течении родов и

неблагоприятных исходов для новорожденных. Однако, учитывая, что хронический эндометрит является прямым этиологическим фактором возникновения неразвивающейся беременности, то можно допустить данное сравнение. Таким образом, в исследовании проведенном Cicinelli E. et al. (2018) у большинства женщин с хроническим эндометритом была обнаружена бактериальная инфекция в полости матки. Сходные данные получены в работах Лызиковой Ю. А., (2019) и Смирновой Д. В. (2022), где в результате обследований женщин с невынашиванием беременности установлено, что хронический эндометрит диагностирован в преобладающем большинстве наблюдений, а среди микроорганизмов лидирующее место занимала *Escherichia coli*.

В проведенном нами исследовании вирусная этиология заболевания была подтверждена ПЦР методом исследования абортного материала в 76 (82,6%) наблюдениях во II группе (ВИ), из них у 20 (26,3%) обнаружен ВПГ I типа, у 13 (17,1%) - ВПГ II типа, у 24 (31,6%) - цитомегаловирус, у 19 (25,0%) - РНК-вирусы.

Исходя из вышеприведенных данных, можно сделать вывод о том, что результаты ПЦР-исследования абортного материала коррелируют с результатами гистологического исследования в группе ВИ в 74 (82,2%) наблюдениях.

По данным Колмык В. А. и др. (2017) также определена весомая роль вирусной инфекции в патогенезе хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе.

Нами, в результате проведенного исследования была разработана методика комплексного обследования абортного материала, которая помимо гистологического исследования включала микробиологическое и пцр-исследования. Также установлено, что гистологическое исследование является высокочувствительным методом, результаты которого коррелирует с результатами микробиологических методов в 82,2–91,6% наблюдений и позволяет выявить два патогенетических варианта возникновения НБ I триместра инфекционной этиологии – бактериальный и вирусный.

При поступлении в стационар, исследуемые женщин были обследованы на воспалительные и дисбиотические заболевания нижнего отдела половых органов клиническими методами и путем проведения следующих лабораторных методов диагностики: экспресс определение pH и аминотест, цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса, культуральный посев и ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала. В результате выявлены: хронический цервицит: БИ –72 (73,5%) наблюдения, ВИ –8 (8,7)%; бактериальный вагиноз: БИ –37 (37,8%), ВИ – 13 (14,1%); неспецифический вагинит: БИ - 40 (40,8)%, ВИ – 8 (8,7%); кандидозный вагинит: БИ – 24 (24,5%), ВИ – 12 (13,0%), ($p<0,05$).

В литературе имеется достаточное количество данных об ассоциации воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища с потерей беременности. Так, в исследовании Катковой Н. Ю. и др. (2022) и Синяковой А.А. (2019) показано, что наличие бактериального вагиноза, вагинита и других воспалительных и дисбиотических состояний влагалища встречается достоверно чаще у пациенток с невынашиванием беременности.

В результате проведенного исследования установлено, что количественная обсеменённость микрофлорой цервикального канала 10^5-10^6 и выше КОЕ/мл, где $n>5$ составила: в группе БИ - 80 (81,6%), в группе ВИ - 8 (8,7%), в группе сравнения - 4 (10,0%), ($p<0,05$). При этом патогенами явились следующие м\о: *Escherichia Coli* – 41 (51,2%); *Staphylococcus epidermidis* – 14 (17,5%); *Enterobacterium spp*. – 8 (10,0%); *Klebsiella spp*. – 6 (7,5%); Candida spp. – 5 (6,3%); *Streptococcus spp*. – 2 (2,5%); *Proteus spp*. – 2 (2,5%). *Fusobacterium spp*.- 1 (1,3%).

Результаты культуральных исследований отделяемого из влагалища, цервикального канала и плодного яйца в полости матки коррелируют в группе БИ в 80 (88,9%) наблюдениях, что позволяет предположить восходящий путь инфицирования при бактериальной этиологии НБ I триместра. Однако, также не исключена вероятность контаминации тканей плодного яйца в результате инструментального опорожнения полости матки микрофлорой нижних отделов репродуктивного тракта.

При оценке распространенности инфекций предаваемых половым путем у исследуемых групп пациенток установлено, что *Chlamidia trachomatis* диагностирована в 2 (2,0%) наблюдениях, *Mycoplasma genitalium* в 4 (4,1%) наблюдениях, а *Neisseria gonorrhoeae* не была выявлена ни у одной пациентки. Стоит отметить, что вышеперечисленные патогены выявлены только в I группе с бактериальным инфицированием плодного яйца.

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными, полученными Федоровой Н. Ф. (2020) о распространенности патогенных микроорганизмов у беременных женщин.

Известно, что шейка матки во время гестации выполняет роль барьера, защищающего плодное яйцо от инфекционных патогенов, вырабатывая слизь, которая служит дополнительной преградой, препятствующей проникновению бактериальной флоры из влагалища. Секреторный IgA является одним из главных гуморальных антимикробных механизмов цервикальной слизи и его количество является одним из маркеров локального иммунитета шейки матки. Наличие хронического воспаления в цервикальном канале способствует возникновению воспалительных заболеваний верхнего отдела женских половых органов [18; 19; 79; 158].

На наш взгляд восходящий путь инфицирования плодного яйца реализуется в связи со снижением местного иммунитета слизистой оболочки цервикального канала. В связи с этим, с целью изучения показателей местного иммунитета, нами была проведена оценка структуропостроения цервикальной слизи и содержание в ней секреторного IgA.

В доступной нам литературе имеются немногочисленные данные об изменении структуропостроения цервикальной слизи, как маркера воспалительного процесса слизистой цервикального канала [1; 124].

Согласно полученным данным, было установлено, что у 86 (87,8%) женщин из группы с БИ были отмечены следующие изменения структуропостроения цервикальной слизи: множественные трехлучевые трещины и глыбчатое строение солевой зоны (рисунок 12). Такая картина характерна для хронического

цервицита [124]. В группе сравнения структуропостроение цервикальной слизи в большинстве наблюдений соответствовала таковой здоровых беременных женщин (рисунок 10), фации слизи содержали редкие, симметричные П-образные трещины; мелкие, тонкие трехлучевые трещины в пределах промежуточной зоны, соотношение белковой и центральной зоны - 1:2. Учитывая, что в группе БИ также наиболее часто встречались воспалительные и дисбиотические заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта, в отличии от группы сравнения, можно сделать вывод, что описанное структуропостроение цервикальной слизи в I группе характерно для воспалительного процесса.

Вышеизложенные данные также согласуются с исследованием, проведенным Трубниковой Л. И. и др., (2009) в котором получена сходная картина структуропостроения цервикальной слизи у женщин с цервицитами и вагинитами.

Для оценки местного иммунитета слизистой оболочки цервикального канала определялся уровень секреторного IgA в цервикальной слизи: в группе сравнения показатель составил - 50,7$\pm$5,4 mg/l, а в исследуемой группе, где достоверно чаще встречался хронический цервицит и другие воспалительные и дисбиотические заболевания нижнего отдела женского репродуктивного тракта - 23,6$\pm$7,1 mg/l, что имеет достоверную разницу ($p<0,05$).

