*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**

**АВТОРЕФЕРАТ**
**диссертации на соискание ученой степени**
**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2024 год**

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой медицинской помощи имени И.И. Джанелидзе».

**Научный руководитель:**
доктор медицинских наук Новиков Евгений Иванович

**Официальные оппоненты:**

**Кира Евгений Федорович –** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинской академии Акционерного общества «Группа компаний «МЕДСИ»;

**Печеникова Виктория Анатольевна –** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая гинекологическим отделением больницы Петра Великого.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2024 г., в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22-А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Щукина Наталья Алексеевна

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность темы исследования

Известно, что в настоящее время потеря беременности составляет примерно 20% от всех диагностированных беременностей, причем до 80% приходится на I триместр, а частота неразвивающейся беременности (НБ) I триместра достигает 40% от всех репродуктивных потерь (Волков В.Г., Пичугина Л.В., 2017; Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю., 2019). 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 (Ордиянц И.М., Барабашева С.С., 2018; Ефремова Н.В., Румянцева З.С., Резниченко Н.А., 2022).

По данным Радзинского В.Е. (2019), в последние годы регистрируется рост НБ I триместра на 6-7%, и данная проблема встречается примерно у половины женщин со спонтанным прекращением гестации в I триместре (Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю., 2019).

## Степень разработанности темы исследования

В настоящее время известно множество причин неразвивающейся беременности, однако мнения многих авторов о доминирующей причине нарушения эмбриогенеза расходятся (Ордиянц И. М., Молчанова О. К., Алеев И. А., 2021; Dimitriadis E., Menkhorst E., Saito S. et al.,2021).

В этиологии НБ большую роль играют инфекционно-воспалительные и дисбиотические процессы нижнего отдела женской репродуктивной системы, а также хронический эндометрит (Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. и др., 2013; Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залесская С.А., 2018; Кохно Н.И., Самойлова Т.Е., Докудаева Ш.А., 2019).

В последние годы частота инфекционных заболеваний урогенитальных органов среди женщин репродуктивного возраста остается высокой и составляет до 60–65% в структуре гинекологической патологии (Прилепская В.Н., Кира

Е.Ф., Аполихина И.А., и др., 2019; Щукина Н. А., Виницкий А. А., 2020; Brandão P., Gonçalves-Henriques M., 2020). При этом четко прослеживается тенденция к хронизации заболеваний, в особенности при цервиците и эндометрите (Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J. et al., 2019). Так, по данным Зароченцевой Н.В. (2023), у 65,0-77,6% женщин цервициты имеют хроническую форму.

В настоящее время недостаточно разработана эффективная система дифференцированного подхода к диагностике причин неразвивающейся беременности I триместра, что, в свою очередь, затрудняет поиск методов ведения и оптимального лечения данных пациенток. В 40-70% наблюдений этиология прерывания беременности остается неизвестной, и в последующем у большинства женщин беременность заканчивается повторной ее потерей (Яроцкий Н.Е., Воронкова Н.М.,2016; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2018; Alibakhshi R., Nejati P., Hamani S. et al., 2020).

По данным ряда авторов, имеются гистологические эквиваленты причин неразвивающейся беременности и для диагностики основной причины важна оценка изменений хориона (Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Кесова М.И., 2018; Колобов А.В., Карев В.Е., 2018; Фатеева Н. В., Перетятко Л. П., 2019; Романова О. А., Печеникова В. А., Карташова Т. С. и др., 2019).

Приведенные сведения обосновывают высокую актуальность представленной проблемы в России и необходимость научных исследований, изучающих особенности этиопатогенеза неразвивающейся беременности I триместра (Каткова Н. Ю., Безрукова И. М., Бодрикова О. И. и др., 2022)

Использование научно обоснованных рекомендаций по ведению пациенток с неразвивающейся беременностью I триместра инфекционной этиологии 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**

Впервые предложенный комплекс клинико-лабораторных исследований позволил выделить 2 патогенетических варианта возникновения неразвивающейся беременности I триместра инфекционной этиологии – с бактериальным или вирусным инфицированием плодного яйца.

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.

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

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что 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.

Разработан оптимальный клинико-диагностический комплекс ведения 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.

**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, включающего ПЦР-метод, культуральный посев и гистологическое исследование, были разделены на 2 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 и лечение данных пациенток.

II этап – амбулаторный - был проведен у 80 пациенток из I группы I этапа. в течение 1–3 месяцев после лечения в стационарных условиях все женщины повторно прошли обследование с целью диагностики воспалительных заболеваний половых органов. 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 проводился анализ течения беременности и исходов родов. В него вошли 58 женщин, которым было проведено комплексное лечение на амбулаторном этапе. На III этапе исследования нами также 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 результатов исследования**

Достоверность результатов исследования обеспечена адекватным объемом клинического материала, использованием современных клинико-лабораторных методов исследования и правильной статистической обработкой полученных данных. Для аналитической проверки использовали 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 $\chi^2$ Пирсона. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ MicrosoftExcel 2016,

Statistica8.0 (StatSoft®, Inc., USA). Различие между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p<0,05$.

