

УДК 618.33

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-27

К вопросу об этиологии и прогнозе неразвивающейся беременности

А.А. Гаспарян^{1,2}, С.А. Арутюнян³

¹ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра акушерства и гинекологии № 1
0025, Ереван, ул. Корюна, 2,

²Медицинский центр «Эребуни»
0087, Ереван, ул. Титоградян, 14,

³Больничный комплекс «Гераци» (ЕГМУ им. М.Гераци, клиника кардиологии)
0025, Ереван, ул. Абовяна, 60

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, частота, этиология, патогенез, факторы риска, инфекции, хромосомные аномалии, missed abortion, pathogenesis

Неразвивающаяся беременность (НБ) рассматривается как одна из форм невынашивания беременности. Проблема актуальна и имеет как медицинское, так и социальное значение [7]. Заболеваемость женщин фертильного возраста с НБ резко возросла в последние годы [25]. Снижение рисков и частоты НБ включено в первоочередные цели ООН [43].

На сегодняшний день НБ является распространенной акушерской проблемой, которой присуща высокая частота [32]. В Англии частота НБ составляет 2,8% (гибель эмбриона – 62,5%, анэмбриония – 37,5%), в США – 15% [16]. В среднем частота НБ составляет около 15% от общего количества клинически диагностированных беременностей [21].

При анализе частоты встречаемости НБ в зависимости от срока гестации выявлены достоверно более частые потери до 10 недель (83,3%), в 4 раза реже – от 10 до 17 недель (16,7%) [3].

В свете представленных количественных показателей подчеркнем, что на современном этапе развития клинической практики УЗИ позволяет диагностировать 2 типа НБ: анэмбрионию и гибель эмбриона (плода). Чаще встречается анэмбриония (отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 7 недель беременности). Второй тип характеризуется присутствием плодного яйца и эмбриона обычной формы и размеров при отсутствии признаков жизнедеятельности плода. В дальнейшем размеры матки отстают от срока беременности, а в структуре плодного яйца наблюдается деформация, что приводит к нечетким контурам и форме плодного яйца [15].

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме НБ, окончательные этиологические факторы рассматриваемой патологии четко не определены [7]. Факторы риска и этиология НБ имеют многофакторный характер, и многие вопросы рассматриваемой проблемы остаются недостаточно изученными по сей день [42].

Этиологические факторы НБ окончательно не определены, но роль генетических, иммунологических, инфекционных и эндокринных причин не подвергается сомнению [5].

Сообщается, что генетические и иммунологические факторы при НБ преобладают на крайне ранних сроках гестации; гормональные – в 7–9 недель; аутоиммунные и тромбофилии – в 10–16 недель; инфекционные и анатомические – на более поздних сроках гестации [8, 20].

Хромосомные аномалии принято считать основной причиной НБ. Мутации имеют спорадический характер и современные знания и методы диагностики не позволяют проводить раннюю диагностику отмеченной патологии. Хромосомные аномалии могут быть диагностированы *post factum*, а их присутствие не позволяет однозначно судить об отсутствии у женщины других причинно-следственных факторов. Последующие беременности могут иметь благоприятные исходы [9].

Проведено сравнение материнских и эмбриональных хромосомных характеристик при НБ и прогрессирующей беременности. В результате исследования, проведенного на 131 женщине, установлено, что частота эмбриональных хромосомных аномалий составила 3,9% у эмбрионов при физиологически протекающей беременности, в то время как у эмбрионов при НБ – 64,8%. Вспомогательные репродуктивные технологии и предшествующие НБ приводили к возрастанию риска эмбриональных хромосомных аномалий в 1,637 (95% доверительный интервал (ДИ)= 1,573; 4,346, $p=0,010$) и 3,111 (95% ДИ=1,809; 7,439, $p<0,001$) раза соответственно. Кроме того, с увеличением возраста на 1 год риск эмбриональной хромосомной аномалии возрастал на 14,4% (отношение шансов (ОШ)= 1,144, 95% ДИ= 1,030; 1,272, $p=0,012$) [31].

В хромосомных абберациях преимущественно диагностируются аутосомные трисомии, частота которых увеличивается с возрастом матери. Наиболее частый вариант трисомии: по 21-й хромосоме – синдром Дауна, по 13-й хромосоме – синдром Патау, по 18-й хромосоме – синдром Эдвардса [15].

Аутосомная трисомия выявлена более чем в половине патологических кариотипов, моносомия – в 20 – 25% наблюдений, транслокация – 2 – 10% [39].

Таким образом, аномалиям кариотипа принадлежит доминирующее значение в этиологии НБ ранних сроков. Следует также отметить, что отсутствие видимых хромосомных мутаций при стандартном кариотипировании не исключает всего спектра генетических нарушений. В ряде

случаев необходимо более детальное заключение с использованием молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических (FISH, CGH) методов [19].