Полученные нами результаты определения уровня секреторного IgA в цервикальной слизи согласуются с данными литературы. Так в исследовании Жеребятьевой О.О. и др. (2021) и работе Горикова И.Н. (2021) установлено снижение уровня секреторного IgA при наличии инфекционного процесса в нижних отделах репродуктивного тракта, а в исследовании Зароченцевой Н.В. (2012) установлено, что уровень секреторного IgA достоверно выше в группе женщин без патологии шейки матки.

Таким образом, при хроническом цервиците наблюдается снижение местного иммунитета слизистой оболочки цервикального канала, маркерами которого являются нарушение структуропостроения цервикальной слизи и снижение уровня sIgA, что создает условия для проникновения инфекции в

верхние отделы репродуктивных органов и может являться ключевым звеном патогенеза НБ I триместра бактериальной этиологии.

II этап исследования – амбулаторный проводился в течение 1–3 месяцев после лечения в стационарных условиях, в который было включено 80 женщин с I этапа из группы бактериального инфицирования плодного яйца.

На данном этапе проводилась углубленная диагностика и комплексное лечение воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, коррекция влагалищного биоценоза по стандартным методикам.

Обследование женщин включало лабораторную диагностику, расширенную кольпоскопию, УЗИ органов малого таза и пайпель-биопсию эндометрия с ИГХ исследованием для определения экспрессии маркера плазматических клеток поверхностного гликопротеида CD138.

Лабораторная диагностика включала в себя определение pH и аминотест влагалищных выделений, цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса, микробиологическое и ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала.

На основе результатов вышеописанных методов диагностики, в ходе проведения II этапа исследования установлено, что неспецифический аэробный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз, хронический цервицит до лечения встречались в 41 (51,3%), 13 (16,3%), 32 (40,0%) и 68 (85,0%) наблюдениях, а после лечения - в 4 (5,0%), 3 (3,8%), 6 (7,5%) и 7 (8,8%), соответственно ($p<0,05$).

С учетом выявленной патологии женщинам назначалась терапия, направленная на санацию половых путей, коррекцию влагалищного биоценоза, лечение заболеваний шейки матки.

После излечения хронического цервицита у 62 женщин производилась пайпель - биопсия эндометрия с ИГХ исследованием для определения экспрессии маркера плазматических клеток поверхностного гликопротеида CD138. В 62 (77,5%) наблюдениях у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии по данным пайпель-биопсии был установлен хронический эндометрит.

Терапия хронического эндометрита и хронического цервицита проводилась по общепринятым методикам, включая общую и местную антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, ориентируясь на характер микрофлоры. В соответствии с клиническими рекомендациями [5] назначались следующие препараты: тетрациклины (доксициклин), фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды (джозамицин). При выявлении анаэробной микрофлоры назначались метронидазол, моксифлоксацин, клиндамицин, орнидазол. С целью профилактики развития кандидоза и его лечения назначался флуконазол перорально.

Также одновременно применялись антибактериальные и антимикотические препараты локально, что способствовало созданию эффективных концентраций лекарственных средств на необходимый промежуток времени. Для профилактики спаечного процесса в малом тазу назначались препараты с протеолитическим эффектом (лонгидаза).

Из физических факторов использовали лазерное воздействие на цервикальный канал с помощью аппарата АЛП-01-ЛАТОН, курс составил 10-12 процедур.

После окончания антибактериального лечения всем исследуемым пациенткам проводилась биокоррегирующая терапия для восстановления нормальной pH и микробиоценоза во влагалище – препараты, содержащие лактобактерии.

Также было проведено обследование и лечение постоянных половых партнеров (62 пациента), у 41 (66,1%) из них диагностированы клинические проявления уретрита, баланопостита и хронического простатита (по результатам УЗИ). Сопоставимость результатов выявления бактериальных ассоциаций составила – 82%.

Критериями излеченности хронического цервицита являлось отсутствие клинических, микробиологических и кольпоскопических признаков хронического воспаления шейки матки через 1–2 месяца после проведенного лечения.

В процессе терапии хронического цервицита после первого курса лечения излеченность наступила в 61 (89,7%) наблюдении, хронического эндометрита в 56 (90,3%) наблюдениях соответственно ($p<0,05$).

На завершающем этапе всем женщинам проводилось назначение прегравидарной подготовки (коррекция дефицитных состояний микронутриентов – витамины и микроэлементы, консультации смежных специалистов - стоматолога, оториноларинголога при необходимости).

Исходя из вышесказанного, на амбулаторном этапе ведения женщин с НБ I триместра основополагающим является комплексная диагностика воспалительных и дисбиотических заболеваний генитального тракта, которая включает в себя клинические, микроскопические, цитологические, бактериологические и ПЦР - методы, кольпоскопию. Хронический цервицит выявляется в 85% (68) наблюдениях у женщин с бактериальным инфицированием плодного яйца и в 91% (62) наблюдений сочетается с хроническим эндометритом, что согласуется с предполагаемой концепцией восходящего инфицирования в результате снижения местного иммунитета цервикального канала и роли ХЦ в патогенезе НБ I триместра бактериальной этиологии.

Полученные нами данные согласуются с исследованиями Сандаковой Е. А. и др. (2019) и Алиевой У. Г. (2020).

С целью оценки репродуктивной функции был проведен III этап исследования – анализ течения последующей беременности и исхода родов у женщин, прошедших комплексное лечение на II этапе (58 женщин).

Таким образом у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии в анамнезе прогрессирующая беременность после проведенного комплексного лечения хронического цервицита и хронического эндометрита наступила в 58 (72,5%) наблюдениях. При последующем наблюдении за течением беременности и родов установлено, что у беременных, перенесших НБ бактериальной этиологии беременность в 20 (34,5%) наблюдениях протекала с признаками угрозы прерывания беременности на разных сроках и в 7 (12,1%) наблюдениях заканчивалась преждевременными родами. У 32 (55,2%) пациенток -

отмечено физиологическое течение беременности, что говорит об эффективности предложенного диагностического и лечебного комплекса у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии.

В исследовании проведенным McQueen D.B. et al. (2021) установлено, что женщины, которым была проведена антибактериальная терапия хронического эндометрита с большей частотой имели благоприятный исход беременности. Однако, по результатам работы Синяковой А. А. и др. (2019) не установлено снижения частоты осложнений беременности и родов в группе женщин с привычным невынашиванием, которым проводилось лечение вагинальных инфекций. На наш взгляд, данный факт может быть связан с различием методов диагностики и лечения гинекологической инфекционной патологии, разными способами анализа полученных результатов, неоднородностью представленных групп пациенток. Кроме того, в доступной нам литературе имеются данные об улучшении перинатальных исходов у женщин, которым во время беременности проведено лечение вагинальных инфекций, однако диагностика и лечение хронического эндометрита во время беременности практически невозможны, а в результате реализации механизма восходящего инфицирования плодного яйца беременность может прерваться. Следовательно лечение и диагностика хронических воспалительных заболеваний органов малого таза более актуальна на этапе прегравидарной подготовки.