**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 принимала участие в большинстве операций, непосредственно участвовала в процессе наблюдения и лечения женщин на стационарном и последующем амбулаторном этапах.

**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.

**Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 10 работ, в том числе 3 печатных работы в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ. Опубликовано два учебных пособия 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.

# СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Материал и методы исследования

Наблюдение и обследование пациенток проводилось с 2018 по 2022 гг. на базе 1 и 2 гинекологических отделений ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №44», женской консультации № 19, женской консультации №5, медицинского центра «Академическая медицина» (ЦАМ). Исходы родов анализировались на базе ГБУЗ «Родильный дом №13», СПб ГБУЗ Родильный дом № 9.

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.

На I этапе (в зависимости от результатов комплексного исследования абортного материала) пациентки были разделены на 2 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,

гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников и т.д.); 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 вспомогательных репродуктивных технологий, 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), 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 методом иммуноферментного анализа. 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 (был проведен 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 для выявления *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 иммуногистохимическим (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 исходов родов у 58 женщин, которые прошли комплексное обследование и лечение на II этапе (группа А). Была выделена группа сравнения - 60 женщин (группа Б).

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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые пациентки 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, ($p>0,05$).

Потери беременности в анамнезе 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, ($p<0,05$).

Сроки неразвивающейся беременности I триместра у женщин в I группе составили 8,8 недель, а в группе с ВИ - 7,9 недель.

Достоверно значимых различий в данных лабораторных исследований (клинический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови) получено не было, ($p<0,05$).

При поступлении в стационар, исследуемые женщин были обследованы на воспалительные и дисбиотические заболевания нижнего отдела половых органов. 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%), ($p<0,05$). При оценке распространенности инфекций, предаваемых половым путем, в группе БИ диагностирована *Chlamidia trachomatis* в 2 (2,0%) наблюдениях, *Mycoplasma genitalium* в 4 (4,1%) наблюдениях.

По результатам культурального исследования отделяемого из цервикального канала количественная обсеменённость микрофлорой $10^5$-$10^6$ 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%).

Проводилось опорожнение полости матки путем вакуум-аспирации, 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, по данным литературы характерно для вирусного инфицирования плодного яйца.

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.

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. Результаты ПЦР-исследования абортного материала коррелируют с результатами гистологического исследования в группе ВИ в 74 (82,2%) наблюдениях.

Нами в результате проведенного исследования 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.

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.

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, как одного из главных гуморальных факторов локального иммунитета слизистой цервикального канала.

В ходе исследования было установлено, что у 86 (87,8%) женщин из группы БИ были отмечены следующие изменения структуропостроения цервикальной слизи: множественные трехлучевые трещины и глыбчатое строение солевой зоны, что соответствует воспалительному процессу. В группе сравнения структуропостроение цервикальной слизи в большинстве наблюдений соответствовала таковой здоровых беременных женщин, фации слизи содержали редкие, симметричные П-образные трещины; мелкие, тонкие трехлучевые трещины.

Уровень секреторного IgA в цервикальной слизи в группе сравнения составил - 50,7±5,4 mg/l, а в исследуемой группе - 23,6±7,1 mg/l, что имеет достоверную разницу ($p<0,05$).

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.

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

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

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 встретились 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 ($p<0,05$).

После излечения хронического цервицита у 62 женщин производилась пайпель - биопсия эндометрия с ИГХ исследованием определения экспрессии маркера плазматических клеток поверхностного гликопротеида CD138. В 62

(77,5%) наблюдениях у исследуемых женщин был диагностирован хронический эндометрит. В 6 (9,7%) наблюдениях установлена невысокая экспрессия CD138, в 56 (90,3%) наблюдениях определялось более 5 клеток CD138.

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 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.

При хроническом эндометрите без выделения возбудителя назначались гормональная терапия комбинированными препаратами эстрогена и гестагена с целью восстановление морфофункционального потенциала ткани.

Также одновременно применялись антибактериальные и антимикотические препараты локально. Для профилактики спаечного процесса в малом тазу назначались препараты с протеолитическим эффектом (бовгиалуронидаза азоксимер). Из физических факторов использовали лазерное воздействие на цервикальный канал с помощью аппарата АЛП-01-ЛАТОН, курс составил 10-12 процедур.

После окончания антибактериального лечения проводилась терапия для восстановления нормального микробиоценоза (применялись препараты, содержащие лактобактерии).

После проведения первого курса терапии хронического эндометрита по результатам пайпель - биопсии эндометрия с ИГХ исследованием в 12 (19,4%) наблюдениях определялись единичные CD138, в 6 (9,7%) – невысокая экспрессия CD138, в 44 (71,0%) наблюдениях установлено отсутствие CD138.

Также проведено обследование и лечение постоянных половых партнеров (62 пациента), у 41 (66,1%) из них диагностированы клинические проявления и УЗ - признаки уретрита, баланопостита и хронического простатита. 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.