Предположительно, в этиологии НБ определенную роль могут играть нарушения взаимодействия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов (VEGFR1, VEGFR2) в тканях матери и эмбриона. VEGF участвует в процессах ангиогенеза, связываясь с VEGFR1 и VEGFR2 и активируя их, что служит пусковым механизмом роста эндотелиальных клеток сосуда, которые выступают в роли определяющих элементов кровеносных сосудов (капилляров, вен, артерий). Дискоординация процессов ангиогенеза может быть причиной нарушения имплантации и, как следствие, самопроизвольных выкидышей. Основой для данного предположения послужили данные иммуногистохимического исследования VEGF и его рецепторов в плацентарной и децидуальной тканях 80 женщин с самопроизвольным неполным абортom (n = 20), НБ (n = 20), поражением яйцеклетки (n = 20) и с самопроизвольными выкидышами на ранних сроках (n = 20). По сравнению с контролем во всех исследуемых группах выявлена более слабая иммунореактивность VEGF в цитотрофобластах и синцитиотрофобластах ворсин плаценты и эндотелиальных клетках децидуальной оболочки (p=0,002, p=0,003, p<0,001 соответственно). Децидуальные эндотелиальные клетки исследуемых групп, за исключением пораженной яйцеклетки, показали более слабую иммунореактивность VEGFR1 по сравнению с контролем (p<0,001). Цитотрофобласты ворсин плаценты, синцитиотрофобласты, децидуальные эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки желез эндометрия показали более слабую иммунореактивность VEGFR2 во всех группах исследования по сравнению с контролем (p<0,001). Эндотелиальные клетки плацентарных ворсин показали самую слабую иммунореактивность VEGFR2 в группе неполного аборта и самое сильное окрашивание в группе поврежденных яйцеклеток (p<0,001). Эти результаты позволяют предположить, что сниженная экспрессия VEGFR1 в децидуальной оболочке и более слабая экспрессия VEGF и VEGFR2 в ворсинах плаценты и децидуальной оболочке могут быть связаны с преждевременной потерей беременности [23].

Цель одного из исследований состояла в определении сывороточных факторов – предикторов НБ. Диагноз НБ был основан на визуализации плодного яйца без сердечных сокращений плода с помощью трансвагинального ультразвукового исследования. Оценено клиническое значения 4 сывороточных факторов: гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аденозиндезаминазы (АДА) и фибриногена (ФИБ). Сывороточные уровни ГГТ, АДА и ФИБ статистически значимо различались между женщинами с НБ и женщинами с прогрессирующей беременностью. Среди женщин с НБ уровни ГГТ и АДА были резко повышены

($p < 0,0001$ и $p = 0,0459$ соответственно), в то время как уровни ФИБ были ниже ($p = 0,0084$) по сравнению с контрольной группой. Уровни ЛДГ демонстрировали незначительную тенденцию к более низким уровням у женщин с НБ ($p = 0,3951$). Интересно, что наблюдаемое значительное повышение уровня ГГТ в сыворотке среди женщин с НБ не зависело от возраста матери. Это исследование показало, что ГГТ может быть полезным маркером, связанным с НБ [25].

Изучены уровни витамина D и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в плазме крови при НБ. Установлено, что дефицит витамина D является фактором риска НБ. При снижении концентрации кальцидиола плазмы ниже 10 нг/мл риск развития НБ возрастает в 4,74 раза. Уровень СЭФР при этом в 5,1 раза выше нормативного. Таким образом, уровни витамина D и СЭФР являются диагностическим методом прогнозирования НБ [10].

Определена взаимосвязь дефицита витамина D, полиморфизма rs10735810 гена VDR (A>G) и риска НБ. Генотипирование полиморфизма rs10735810 гена рецептора витамина D (VDR A>G) выполнено у 177 пациентов. Результаты исследования позволили установить, что самый высокий риск НБ формируют три предиката: курение, уровень 25(OH)D в сыворотке $< 6,5$ нг/мл и генотипы VDR AA и GG [35].

В ретроспективном исследовании методом «случай-контроль» изучались индексы тромбоцитов у пациенток с диагнозом НБ. Из 500 случаев 228 женщин с НБ составили основную группу, а 272 здоровые беременные – контрольную группу. В исследование были включены женщины в возрасте 18–45 лет и со сроком беременности 6–14 недель. Установлено, что в группе с НБ значение PDW было выше ($p = 0,007$), тогда как значения MPV тромбоцитов и PCT были ниже (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,008$), чем в контрольной группе [21].

В другом исследовании сообщается, что все параметры тромбоцитов при НБ были достоверно выше по сравнению с таковыми при физиологически протекающей беременности ($p < 0,05$). Было обнаружено, что ширина распределения тромбоцитов имеет наибольшую чувствительность в прогнозировании НБ [37].