В результате проведенного исследования нами был разработан клинико-диагностический комплекс для женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии на стационарном и амбулаторном этапах ведения (таблица 25).

Таблица 25 - Клинико-диагностический комплекс для женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии на стационарном и амбулаторном этапах ведения.

Этап	**Диагностика**	**Метод диагностики**
I этап – стационарный	**Клинико-лабораторная диагностика**	1. Микроскопия мазка из влагалища; 2. Посев отделяемого из цервикального канала; 3. ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала; 4. Цитологического исследование с экзо- и эндоцервикса; 5. Изучение стуруктуропостроения цервикальной слизи; 6. Определения содержания sIgA в цервикальной слизи
	Инструментальная диагностика	1. Узи органов малого таза
	Комплексное исследование абортного материала	1. Гистологическое исследование; 2. Культуральный посев абортного материала; 3. ПЦР исследование абортного материала.
II этап - амбулаторный	**Оценка результатов комплексного исследования абортного материала**	
	Лабораторные методы диагностики	1. Аминотест и определение pH влагалищных выделений; 2. Микроскопия мазка из влагалища; 3. Посев отделяемого из цервикального канала; 4. Цитологическое исследование с экзо - и эндоцервикса; 5. ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала;

Продолжение таблицы 25

	Инструментальные методы диагностики	1. УЗИ органов малого таза; 2. Кольпоскопия; 3. Пайпель-биопсия эндометрия.
	Комплексное лечение хронического цервицита, хронического эндометрита, воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища	
	Оценка эффективности лечения	Критерии излеченности
	Прегравидарная подготовка	

Важно отметить, что женщины с НБ бактериальной этиологии в анамнезе при наступлении беременности составляют группу риска по невынашиванию беременности и требуют тщательного наблюдения.

Восстановление репродуктивной функции у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность I триместра инфекционной этиологии, является важнейшей задачей практического здравоохранения. Внедрение в практику врача акушера-гинеколога результатов нашего диссертационного исследования позволит повысить эффективность проводимой реабилитации репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра.

Однако, учитывая распространенность дисбиотических и воспалительных заболеваний женской половой системы у пациенток репродуктивного возраста и ежегодный рост частоты неразвивающейся беременности, необходимо продолжить поиски диагностических маркеров бактериального инфицирования с целью предупреждения потери беременности. Следует отметить, что в проведенном нами исследовании во II и III этапы вошли женщины с

бактериальным инфицированием плодного яйца, а с вирусным инфицированием были исключены из дальнейшего наблюдения в связи с предположением о преимущественно гематогенном пути проникновении вирусов [27; 56]. Данная тема также представляет научный интерес для дальнейшего исследования патогенеза вирусного инфицирования плодного яйца, поиска маркеров его диагностики и решения проблемы потери беременности.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс исследований, проведенный у 98 (100%) пациенток, включающий в себя микробиологические, цитологические исследования шейки матки и влагалища, структуропостроение цервикальной слизи, в сочетании с гистологическими, микробиологическими исследованиями абортного материала, дополненный определением экспрессии поверхностного гликопротеида CD138 плазматических клеток эндометрия (проведено у 62 (77,5%) пациенток) является оптимальным и позволяет достоверно выявить хронический цервицит и хронический эндометрит, что подтверждает инфекционную этиологию неразвивающейся беременности.

2. Хронический цервицит и хронический эндометрит выявляется у 68 (85%) и 62 (77,5%) женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии ($p<0,05$). Хронический эндометрит в 62 (91,2%) наблюдениях сочетается с хроническим цервицитом.

3. Установлено, что критерием снижения местного иммунитета слизистой цервикального канала у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра с хроническим цервицитом является снижение содержания секреторного IgA более чем в 2 раза ($p<0,05$). Глыбчатое строение солевой зоны, трехлучевые трещины в белковой зоне цервикальной слизи свидетельствуют о наличии воспалительного процесса слизистой цервикального канала.

4. Оптимизированный комплекс восстановительного лечения, включающий местную и общую целенаправленную антибактериальную терапию и применение пробиотиков, в сочетании с инфракрасной лазеротерапией позволяет в подавляющем большинстве наблюдений излечить хронический цервицит и хронический эндометрит в 61 (89,7%) и 44 (71%) наблюдениях соответственно.

5. После предложенной терапии хронического цервицита и хронического эндометрита у женщин с неразвивающейся беременностью I

триместра бактериальной этиологии в анамнезе, в течение 2 лет прогрессирующая беременность наступила в 58 (72,5%) наблюдениях. В процессе наблюдения за течением беременности у 20 (34,5%) женщин был выявлен угрожающий ранний выкидыш, у 12 (20,7%) угрожающий поздний выкидыш, у 14 (24,1%) - угрожающие преждевременные роды ($p<0,05$). У 7 (12,1%) женщин беременность закончилась преждевременными родами на сроках 34/35 и 35/36 недель, 51 (87,9%) - срочными родами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимальной диагностики хронического цервицита и хронического эндометрита на стационарном и амбулаторном этапах у женщин с неразвивающейся беременностью I триместра бактериальной этиологии показаны цитологическое, микроскопическое, бактериологическое исследования, ПЦР диагностика, кольпоскопия, изучение структуропостроения цервикальной слизи, пайпель-биопсия эндометрия с ИГХ исследованием для определения экспрессии маркера плазматических клеток поверхностного гликопротеида CD138.

2. Критерием излеченности хронического цервицита является отсутствие клинических, кольпоскопических и микробиологических признаков воспаления шейки матки через 1 и 2 месяца после окончания курса лечения. Критерием излеченности хронического эндометрита является снижение экспрессии маркера CD138 плазматических клеток эндометрия.

3. Микробиологическое и гистологическое исследование абортного материала позволяют выявить бактериальную и вирусную этиологию неразвивающейся беременности I триместра, что необходимо для целенаправленной терапии в плане прегравидарной подготовки и реабилитации репродуктивной функции. Гистологическое исследование является высокочувствительным методом и его результаты коррелирует с результатами микробиологических методов исследования в 82,2–91,6% наблюдений.

4. На последующем амбулаторном этапе ведения пациенток после неразвивающейся беременности I триместра бактериальной этиологии для излечения хронического цервицита и хронического эндометрита показана комплексная терапия, включающая общую и местную антибактериальную терапию, восстановление микробиоценоза влагалища, в сочетании с местным воздействием инфракрасного излучения. Также рекомендовано обследование постоянных половых партеров для выявления воспалительных процессов урогенитального тракта.