На завершающем этапе (прегравидарной подготовки) пациенткам проводилась коррекция дефицита микронутриентов (витаминов и микроэлементов), консультации смежных специалистов - стоматолога, оториноларинголога.

Таким образом, по результатам, полученным в ходе проведенного исследования, хронический цервицит выявился в 85% (68) наблюдениях и в 91% (62) наблюдений он сочетался с хроническим эндометритом, что согласуется с предполагаемой концепцией восходящего инфицирования в результате снижения местного иммунитета слизистой цервикального канала и роли хронического цервицита в патогенезе неразвивающейся беременности I триместра.

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

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 закончилась 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.

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

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 1).

Таблица 1 - 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;<br>2. Посев отделяемого из цервикального канала;<br>3. ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала;<br>4. Цитологического исследование с экзо- и эндоцервикса;<br>5. Изучение структуропостроения цервикальной слизи;<br>6. Определения содержания sIgA в цервикальной слизи |
| | **Инструментальная диагностика** | 1. УЗИ органов малого таза |
| | **Комплексное исследование абортного материала** | 1. Гистологическое исследование;<br>2. Культуральный посев абортного материала;<br>3. ПЦР исследование абортного материала. |

Продолжение таблицы 1

| | | |
|---|---|---|
| **II этап - амбулаторный** | **Оценка результатов комплексного исследования абортного материала** | |
| | **Лабораторные методы диагностики** | 1. Аминотест и определение pH влагалищных выделений;<br>2. Микроскопия мазка из влагалища;<br>3. Посев отделяемого из цервикального канала;<br>4. Цитологическое исследование с экзо - и эндоцервикса;<br>5. ПЦР-исследование отделяемого из цервикального канала; |
| | **Инструментальные методы диагностики** | 1. УЗИ органов малого таза;<br>2. Кольпоскопия;<br>3. Пайпель-биопсия эндометрия. |
| | **Комплексное лечение хронического цервицита, хронического эндометрита, воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища** | |
| | **Оценка эффективности лечения** | Критерии излеченности |
| | **Прегравидарная подготовка** | |

# ВЫВОДЫ

1. Комплекс исследований, 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 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. 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 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 у 58 (72,5%) женщин. В процессе

наблюдения у 20 (34,5%) беременных 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 чем требуют повышенного внимания при наблюдении в женской консультации.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Федорова А. И., Новиков Е.И., **Гринь Е.А.** Коптелова А.И., Мягков А.Е. Восстановление репродуктивной функции у женщин после неразвивающейся беременности I триместра бактериальной этиологии //Гинекология. – 2022. – Т. 24. – №. 1. – С. 35–40. **(перечень ВАК РФ, scopus).**

2. Федорова А. И. Новиков Е.И., **Гринь Е.А.** Мягков А.Е., Коптелова А.И. Роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии неразвивающейся беременности //Гинекология. – 2021. – Т. 23. – №. 6. – С. 509–515. **(перечень ВАК РФ, scopus).**

3. Новиков Е. И., Фредерикс Е.В., **Гринь Е.А.** Винникова С.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью и хроническим цервицитом в анамнезе //Вятский медицинский вестник. – 2022. – №. 3 (75). – С. 24–28. **(перечень ВАК РФ).**

4. Новиков Е.И., Цечоева Л.Ш., Сурминов Е.И., Коптелова А. И., Винникова С.В., **Гринь Е.А.** Этиологическая диагностика неразвивающейся беременности I триместра //Джанелидзевские чтения -2021. – С. 117–120.

5. **Гринь Е.А.** Репродуктивная функция женщин с перенесённой неразвивающейся беременностью бактериальной этиологии в I триместре

//Тезисы III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». – 2021. – С. 49–50.

6. Новиков Е. И., Цечоева Л. Ш., **Гринь Е. А.** Тактика ведения женщин с неразвивающейся беременностью инфекционной этиологии в стационарах скорой помощи //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S2. – С. 57–58.

7. Новиков Е.И., Цечоева Л.Ш., Новицкая Н.Ю., **Гринь Е.А.** Клинико-морфологической диагностика причин неразвивающейся беременности // Джанелидзевские чтения. – 2022. – С. 103–106.

8. Новиков Е.И., Федорова А.И., **Гринь Е.А.,** Каплун И.Б. Опыт ведения больных с хроническим цервицитом, хроническим эндометритом и неразвивающейся беременностью I триместра в анамнезе // Материалы всеармейской научно-практической конференции, посвященной 180-летию клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. – 2022. – С. 65-76.

9. Новиков Е. И., Повзун С.А., **Гринь Е.А.,** Карпов К.П.., Шаршова О.А. Неразвивающаяся беременность I триместра. Современные аспекты клинико-лабораторной диагностики и лечения: Пособие для врачей. // МЕДЛАЙН.РУ - 2022г. – 41 с.

10. Новиков Е. И., Федорова А.И., **Гринь Е.А.,** Бухарина Ю. Инфекционные и дисбиотические заболевания влагалища и шейки матки. Учебное пособие. // МЕДЛАЙН.РУ - 2022г. – 37 с.