Изучена эффективность тромбокрита (PCT), отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и индекса массы тромбоцитов (PMI) в прогнозе НБ. В исследование были включены 926 беременных: 474 женщины с НБ и 452 пациентки с физиологической беременностью. Достоверных различий между отмеченными группами по возрасту, неделям гестации, массе тела, паритету, патологии щитовидной железы не выявлено ($p > 0,05$). Значения PMI, PCT и NLR были значительно выше в группе с НБ ($p < 0,05$). Несмотря на сильную положительную взаимосвязь между PMI и PCT, была и отрицательная связь между PMI и NLR ($p < 0,05$). Уровни $PCT > 0,24$, $NLR > 2,99$ и $PMI > 2430,9$ были значительно связаны с повышенным риском

НБ ($p < 0,05$). Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение PCT на одну единицу приводит к статистически значимому 3,41-кратному увеличению риска НБ, увеличение NLR привело к увеличению в 2,56 раза, а увеличение PMI на одну единицу привело к увеличению в 1,004 раза ($p < 0,05$). Сделан вывод о том, что PMI, NLR и PCT являются важными предикторами замершей беременности [40].

Для определения возможности использования гематологических параметров в качестве предикторов НБ проведено ретроспективное исследование случай-контроль 476 беременных, разделенных на основную группу (238 наблюдений с НБ) и контрольную группу (238 здоровых беременных). Средний возраст в основной группе составил 33,5 года, а средний возраст в контрольной группе – 32 года. Отмечена значительная разница между группами ($p = 0,01$). Установлено достоверное различие при рассмотрении паритета ($p = 0,002$). Количество курящих было выше в группе с НБ ($p < 0,001$). Достоверной корреляции между средним объемом тромбоцитов ($p = 0,155$; $OR = 1,097$), относительной шириной распределения тромбоцитов по объёму ($p = 0,695$; $OR = 0,991$), PCT ($p = 0,468$) и исходом беременности не установлено. Сделан вывод о том, что рассмотренные гематологические параметры не могут использоваться в качестве скринингового или диагностического теста при НБ [28].

Изучена эффективность системного иммуновоспалительного индекса (SII) в прогнозировании НБ. Помимо SII (количество нейтрофилов \times количество тромбоцитов/количество лимфоцитов), рассмотрены такие показатели, как соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Установлено, что значения SII были статистически существенно выше в группе с НБ, чем в группе контроля ($917,1 \pm 549,7$ и $557,1 \pm 193,7$ соответственно; $p < 0,001$). При проведении логистической регрессии было обнаружено, что SII является независимым предиктором НБ ($OR = 2,85$, 95% ДИ = 1,34-4,15, $p < 0,001$). Диагностическая ценность SII была выше, чем при использовании только PLR или NLR. Значение $SII > 709,75$ предсказывало развитие НБ с чувствительностью 64,0% и специфичностью 80,9%. Таким образом, индекс SII, полученный из комбинации количества лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, был более ценным, чем оценка этих параметров в отдельности, а индекс SII может использоваться в качестве прогностического маркера НБ [38].

Исследованы тесты функции свертывания крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время–АЧТВ), определение статуса фибринолиза (фибриноген, D-димер), тесты функции антикоагуляции (протеин С, белок S и антитромбин III) и волчаночные антикоагулянты (LAC). По сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста при НБ уровень D-димера, количество тромбоцитов были выше, а уровень антитромбина III был ниже ($p < 0,05$). Кроме того,

многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровни D-димера, протеина С, белка S и антитромбина III имеют значительную прогностическую ценность для НБ. Эти результаты свидетельствуют о гиперкоагуляции у пациенток с НБ в анамнезе [22].

На большом клиническом материале (11182 женщины с НБ в анамнезе и 5298 пациенток с физиологически протекающей беременностью) изучены показатели свертывания крови (протромбиновое время, АЧТВ), определение статуса фибринолиза (фибриноген, D-димер), пробы антикоагулянтной функции (протеин С, белок S и антитромбин III) и ЛАС. По сравнению с физиологически протекающей беременностью при НБ уровень D-димера и количество тромбоцитов были выше, активность антитромбина III (АТ-III) была ниже ($p < 0,05$). У 13,1% пациенток с НБ обследование на ЛАС дало положительный результат, а агрегация тромбоцитов была повышена у 47,4% пациенток. Не установлено значительных различий в уровнях протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена, протеина С и протеина S. Регрессионный анализ показал, что D-димер, АТ-III имели значимые прогностические возможности при НБ. Отмеченные данные свидетельствуют о гиперкоагуляции у женщин с НБ. Волчаночный антикоагулянт и D-димер были самыми сильными предикторами НБ [42].