5. Женщины с неразвивающейся беременностью в анамнезе при последующей беременности составляют группу риска по угрозе невынашивания беременности, в связи с этим требуют повышенного внимания при наблюдении в женской консультации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС - антифосфолипидный синдром

БВ - бактериальный вагиноз

БИ - бактериальное инфицирование

ВВК- вульвовагинальный кандидоз

ВИ - вирусное инфицирование

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВПБ - вероятные признаки беременности

ВПГ - вирус простого герпеса

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ИППП - инфекции, передаваемыми половым путем

КТР -копчико-теменной размер

НБ - неразвивающаяся беременность

НВ - неспецифический вагинит

ПЦР - полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ХЦ - хронический цервицит

ХЭ - хронический эндометрит

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агарков, Н. М. Совершенствование диагностики острого эндометрита на основе моделирования и кластерного анализа параметров местного иммунитета / Н. М. Агарков О.В. Головченко О.И. Охотников и др. / /Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 4. – С. 239-242.
2. Агафонова, А. В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / А. В. Агафонова, В. В. Васильев, В. Рогозина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. – №. 1. – С. 8-14.
3. Аглиуллина, С. Т. Факторы риска трубной беременности у женщин, проживающих в промышленной части города Казани / С. Т. Аглиуллина Л. М. Тухватуллина, Т. Е. Курманбаев и др. // Медицинский альманах. – 2019. – №. 3-4 (60). – С. 99-102.
4. Агнаева, А.О. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях / А.О. Агнаева, О.Н. Беспалова, Д.И. Соколов и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 143–156.
5. Адамян, Л.В. Воспалительные болезни женских половых органов: клинические рекомендации. / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук и др. // М.; 2021. 46 с.
6. Адамян, Л.В. Письмо от 7 июня 2016г. N 15-4/10/2-3482. / Л. В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е.Белокриницкая и др. // Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Москва. 2016. – 29 с.
7. Акулич, Н.С. Морфологические критерии невынашивания беременности ранних сроков / Н.С. Акулич, У.Ф. Рунец, О.А. Юдина и др. // Медицинский журнал. – 2017. – № 3(61). – С. 49–52.
8. Алиева, У.Г. Особенности микробиологических показателей при хронических воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов /Пермский медицинский журнал том XXXVII №1 2020 – С. 41-47

9. Аллахяров, Д. З. Роль инфекционного фактора в невынашивание беременности / Д. З. Аллахяров, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – №. 12. – С. 85-91.
10. Амирханян, А. С. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения / А. С. Амирханян, В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 4. – С. 22-27.
11. Андреева, Е. Н. Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса / Е.Н. Андреева, Е. В. Шереметьева //Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №. 6. – С. 6-10.
12. Андреева, М. В. Современный взгляд на проблему неразвивающейся беременности / М. В. Андреева, Е.П. Шевцова, К.О. Заболотнева и др. // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12. – №. 3. – С. 6-11.
13. Арутюнян, Н.А. Оценка эффективности иммуногистохимических методов в диагностике состояния эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия / Н.А. Арутюнян, В.М. Зуев, А.И. Ищенко // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 103 – 108
14. Аршакян, А. К. Оптимизация ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом на этапе прегравиларной подготовки / А. К. Аршакян, Н. В. Зароченцева, Ю. П. Титченко // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2017. – Т. 17. – №. 5.
15. Атанесян, Э.Г. Роль вирусной инфекции у женщин с хроническим воспалительным процессом в эндометрии / Э.Г. Атанесян, Г.А. Пенжоян, М.Д. Андреева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. – №2. – С. 104-106
16. Баранов, И.И. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. / И.И. Баранов И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. - №6. – С. 65-70

17. Баринов, С.В. Особенности течения беременности и исходы родов у женщин высокого инфекционного риска / С.В. Баринов, Ю.И. Тирская, Т.В. Кадцына и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2020. - №3(82). - С. 21-29
18. Бебнева, Т. М. Цервициты-нерешенная проблема гинекологии / Т. М. Бебнева, М. Р. Оразов, И. Н. Костин // Доктор. Ру. – 2018. – №. 6 (150). – С. 34-39.
19. Бебнева, Т.Н., Воспалительные заболевания органов малого таза / Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамиров // Гинекология. – 2019. - №21 (5). – С. 39–44.
20. 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. - С. 186–193
21. Брагина, Т. В. Воспалительные заболевания органов малого таза как одна из причин женского бесплодия / Т. В. Брагина, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – №. 12. – С. 77-84.
22. Бурова, Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (Обзор) / Н.А. Бурова // Медицинский альманах. - 2016 - №5. – С. 76–79.
23. Волков, А.Н. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. / А.Н. Волков, Л.В. Начева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. - №5(1) – С. 34-38.
24. Волков, А.Н. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности / А.Н. Волков, О.И. Рытенкова, Т.А. Бабарыкина и др. //Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – №. 9. – С. 553-556.
25. Волков, В.Г. Структура невынашивания беременности ранних сроков / В.Г. Волков, Л.В. Пичугина // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4. – № S2. – С. 37.
26. Галиулина, Е.В. Патоморфологическое исследование ворсин хориона при герпесной инфекции в генезе ранних репродуктивных потерь / Е.В.

Галиулина // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2015. – Т. 15. – № 7. – С. 41–43.

27. Глуховец, Б.И. Неразвивающаяся беременность I триместра: пособие для врачей / Б.И. Глуховец, Е.И. Новиков, Н.В. Глуховец. - СПб: Издательство Н-Л, 2014. - 53 с.
28. Гориков, И. Н. Состояние иммунной системы у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности / И. Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №. 78. – С. 110-115.
29. Григорьева, Н. В. Клинико-гематологические особенности применения гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / Н. В. Григорьева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – №. 2. – С. 38-47.
30. Давыдова, А. А. Краткий обзор иммуногистохимических маркеров в современной диагностике хронического эндометрита / А. А. Давыдова, А. Н. Сулима, Г. В. Загорулько // Научно-методический электронный журнал «Концепт». — 2017. — Т. 42. — С. 137-140.
31. Демченко, Н. С. Морфологические и цитогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Н. С. Демченко, Т. Б. Третьякова // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 76–82.
32. Доброхотова, Ю. Э. Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, С. А. Залесская //ConsiliumMedicum. – 2018. – Т. 20. – №. 6. – С. 31-36.
33. 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. – С. 5-10.
34. Долгушина, В. Ф. Цервиковагинальные инфекции у женщин со спонтанными сверхранними преждевременными родами / В. Ф. Долгушина, М.В. Асташкина, Ю.А. Семенов и др. //Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – №. 2 (44). – С. 41-45.

35. Досова, С.Ю. психоэмоциональное состояние и личностные характеристики женщин с привычным невынашиванием беременности / С.Ю.Досова, Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова и др // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2018. – Т. 13. – №. 2. – С. 107-109.
36. Ефремова, Н. В. Роль инфекционного агента в генезе невынашивания беременности / Н.В. Ефремова, З.С. Румянцева, Н.А. Резниченко // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – №. 2. – С. 4-7.
37. Жеребятьева, О. О. Мукозальный иммунитет и микрофлора репродуктивного тракта гинекологических больных до и после иммуномодулирующей терапии / О. О. Жеребятьева, Г. О. Махалова, С. Б. Киргизова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – №. 3. – С. 177-180.
38. Зароченцева, Н. В. Клинико-морфологические критерии развития воспалительных заболеваний шейки матки / Н. В. Зароченцева, И.В. Баринова, Л. К. Джиджихия // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2023. - №.1. – С. 14-22.
39. Зароченцева, Н. В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией / Н. В. Зароченцева, О. Ф. Серова, З. В. Торшина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – №. 4. – С. 8-12.
40. Зароченцева, Н. В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – №. 5. – С. 21-27.
41. Захарова, Е. А. Соотношение клинических и социальных детерминант неразвивающейся беременности / Е. А. Захарова, М. С. Селихова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. 58-60.

42. Зиганшин, А. М. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / А. М. Зиганшин, В. А. Мудров // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – №. 3. – С. 30-34.
43. Иванов И. А. Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции / И. А. Иванов // Медицинский совет. – 2021. – №. 3. – С. 85-93.
44. Ипатова, М. В. Современная физиотерапия в профилактике и лечении осложнений после искусственного прерывания беременности в I триместре / М. В. Ипатова, Т. Б. Маланова, Ю. В. Кубицкая // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – №. 2. – С. 81-84.
45. Каграманова, Ж.А. Влияние факторов риска на патогенез анэмбрионии в раннем сроке беременности. / Ж.А. Каграманова, П.Е. Ланщакова, В.В Малиновская и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62, №4. – С. 113-126
46. Каграманова, Ж.А. Факторы риска неразвивающейся беременности на ранних сроках / Ж.А.Каграманова, П.Е. Ланщакова // Новый армянский медицинский журнал. – 2016. — Т.10, №4. – С. 5–12.
47. Калиматова, Д. М. Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19 / Д.М.Калиматова, Ю.Э. Доброхотова // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – №. 2. – С. 6-11.
48. Каприн, А.Д. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения / А. Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков и др. //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – №. 1. – С. 103-109.
49. Каптильный, В. А. Методика проведения обзорной и расширенной кольпоскопии / В. А. Каптильный, А. В. Белова //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2018. – Т. 5. – №. 2. – С. 106-112.
50. Карапетян, Т. Э. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным

вагинозом / Т.Э. Карапетян, Н.А. Ломова, М. И. Кесова // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 71-74.

51. Карп, Г. Дж. А. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение. /под ред. Г. Дж. А. Карпа; пер. с англ.; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 592 с.
52. Каткова, Н. Ю. Состояние влагалищного биоценоза и локального иммунного статуса у пациенток с неразвивающейся беременностью при различных вариантах невынашивания / Н. Ю. Каткова, И. М. Безрукова, О. И. Бодрикова и др. // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – №. 4. – С. 24-29.
53. Кира, Е.Ф. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения / Е.Ф. Кира, Л.И. Расторгуева, Ю.В. Халтурина и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №. 4. – С. 201-209.
54. Кира, Е.Ф. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, Ю.В. Халтурина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2020. - Т. 69. - №3. - С. 39-45.
55. Колмык, В. А. Роль вирусной инфекции как этиологического фактора хронического эндометрита / В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – №. S.
56. Колобов, А.В. вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации / А.В. Колобов, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – №. 4. – С. 24-29.
57. Конычев, Д. В. Патология плаценты при самопроизвольном выкидыше до 10 недель беременности / Д. В. Конычев, Х. З. Турсунов //Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2013. – №. 3. – С. 279-280.
58. Кохно, Н. И. Прегравидарные прогностические критерии децидуита / Н.И. Кохно., Т. Е. Самойлова, Ш.А.Докудаева // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 58-65.
59. Кузьмин, В. Н. Новые подходы в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В. Н. Кузьмин //Акушерство и

гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2022. – Т. 10. – №. 3 (37). – С. 92-95.

60. Куклина, Л. В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, Г. В. Кривчик // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – №. 2 (81). – С. 20-25.
61. Курносенко, И. В. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, Е.А.Сандакова //Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17. – №. 1. – С. 46-56.
62. 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. – С. 66–71.
63. Лебеденко, Е. Ю. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности / Е. Ю. Лебеденко, А. П. Милованов, Н. В. Саблина и др. //Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 62-67.
64. Летяева, О. И. Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста / О. И. Летяева, О. Р. Зиганшин // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4. – №. 1. – С. 59-64.
65. Литвина, Д. А. Репродуктивные потери в контексте институциального взаимодействия: практики, пространства и траектории заботы / Д. А. Литвина // Журнал исследований социальной политики. – 2022. – Т. 20. – №. 2. – С. 215-228.
66. Лобанова, Е. Н. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности / Е. Н. Лобанова, К. В. Комзин, М. И. Соловьева и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 13-19.

67. Логутова, Л. С. Клиническая оценка эффективности и безопасности местного лечения бактериального вагиноза у беременных женщин / Л. С. Логутова, С. В. Новикова, Е. Б. Цивцивадзе и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – №. 10. – С. 91-96.

68. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина невынашивания беременности / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №. 3 (61). – С. 29-32.

69. Маринкин, И. О. Клинико-патоморфологическое исследование плацентарной недостаточности при латентной микст-инфекции / И. О. Маринкин, С. В. Айдагулова, Т. М. Жорник и др. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – №. 4. – С. 7.

70. Махмудов, А. А. Воспалительные заболевания микоплазменной и хламидийной этиологии в репродуктивном возрасте / А. А. Махмудов, Н. А. Андреева // Евразийский Союз Ученых. – 2021. – №. 3-2 (84). – С. 49-53.

71. Мелкозерова, О. А. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова, А. В. Есарева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 29–36.

72. Милованов, А. П. Цитотрофобластическая инвазия - важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности / А. П. Милованов // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 5 – 10.

73. 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. – С. 621-641.

74. Миронов, А. В. Диагностика патологии хориона в первом триместре беременности / А. В. Миронов, О. В. Галачиев, А. В. Филиппов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 71-78.

75. Мотовилова, Т. М. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита / Т.М. Мотовилова, Х.М. Клементе, Н.Н. Никишов и др. //Медицинский альманах. – 2017. – №. 6 (51). – С. 91-94.
76. Назарова, Н. М. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы) / Н. М. Назарова, М. Е. Некрасова, Э. Р. Довлетханова и др. //Медицинский совет. – 2020. – №. 3. – С. 17-23.
77. Новиков, Е.И. Инфекционновоспалительные заболевания влагалища и шейки матки" 2-е издание исправленное и дополненное. Пособие для врачей. / Е.И. Новиков, А.И. Федорова, Н.Н. Рухляда и др. - СПб, 2016.– 39с.
78. Новиков, Е.И. Неотложная гинекология / Е.И. Новиков, Л.В. Василенко. - СПб, 2017. - 152 с
79. Одыванова, А. А. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита / А. А. Одыванова, Е. А. Межевитинова, В. Н. Прилепская и др. // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 14. – С. 178-184.
80. Озолиня, Л. А. Роль современных методов физиотерапии в профилактике и лечении гинекологических заболеваний (обзор литературы) / Л. А. Озолиня, Т. Н. Савченко, М. А. Анисимова // Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2019. – Т. 6. – №. 3. – С. 121-127.
81. Олина, А. А. Гипотиреоз и неразвивающаяся беременность / А. А. Олина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – №. 3. – С. 49-54.
82. Олина, А. А. Особенности кариотипа пациенток с невынашиванием беременности / А. А. Олина, Г. К. Садыкова, Е. В. Ширинкина // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38. – №. 6. – С. 43-51.
83. Оразов, М. Р. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьеваи и др. //Гинекология. – 2021. – Т. 23. – №. 1. – С. 92-96.
84. Ордиянц, И. М. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии / И. М. Ордиянц, О. К. Молчанова, И. А. Алеев //Акушерство

и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9. – №. Приложение 3 (33). – С. 56-59.