Таким образом, мнения различных исследователей относительно использования гематологических показателей, в том числе тромбоцитарных индексов, при НБ противоречивы [21].

Генетические дефекты системы свертывания крови у беременной могут служить причиной НБ. Среди последних наиболее часто диагностируются: мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G20210A, мутация метилтетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена активатора плазминогена, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов. Кроме того, на ранних сроках гестации возможно и неблагоприятное воздействие антифосфолипидных антител. Причиной НБ при антифосфолипидном синдроме служит нарушение плацентации и снижение сосудов плаценты. Также и при антифосфолипидном синдроме происходит тромбирование и повреждение маточно-плацентарных сосудов [5].

В качестве причин НБ могут рассматриваться и гормональные нарушения. Так, при дисфункции желтого тела снижается уровень прогестерона, что приводит к нарушениям процессов имплантации и, как следствие, к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что и может привести к гибели плода и эмбриона. Аналогичные механизмы могут быть отмечены при гиперандрогении у женщины – синдром Штейна-Левенталя, адреногенитальный синдром, и при нарушенном функционировании щитовидной железы [5, 8].

Необходимо отметить, что для полноценной имплантации и физиологического течения беременности в женском организме происходит ряд

изменений в иммунной системе, заключающихся в локальной иммуносупрессии, что препятствует отторжению эмбриона. При НБ регистрируется возрастание уровней эмбриотоксических цитокинов и патологическая иммунная реакция на трофобласт [12].

Предложено при этом выделять пять категорий иммунных нарушений: I – совместимость пары по системе HLA и связь ее антигенов с патологией репродуктивной функции; II – антифосфолипидный синдром; III – антигистоновые и антинуклеарные антитела; IV – присутствие антиспермальных антител; V – неудачные циклы экстракорпорального оплодотворения с нарушениями имплантации [13].

Хронический эндометрит (ХЭ) служит модификатором локального иммунитета. В эндометриальной ткани происходит дифференцировка Т-хелперов: Th1 и Th2. Физиологическое течение беременности обеспечивается гуморальными иммунными реакциями Th2, а клеточное звено иммунитета Th1 может оказать abortивное действие [24].

Чрезмерная активация NK-клеток и макрофагов может приводить к потере плода, так как NK-клетки принимают участие в растворении трофобласта. Повышенная продукция и секреция цитокинов в результате активации макрофагов стимулирует NK-клетки [2, 17].

Белки, участвующие в воспалительном процессе, пролиферации и апоптозе в эндометрии, регулируются 25 генами. Нарушение активности генов при ХЭ приводит к дисорганизации синтеза провоспалительных цитокинов, факторов роста и процессов апоптоза. Отмеченные изменения приводят к снижению рецептивности эндометрия, что может выступать в качестве фактора НБ и стать вероятной причиной НБ [24]. Исход беременности определяет степень апоптоза трофобласта. Дискоординация процессов «ингибирование–индукция» апоптоза может привести к НБ [41].

При гистологическом исследовании в эндометрии женщин с НБ отмечена реакция Ариас-Стелла с лимфоидными инфильтратами, локализованными преимущественно вокруг желез и сосудов; в строме отмечены плазматические клетки и очаговое фиброзирование. В результате проведения иммуногистохимического исследования установлено, что хронический неактивный эндометрит присутствовал в 18,1% наблюдений, хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом – в 45,5%, хронический аутоиммунный эндометрит – в 18,1%, обострение хронического аутоиммунного эндометрита – в 18,1%. Таким образом, наиболее часто НБ была сопряжена с хроническим аутоиммунным эндометритом [11].

В другой работе гистологическое исследование материала при НБ позволило установить, что в 67% наблюдений имели место воспалительные изменения, в 13% – склероз ворсин хориона, в 20% – нарушение васкуляризации плацентарной ткани [3].

У 87% женщин с диагнозом НБ обследование на инфекции, передающиеся половым путем, с использованием метода ИФА дало

положительные результаты. Механизмы воздействия инфекционных агентов заключаются в поражении всего хориона, но при этом степень поражения различных участков может быть выражена в разной степени. Отмечены патологические изменения хориальной пластинки, воспалительные инфильтраты лимфоцитами и плазмócитами стромы ворсин. На поверхности ворсин обнаружены отложения фибрина, что приводило к замураванию ворсин. Фиброз стромы, нарушения сосудистого рисунка или полное отсутствие сосудов обуславливали развитие плацентарной недостаточности и приводили к антенатальной гибели плода [6].