85. Ордиянц, И. М. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии / И. М. Ордиянц, Е. А. Коган // Информационный бюллетень под ред. ВЕ Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2019. – 24 с.
86. Ордиянц, И.М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему / И.М. Ордиянц, С.С.Барабашева// Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №. 3 (21). – С. 92-96.
87. Осипова, Н. А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности //Гинекология. – 2014. – Т. 16. – №. 3. – С. 14-17.
88. Перетятко, Л. П. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита / Л.П. Перетятко, Н.В. Фатеева, Р.А. Кузнецов и др. //Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2017. – Т. 25. – №. 4. – С. 612-620.
89. Перетятко, Л. П. Патоморфология гравидарного эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности ранних сроков на фоне хронического эндометрита и присутствия низкофункциональных аллелей в генах фолатного цикла / Л. П. Перетятко, И.Н. Фетисова, Н.В. Фатеева и др. // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2021. – Т. 29. – №. 2. – С. 287-292.
90. Перетятко, Л.П. Сравнительная морфология ворсинчатого хориона 5-12 недель беременности при хроническом эндометрите, осложненном привычным невынашиванием, и артифициальных абортах / Л.П. Перетятко, Н.В. Фатеева, Р.А. Кузнецов и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 2–2. – С. 98–103.

91. Пестрикова, Т. Ю. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, А. В. Котельникова // Доктор. Ру. – 2018. – №. 6 (150). – С. 30-33.
92. Пестрикова, Т. Ю. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах / Т. Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.С. Шматкова и др //Доктор. Ру. – 2020. – Т. 19. – №. 6. – С. 57-62.
93. Пестрикова, Т. Ю. Реабилитационная терапия как составляющая комплексного подхода к лечению хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Т.Ю.Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №. 5. – С. 37-41.
94. Петров, Ю. А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита / Ю. А. Петров // Кубанск. науч. мед. вестн. — 2016. — № 3. — С. 113–118.
95. Прилепская, В. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В.Н. Прилепская, Е.Ф. Кира, И.А. Аполихина и др. // М.: РОАГ; 2019. 56 с.
96. Прилепская, В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных / В. Н. Прилепская, С. В. Сехин // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2015. – Т. 15. – №. 4.
97. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. - изд. 3-е, испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 169 с.
98. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит: современные аспекты / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №. 5. – С. 69-74.
99. Радзинский, В.Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – изд. 3-е, испр. и доп. – Москва: Statuspraesens, 2018. – 786 с.

100. Романова, О. А. Клинико-морфологический анализ трисомий и полиплоидий, как наиболее распространенных хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности / О. А. Романова, В. А. Печеникова // Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 244-257.

101. Романова, О.А. Анализ клинико-морфологических особенностей неразвивающейся беременности, связанной с хромосомными аномалиями хориона / О. А. Романова, В. А. Печеникова, Т. С. Карташова и др. //Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – №. 2. – С. 13-17.

102. Румянцева, З. С. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике повторных репродуктивных потерь / З. С. Румянцева, Э. Ю. Люманова, Н. И. Волоцкая и др. // Вятский медицинский вестник. – 2021. – №. 1 (69). – С. 64-69.

103. Рыкова, О. В. Недостаточность лютеиновой фазы : лабораторные аспекты диагностики / О. В. Рыкова // Репродуктивная медицина. – 2016. – Т. 27, № 1. – С. 75 – 79.

104. Рябова, М. Г. Индивидуально-психологические особенности женщин с различными типами нарушения репродуктивной функции / М. Г. Рябова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2013. – № 9(125). – С. 190 – 198.

105. Савельева, Г.М., Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология 4-е издание переаботанное и дополненное / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2019. - 1200 с.

106. Савельева, И. В. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита / И. В. Савельева, И.Б. Полянская, Е.Г. Галянская и др. // Медицинский совет. – 2018. – №. 13. – С. 104-108.

107. 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. – С. 87–92.

108. Сандакова, Е. А. Особенности прегравидарной подготовки супружеских пар с отягощенным репродуктивным анамнезом с учетом результатов углубленного исследования микробиоценоза половых органов / Е. А. Сандакова, Н.В. Савельева, Ю.В. Ракитина и др. // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36. – №. 2. – С. 14-20.

109. Селихова, М.С. Новые возможности в лечении вагинальных инфекций / М. С. Селихова, А.А. Смольянинов //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – №. 1 (23). – С. 75-78.

110. Селихова, М.С. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / М.С. Селихова, С.В. Вдовин, О.В. Ильина и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – №. 1 (65). – С. 74-77.

111. Серебрянникова, К.Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / К.Г. Серебрянникова, Н.А. Арутюнян, А.И. Алехин // Акушерство и гинекология. – 2018. - №6. - С. 53 - 59.

112. Серов, В.Н. Медикаментозное прерывание беременности /В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская и др. //Министерства здравоохранения Российской Федерации по акушерству и гинекологии. – 2015 – 35с.

113. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА-Пресс, 2018. – 536 с.

114. 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. – Т. 19. – №. 2. – С. 97-105.

115. Синякова, А. А. Оценка эффективности лечения вагинальных инфекций у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе / А. А.

Синякова, Е. В. Шипицына, О. В. Будиловская и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – №. 5. – С. 63-74.

116. Скворцова, М. Ю. Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения / М. Ю. Скворцова, С. Г. Прилуцкая // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – С. 59-65.

117. Смирнова, Д. В. Роль хронического эндометрита в патогенезе нарушения репродуктивной функции / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулидаи др. //Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27. – №. 2. – С. 42-49.

118. Тапильская, Н.И. Опыт лечения хронического эндометрита / Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, К.В. Шалепо, и др. //Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №. 4. – С. 68-70.

119. Тетруашвили, Н. К. Привычный выкидыш / Н. К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 70 – 87.

120. Ткаченко Л. В. и др. Прегравидарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности / Л.В. Ткаченко, Т.И. Костенко, Т.В. Складановская и др. // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №. 4. – С. 45-47.

121. Ткаченко, Л. В. Особенности комплексной прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности инфекционного генеза / Л.В. Ткаченко, Н.А. Линченко, М.В. Андреева и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19. – №. 1 (81). – С. 129-132.