В 80,4% наблюдений НБ была ассоциирована с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, а инфицированность плода встречалась в 79,5– 86,3%. Высказано мнение, что НБ обусловлено при этом сочетанной урогенитальной инфекцией. Следует отметить, что при вирусном инфицировании имеет место поражение эндотелия сосудов и, как следствие, развитие тромбофилических состояний. Последнее обуславливает нарушения процессов инвазии и развития трофобласта и оказывает прямое и опосредованное эмбриотоксическое воздействие [5].

Установлено, что дисбактериоз кишечной микробиоты коррелирует с частотой НБ. Данный факт дает возможность понять роль изменений кишечной микробиоты в определенных нарушениях метаболизма липидов и потенциальных механизмах развития воспалительных процессов. Последнее позволит разработать новые терапевтические и профилактические мероприятия у женщин с НБ [26].

Оценено воздействие табакокурения, тяжелых металлов и фталатов на частоту НБ. Установлено, что для женщин с НБ по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью были присущи такие факторы риска, как возраст ($p=0,042$), пассивное курение ($p=0,021$), воздействие тяжелых металлов ($p=0,022$). Кроме того, у них определены высокие концентрации никотина ($p=0,037$), котинина ($p=0,018$), Cd ($p=0,01$), Pb ($p=0,038$), ДЭГФ ($p = 0,001$) в волосах. Логистический анализ показал, что возраст (ОШ= 1,172, 95% ДИ= 1,036-1,327), уровни Cd (ОШ =8,931, 95% ДИ =2,003-39,811), котинина (ОШ= 4,376, 95% ДИ =1,159-16,531), ДЭГФ (ОШ = 1,863, 95% ДИ=1,103–3,146) были важными факторами, ассоциированными с частотой НБ ($p<0,05$). Отказ от этих вредных веществ до наступления и на ранних сроках беременности может помочь предотвратить замершую беременность [44].

Фталаты являются одним из наиболее распространенных химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы человека. Фталаты — это соли и эфиры фталевой кислоты, которые используются при производстве самых распространенных в быту веществ и предметов, пластмасса (например, пластиковая посуда, бутилированная вода). Хватает и незначительного времени, чтобы фталаты впитались в продукт,

который транспортируется по ленте. В одном из исследований было изучено влияние фталатов на риск НБ. Обследованы в общей сложности 123 женщины с НБ и 148 пациенток с прогрессирующей беременностью (контроль). В моче были определены 4 метаболита фталата (монометилфталат – ММФ, моноэтилфталат – МЭФ, монобутилфталат – МБФ, монобензилфталат – МБзФ) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Концентрации ММФ ($p < 0,001$) и МБФ ($p = 0,028$) были выше у женщин с НБ. Не выявлено существенных различий для концентраций МЭФ ($p = 0,076$) и МБзФ ($p = 0,380$). Кроме того, логистический анализ показал, что логарифмическое возрастание концентраций ММФ на одну единицу (ОШ=1,49, 95% ДИ=1,14-1,95) было положительно связано с риском НБ. Авторы заключают, что пренатальное воздействие фталатов может способствовать повышенному риску замершей беременности [29].

Недостаточно изученной остается проблема зависимости частоты НБ от воздействия загрязненного воздуха на мать. Для изучения данного вопроса проведен анализ течения беременности у 255 668 женщин, подвергавшихся воздействию твердых загрязнителей воздуха (твердые частицы $PM_{2,5}$, SO_2 , O_3 и CO). Установлено, что для всех отмеченных 4 факторов возрастание риска НБ связано с повышением концентрации загрязняющих веществ. Скорректированное отношение шансов риска НБ при возрастании воздействия SO_2 на $10,0 \mu g m^{-3}$ составляет от 1,29 до 1,41, повышается до 1,52 и выше при более высоких концентрациях SO_2 , а при концентрациях $7,1-19,5 \mu g m^{-3}$ снижается до 1,17. Это означает, что увеличение риска не является линейным. Полученные данные предоставляют доказательства связи бременности болезнью плода и воздействия загрязнения воздуха на мать [43].

Отдельное внимание уделяется анамнестическим и клиническим данным. Сообщается, что при однофакторном анализе установлено, что возраст, паритет, кесарево сечение в анамнезе, повторные аборт в анамнезе (≥ 3 самопроизвольных абортов), внематочная беременность в анамнезе и избыточная масса тела или ожирение ($ИМТ > 24 \text{ кг/м}^2$) оказывают влияние на частоту НБ. Однако при многофакторном анализе только возраст (более 30 лет против менее 30 лет: ОШ = 1,683, 95% ДИ = 1,017-2,785, $p = 0,043$); ИМТ (более 24 кг/м^2 против менее 24 кг/м^2 : ОШ = 2,073, 95 % ДИ = 1,056-4,068, $p = 0,034$); средний диаметр гестационного мешка и длина от темени до крестца (mGSD-CRL) (более 20,0 мм против менее 11,7 мм: ОШ = 2,960, 95% ДИ = 1,397-6,273, $p = 0,005$; $11,7 \text{ мм} < \text{mGSD-CRL} \leq 20,0 \text{ мм}$ против более 20,0 мм: ОШ = 0,341, 95% ДИ = 0,172-0,676, $p = 0,002$) были идентифицированы как независимые факторы риска НБ [30].