122. Толибова, Г. Х. Сравнительная оценка влияния гестагенных препаратов на гравидарную трансформацию эндометрия при неразвивающейся беременности I триместра / Г. Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.

А. Петросян и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – №. 3. – С. 40-46.

123. Траль, Т. Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра / Т. Г. Траль, Г. Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63. – №. 4. – С. 60-68.

124. Трубникова, Л. И. Морфологические маркёры цервикальной слизи у женщин с патологией шейки матки / Л. И. Трубникова, Н.В. Вознесенская, И.В. Кожемятова и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – №. 5. – С. 135-145.

125. Фатеева, Н. В. Морфофункциональные критерии несостоятельности эндометрия при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита / Н. В. Фатеева, Л. П. Перетятко //Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – №. S. – С. 564-565.

126. Федорова, Е. П. Этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности: современные концепции / Е. П. Федорова, С. В. Новикова, Е. Б. Цивцивадзе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – №. 2. – С. 53-58.

127. Федорова, Н. Ф. Частота инфекций, передающихся половым путем у беременных / Н. Ф. Федорова, Ф. А. Захарова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2020. – №. 2 (19). – С. 42-46.

128. Феофилова, М. А. Возможности кристаллографических методов в исследовании патологии человека (обзор литературы) / М. А. Феофилова, Е. И. Томарева, Д. В. Евдокимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24. – №. 4. – С. 198-208.

129. Хоперская, О.В. Участие 25 (он) d, мелатонина и тучных клеток в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности при синдроме поликистозных яичников / О.В. Хоперская, В.В.Енькова, Е.В.

Енькова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27. – №. 1. – С. 26-30.

130. Чернуха, Г. Е. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды / Г. Е. Чернуха, А. В. Асатурова, И. А. Иванов и др. // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 8. - С. 129-134.

131. Шахабова, Х. Р. Воспаление матки и репродуктивные нарушения у женщин / Х. Р. Шахабова, Н.В. Палиева, Ю.А. Петров и др. // Главный врач Юга России. – 2022. – №. 2 (83). – С. 17-22.

132. Шеломянцева, М. В. Проблемы репродуктивного здоровья населения. Обзор генетических механизмов / М.В.Шеломянцева // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – №. 2 (56) Special Issue. – С. 295-296.

133. Шилов, А.В. Патоморфологическая и иммуноморфологическая характеристика хронического эндометрита / А.В. Шилов, М.В. Мнихович, В.В. Лучинин и др. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. –2018. – № 4. – С. 65–70.

134. Шмидт, А. А. Клинические протоколы (гинекология) 2-е изд., доп. / А. А. Шмидт, А. А. Безменко, Д. И. Гайворонских и др. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. — 158 с

135. Щукина, Н. А. Роль иммунокорригирующей терапии в комплексной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / Н. А. Щукина, А. А. Виницкий // Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №. 1. – С. 55-58.

136. Эседова, А. Э. Значение маркеров дисфункции эндометрия в патогенезе хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / А. Э. Эседова, М. А. Идрисова, А. М. Гаджиева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 82-89.

137. Юпатов, Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция Covid-19 в практике акушера-гинеколога: обзор современных данных и рекомендаций / Е.Ю. Юпатов, Л.И. Мальцева, Р.С. Замалеева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – №. 2. – С. 148-158.

138. Яроцкий, Н.Е. Этиологические аспекты развития неразвивающейся беременности / Н.Е. Яроцкий, Н.М. Воронкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 1(43). – С. 67–74

139. Alecsandru, D. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss / D. Alecsandru, A. M. Klimczak, J. A. Garcia Velasco et al. // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 561–566.

140. Alhabardi, S. M. The composition and stability of the vaginal microbiome of healthy women / S. M. Alhabardi, S. Edris, A. Bahieldin et al. // Journal of the Pakistan Medical Association. – 2021. – V. 71. – №. 8. – P. 2045-2051.

141. Ali, S. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss / S. Ali, S. Majid, M. N. Ali et al. // Int. Immunopharmacol. – 2021. – Vol. 90. – P. 107118.

142. 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(3). – P. 216–220.

143. Al-Memar, M. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case–control study / M. Al-Memar, S. Bobdiwala, H. Fourie at al. //BJOG: An International Journal of Obstetrics &Gynaecology. – 2020. – V. 127. – №. 2. – P. 264-274.

144. Amrane, S. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss / S. Amrane, R. Mc Connell // Semin Perinatol. – 2019. – Vol. 43(2). – P. 80–83.

145. Baker, J. M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? / J. M. Baker, D. M. Chase, M. M. Herbst-Kralovetz // Frontiers in Immunology. – 2018, Mar 2. – № 9. – P. 208.

146. Bashiri, A. Recurrent Pregnancy Loss. 1st ed. / A. Bashiri, A. Harlev, A. Agarwal – Cham: Springer International Publishing, 2016. – 220 p.

147. Bazhenov, D. O. Characteristics of Natural Killer Cell Interaction with Trophoblast Cells During Pregnancy / D. O. Bazhenov, E.V. Khokhlova, L. P. Viazmina et al. // Current Molecular Medicine. – 2019. – Vol. 19, № 10.

148. Bhandari, H.M. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage / H.M. Bhandari, B.K. Tan, S. Quenby // BJOG: An International Journal of Obstetrics &Gynaecology. – 2016. – V. 123. – №. 2. – P. 217-222.

149. Bhattacharya, S. Modifiable risk factors for miscarriage identified / S. Bhattacharya // Evid Based Nurs. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 72.

150. Blue, N.R. Genetic abnormalities and pregnancy loss / N.R. Blue, J.M. Page, R.M. Silver / Semin Perinatol. – 2019. – Vol. 43(2). – P. 66–73.

151. Brandão, P. The Impact of Female Genital Microbiota on Fertility and Assisted Reproductive Treatments / P. Brandão, M. Gonçalves-Henriques // J Family Reprod Health. – 2020. – № 14(3). – P. 131–149.

152. Buzzaccarini, G. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani et al. // J Assist Reprod Genet. – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2897-2911.

153. 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(4). – P. 212–223.

154. Chen, Y. Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study / Y. Q. Chen, R. L. Fang, Y. N. Luo et al. // BMC Women's Health. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 60.

155. Cicinelli, E. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano et al. // Am J Reprod Immunol. – 2018. – Vol. 79(1).

156. Coccia, M. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history / M. Coccia, F. Rizzello// Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – V. 295. – №. 1. – P. 261-262.

157. Curry, A. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention / A. Curry, T. Williams, M. L. Penny // American family physician. – 2019. – V. 100. – №. 6. – P. 357-364.

158. De Tomasi, J. B. Immunity in the cervix: interphase between immune and cervical epithelial cells / J.B. De Tomasi, M.M. Opata, C.N. Mowa//Journal of immunology research. – 2019. – V. 2019.

159. de Ziegler, D. Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility / D. de Ziegler, R. F. Frydman // Fertil Steril. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 531–532.

160. Devall, A. J. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage / A. J. Devall, A. Coomarasamy // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2020. – Vol. 69. – P. 30–39.

161. Dimitriadis, E. Recurrent pregnancy loss / E. Dimitriadis, E. Menkhorst, S. Saito et al. // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 98.

162. D'Ippolito, S. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss / S. D'Ippolito, C. Ticconi, C. Tersigni et al. // American Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – Vol. 83, № 1. – e13200.

163. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / ESHRE Guideline Group on RPL, A. R. Bender, O. B. Christiansen et al. // Hum Reprod Open. – 2018. – Vol. 2018, Issue 2. – hoy004.

164. Gao, L. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study / L. Gao, J. Qu, A. Y. Wang // J. Reprod. Infant. Psychol. – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 497–508.

165. Ghaebi, M. T cell Subsets in Peripheral Blood of Women with Recurrent Implantation Failure / M. Ghaebi, S. Abdolmohammadi-Vahid, M. Ahmadi et al. // J Reprod Immunol. – 2019. – Vol. 131. – P. 21–29.

166. Greenbaum, S. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease / S. Greenbaum, G. Greenbaum, J. Moran-Gilad et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – V. 220. – №. 4. – P. 324-335.

167. Gyu-Dae, A. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome / A. GyuDae, Lim Hyeon-Ho, Han Jin-Yeong // Clinical and experimental thrombosis and hemostasis. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 2 – 7. 59.

168. Hayden, N. Z. Modern management of recurrent miscarriage / N. Z. Hayden // Obstetrics and Gynecology. – 2019. – № 59. – P. 36 – 44.

169. Iupatov, E. I. Local hemostasis disorders underlying endometric pathology / E. I. Iupatov, I. G. Mustafin, Kurmanbaev T. E., et al. // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2021. – T. 15. – №. 4. – P. 430-440.

170. Kasak, L. Genetics and Genomics of Recurrent Pregnancy Loss / L. Kasak, K. Rull, M. Laan // Human Reproductive and Prenatal Genetics. – 2019. – Vol. 93(2). – P. 463–494.

171. La, X. Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion / X. La, W. Wang, M. Zhang, L. Liang // Adv. Exp. Med. Biol. – 2021. – Vol. 1300. – P. 231–257.

172. Laisk, T. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage / T. Laisk, A. L. G. Soares, T. Ferreira et al. // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 5980.

173. Li, Y. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method / Y. Li, E.Y.L. Ko, K. K. W. Wong et al. // Fertil Steril. – 2019. – Vol. 112. – P. 707–717

174. Li, Y. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure / Y. Li, S. Yu, C. Huang et al. // Fertil Steril. – 2020. – Vol. 113(1). – P. 187–196.

175. Li, Y., Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? / Y. Li, S. Xu, S. Yu et al. // Am J Reprod Immunol. – 2021. – Vol. 85(5). – e13369.

176. McQueen, D. B. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes / D. B. McQueen, K. P. Maniar, A. Hutchinson et al. // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 116, № 3. – P. 855–861.

177. Moreno, I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218(6). – P. 602.e16.

178. Peric, A. Bacterial colonization of the female upper genital tract / A. Peric, J. Weiss, N. Vulliemoz et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 14.

179. Pirtea, P. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea, E. Cicinelli, R. De Nola et al. // Fertil Steril. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 546–560.

180. Popescu, F. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients / F. Popescu, C.R. Jaslow, W.H. Kutteh // Hum Reprod. – 2018. – Vol. 33(4). – P. 579–587.

181. Puente, E. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges / E. Puente, L. Alonso, A.S. Lagana et al. // Int J Fertil Steril. – 2020. – Vol. 13(4). – P. 250–256.

182. Qian, J. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Qian, N. Zhang, J. Lin et al. // Biosci Trends. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 157–167.

183. Qu, J. Anxiety, depression and social support across pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage: a prospective study / J. Qu, X. L. Weng, L. L. Gao // Int. J. Nurs. Pract. – 2021. – Vol. 2. – e12997.

184. Quenby, S. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss / S. Quenby, I. D. Gallos, R. K. Dhillon-Smith et al. // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1658–1667.

185. Rukhliada, N. N. Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage / N. N. Rukhliada, S.V. Vinnikova, L. S. Tsechoyeva//Global Reproduction. – 2020. – №. 3. – P. 5-8.

186. Sahasrabudhe, N. Chronic Endometritis and Recurrent Pregnancy Loss / N. Sahasrabudhe, M. Mobasseri, S. E. Reznik et al. // Current Obstetrics and Gynecology Reports. – 2017. – № 6. – P. 55 – 61.

187. Saraf, V. S. Vaginal microbiome: Normalcy vs dysbiosis / V. S. Saraf, S.A. Sheikh, A. Ahmad et al. // Archives of Microbiology. – 2021. – V. 203. – №. 7. – P. 3793-3802.

188. 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(4):878.

189. Tasadduq, R. Interplay of immune components and their association with recurrent pregnancy loss / R. Tasadduq, L. Ajmal, F. Batool et al. // Hum. Immunol. – 2021. – Vol. 82, № 3. – P. 162–169.

190. Tong, M. Antiphospholipid antibodies and extracellular vesicles in pregnancy / M. Tong, B. W. Tsai, L. W. Chamley // Am. J. Reprod. Immunol. – 2021. – Vol. 85, № 2. – e13312.

191. Tulandi, T. Management of couples with recurrent pregnancy loss / T. Tulandi, H.M. Al-Fozan // Waltham, 2016. – P. 21-24

192. Valenti, P. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense / P. Valenti, L. Rosa, D. Capobianco et al. // Frontiers in immunology. – 2018. – V. 9. – P. 376.

193. Vomstein, K. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art / K. Vomstein, K. Feil, L. Strobel et al. // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 869.

194. Wan, X. Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes: two case reports / X. Wan, L. Li, Z. Liu et al. // J Med Case Rep. – 2021. – Vol. 15(1):270.

195. Wang, W. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells / W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs, J. KwakKim // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. – Vol. 11. – P. 2025.

196. Wu, D. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu, F. Kimura, L. M. Zheng et. al. // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.

197. Xie, J. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: a metaanalysis / J. Xie, L. Jiang, A. Sadhukhan et al. // Am. J. Reprod. Immunol. - 2020. – Vol. 83, № 6. – e13238.

198. Xu, L. Crosstalk Between Trophoblasts and Decidual Immune Cells: The Cornerstone of Maternal-Fetal Immunotolerance / L. Xu, Y. Li, Y. Sang et al. // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 642392.

199. Yeh, C. C. Recurrent miscarriage: are NK cell subsets a good predictor? / C. C. Yeh, H. C. Horng, P. H. Wang // Journal of the Chinese Medical Association. – 2019. – Vol. 82, № 5. – P. 443.

200. Zhang, T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage / T. Zhang, Y. Sun, Z. Chen et al. // BJOG. – 2018. – Vol. 125, № 4. – P. 414-420.