Проведен сравнительный анализ 220 беременных, разделенных на 2 группы: наличие НБ в анамнезе (100 наблюдений) и отсутствие НБ в анамнезе (120 наблюдений). Однофакторный анализ клинических данных

показал, что пожилой возраст, аномалии развития половых органов, лютеиновая недостаточность, аномалии эякулята супруга, микоплазменная инфекция, хламидийная инфекция, венерические заболевания, завивка или окрашивание волос во время беременности, лучевая перегрузка, паритет, самопроизвольный аборт в анамнезе, курение, употребление алкоголя и чрезмерная интимность с домашними животными имели значительную разницу между отмеченными группами ($p < 0,05$). При проведении профилактики НБ этим факторам следует уделять особое внимание [27].

Причинами нарушений развития беременности рассматривается и мужской фактор (malefactor) [33, 34]. В результате возрастания фрагментации ДНК сперматозоидов возрастает и риск самопроизвольного прерывания [36]. Определена роль гликоделина, слюно-спермального глобулина, бета-глобулина (составные компоненты семенной плазмы) в обеспечении полноценного функционирования сперматозоидов и формирования полноценного плодного яйца. Патология отмеченных факторов рассматривается как причина НБ.

Патология спермы мужчин может быть представлена повышенной вязкостью, сниженной подвижностью сперматозоидов, их агглютинацией и агрегацией, нарушением морфологии, низким уровнем гликоделина в спермальной жидкости, повышенной фрагментацией сперматозоидов, вирусным инфицированием. Негативное влияние мужского фактора реализуется через неполноценность сперматозоидов, что сопряжено с генетическим риском формирования дефектов зачатия и плодного яйца, а при ненарушенной генетической программе – с риском развития эмбриональной недостаточности [14].

То есть, для уменьшения вероятности замершей беременности необходима своевременная прегравидарная подготовка и здоровый образ жизни обоих супругов [3].

Определенную роль в этиологии НБ могут играть врожденные и приобретенные аномалии строения матки [18]. Приобретенные дефекты – истмико-цервикальная недостаточность, субмукозные миоматозные узлы, синехии – обладают более выраженным иницирующим потенциалом НБ [1, 34].

Таким образом, в качестве основных факторов риска НБ принято считать генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, иммунные. Значительное количество потерь беременности обусловлено инфекцией: персистирующей вирусной в сочетании с условно-патогенной микрофлорой. Особое внимание уделяется хроническому эндометриту, имеющему аутоиммунный характер, а также аллоиммунным нарушениям. Около 40% НБ имеют неясный генез [14].

Выявление пациенток группы риска по формированию НБ возможно при помощи тщательного сбора анамнеза, выяснения социальных фак-

торов, способствующих возникновению патологического состояния и оценки психоэмоционального статуса [10].

Недостаточный учет возможных этиологических факторов и условий, приводящих к НБ, увеличивает риск рецидива репродуктивных потерь. Диагностика причин невынашивания является важным звеном, определяющим терапевтическую тактику и подходы дальнейшего ведения супружеской пары, тем самым увеличивая возможности благоприятного исхода последующей беременности [4].

Поступила 06.06.23

Չգարգացող հղիության պատճառների և կանխատեսման հարցի շուրջ

Ա.Ա. Գասպարյան, Ս.Ա. Հարությունյան

Չգարգացող հղիությունը (ՉՀ) վաղաժամ կրկնվող վիժման հաճախակի և քիչ ուսումնասիրված պատճառներից մեկն է: Հողվածում ներկայացված է ներքին և արտասահմանյան աղբյուրների ակնարկ ՉՀ-ի խնդրի վերաբերյալ: Վերանայումը ներկայացնում է ՉՀ-ի էթիոլոգիայի ժամանակակից ասպեկտները: Բացահայտված են ՉՀ-ի գարգացմանը նպաստող առաջատար գործոնները՝ էնդոկրին և իմունոլոգիական խանգարումներ մոր մոտ, քրոնիկ էնդոմետրիտ, քրոմոսոմային անոմալիաներ, վարակիչ գործոններ, ներառյալ սեռական ճանապարհով փոխանցվող վարակները, գենային մուտացիաները և արգանդի գարգացման անոմալիաները: Նկարագրված է իմունային և էնդոկրին համակարգերի դերը ՉՀ-ի ձևավորման գործում: Ռիսկի գործոնների և պաթոլոգիայի կանխատեսման հնարավորության հարցերի լայն շրջանակը հետագա ուսումնասիրության կարիք ունի: ՉՀ-ի հանգեցնող հնարավոր պատճառաբանական գործոնների և պայմանների անբավարար դիտարկումը մեծացնում է վերարտադրողական կորուստների կրկնության ռիսկը: Չգարգացող հղիությունների պատճառների ախտորոշումը կարևոր օղակ է, որը որոշում է ամուսնական զույգի հետագա վարման թերապևտիկ մարտավարությունն ու մոտեցումները՝ դրանով իսկ մեծացնելով հետագա հղիության բարենպաստ ելքի հնարավորությունը:

On the Issue of Etiology and Prognosis of Non-Developing Pregnancy

A. A. Gasparyan, S. A. Harutiunian

This article provides a review of domestic and international sources on the issue of non-developing pregnancy (NDP), which is a common yet poorly understood cause of early recurrent pregnancy loss. The review highlights contemporary aspects of NDP

etiology, identifying key factors contributing to its development, including endocrine and immunological disorders in the mother, chronic endometritis, chromosomal anomalies, infectious factors (including sexually transmitted infections), genetic mutations, and uterine developmental abnormalities. The role of the immune and endocrine systems in the pathogenesis of NDP is described. The wide range of risk factors and the potential for predicting this pathology necessitate further investigation. Insufficient consideration of possible etiological factors and conditions leading to NDP increases the risk of recurrent reproductive losses. The diagnosis of the causes of non-developing pregnancy plays a crucial role in determining therapeutic tactics and approaches for the subsequent management of the couple, thereby enhancing the chances of a favorable outcome in future pregnancies.

Литература

1. *Айламазян Э.К.* Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М., 2009.
2. *Андреева М.В., Неклюдова А.В.* Пути преодоления инфекционных осложнений в акушерстве. Вестник ВолГМУ, 2019, 4(72), с.21-25.
3. *Аринцева А.А., Тимошкина А.С., Смирнова Т.И.* Неразвивающаяся беременность: причины и следствия. Смоленский медицинский альманах, 2021, 2, с. 46-48.
4. *Бектемирова Д.Р., Романова Ж.В., Душпанова А.Т.* Неразвивающаяся беременность: основные abortивные причины. Вестник Казахского Национального мед. ун-та, 2021, 2, с. 25-32.
5. *Боймуродова Д., Мадмусаева О.* Влияние возраста и анамнеза женщины на развитие замершей беременности. Мировая наука, 2019, т.11, 32, с. 109-111.
6. *Болатовна М.М., Ержанулы Р.А., Асылжанқызы Ш.А.* Современные проблемы неразвивающейся беременности. Вестник Казахского Национального мед. ун-та, 2019, 1, с. 26-29.
7. *Брагина Т.В., Петров Ю.А., Арндт И.Г., Евдокимова Е.П., Чернавский В.В.* Клинико-диагностические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. Мед.-фарм. журнал «Пульс», 2020, 22 (10), с. 6-9.
8. *Буничева Н.В.* Прогнозирование неразвивающейся беременности как основа снижения репродуктивных потерь. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, Пермь, 2016.
9. *Волков А.Н., Начева Л.В.* Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. Фундаментальная и клин. мед., 2020, т. 5, 1, с. 99-102.
10. *Енькова Е.В., Хоперская О.В.* Ценность определения концентраций кальцидиола и сосудисто-эндотелиального фактора роста для прогнозирования неразвивающейся беременности. Научные результаты биомедицинских исследований, 2018, т.4, 4, с. 69-78.
11. *Маркова А.А.* Морфологические и иммуногистохимические изменения эндометрия при замершей беременности. Forcipe, 2021, 4 (S1), с. 676-678.
12. *Петров Ю.А.* Гистероскопическая характеристика женщин с ранними репродуктивными потерями. Вестник Российского ун-та дружбы народов. Серия: Медицина, 2011, 5, с.243-247.
13. *Петров Ю.А.* Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии. Валеология, 2016, 2, с. 35-39.
14. *Посисеева Л.В.* Неразвивающаяся беременность в анамнезе супружеской пары: факторы риска и реабилитация. Акушерство и гинекология, 2022, 10, с. 170-176.
15. *Радзинский В.Е.* Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). Авт.-сост. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015.

16. *Радзинский В.Е.* Независящая беременность. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Е. Радзинского. М., 2016 (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
17. *Сухих Г.Т., Шуриалина А.В.* Хронический эндометрит. Руководство. М., 2013.
18. *Таболова В.К., Корнеева И.Е.* Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. *Акушерство и гинекология*, 2013, 10, с. 17-22.
19. *Тихомирова С.В., Дунов А.Г., Палютина Е.Ю. и соавт.* Анализ аномалий кариотипа плода при независящей беременности, наступившей естественным путем. *Вестник Ивановской мед.академии*, 2015, т. 20, 2, с. 34-39.
20. ACOG. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin, N118 *Obstet. Gynecol.*, 2011, v. 17, N 1, pp. 192-199.
21. *Biyik İ., Aslan M.M., Keskin F.* Association between platelet indices and missed abortion. *Journal of Surgery and Medicine*, 2019, v. 3, N 8, pp. 549-552.
22. *Chen D., Wang J., Liu H. et al.* Coagulation Status in Women with a History of Missed Abortion. 2023, <https://www.researchsquare.com/article/rs-2738495/v1>.
23. *Col-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.O. et al.* The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. *Gynecol. Endocrinol.*, 2014, v. 30, N 2, pp. 153–156.
24. *Dimitriadis E., Nie G., Hannan P., Paiva P., Salamonsen LA.* Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. *Int J Dev Biol.*, 2010, v. 54, pp. 313-322.
25. *Fang J., Xie B., Chen B. et al.* Biochemical clinical factors associated with missed abortion independent of maternal age: A retrospective study of 795 cases with missed abortion and 694 cases with normal pregnancy. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50). - e13573.
26. *Gao B., Zhao X., Liu X. et al.* Imbalance of the Gut Microbiota May Be Associated with Missed Abortions: A Perspective Study from a General Hospital of Hunan Province. *J. Immunol. Res.*, 2021 Dec, 20;2021:5571894. doi: 10.1155/2021/5571894. PMID: 34966824; PMCID: PMC8712186.
27. *Gong G., Yin C., Huang Y. et al.* A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2021, v. 41, N 6, pp. 977-980.
28. *Gurbuz T., Okcum N. T.* The Role of Hematological Parameters in the Etiology of Missed Abortion. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tip Dergisi.*, 2021, v. 18, N 1, pp. 691-695.
29. *He J., Chang K., Liu S. et al.* Phthalate levels in urine of pregnant women and their associated missed abortion risk. *Reprod. Biol.*, 2021, v. 21, N. 1, 100476.
30. *Jiang W.Z., Yang X.L., Luo J.R.* Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2022, 20(1):115.
31. *Li X., Kang H., Yin H. et al.* How many missed abortions are caused by embryonic chromosomal abnormalities and what are their risk factors? *Front. Genet.*, 2023, N. 13. – 1058261.
32. *Nori W., Abdulghani M., Roomi A. B. et al.* To operate or to wait? Doppler indices as predictors for medical termination for first trimester missed abortion *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2021, v. 48, N. 1, pp. 168-174.
33. *Puscheck E. E.* The impact of male factor on recurrent pregnancy loss / *Puscheck E. E., Jeyendran R. S.* *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2007, N. 3, pp. 222-228.
34. *Puscheck E. E., Scott Lucidi R.* FACOG Early Pregnancy Loss Workup / Updated: Jun 08, 2018, URL: <https://reference.medscape.com/article/266317-workup>.
35. *Radzinsky V. E., Ramazanova F. U., Khamoshina M. B. et al.* Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage. *Gynecol Endocrinol.*, 2021, v. 37, Sup. 1, pp. 8-12.
36. *Robinson L.* The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: A systematic review and meta-analysis / *Robinson L., Gallos I. D., Conner S. J., Rajkhowa M., Miller D., Lewis S. et al.* *Hum. Reprod.*, 2012, N. 27, pp. 2908- 2917.

37. *Salman A. F., Alrawi S., Hadi B. A. A., Nori, W.* Maternal platelets in missed abortion; from a clinical perspective JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, 2021, v. 71, N. 12, S. 43-S46.
38. *Soykan Sert Z., Bülbül R.* Can the systemic immune-inflammation index be a useful marker for the prediction of a missed abortion in the first trimester of pregnancy. 2022, DOI: 10.1159/000527888.
39. *Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al.* Abnormal Embryonic Karyotype is the Most Frequent Cause of Recurrent Miscarriage. Hum Reprod., 2012, v. 27, N. 8, pp. 2297–2302.
40. *Uçkan K., Çeleğen İ., Baskiran Y., Hanligil E.* Can Platelet Mass Index Be Used As A Prognostic Marker In The Diagnosis of Missed Abortion Patients? Eastern Journal of Medicine, 2022, 27(4).
41. *Xiao Q., Zeng F. L., Tang G. Y. et al.* Expression of galectin-3 and apoptosis in placental villi from patients with missed abortion during early pregnancy Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, v. 17, N. 4, pp. 2623-2631.
42. *Yang S., Chen D., Wang J. et al.* Coagulation status in women with missed abortion, 2021, https://assets.researchsquare.com/files/rs-171135/v1_covered.pdf?c=1631853175.
43. *Zhang L., Liu W, Hou, K. et al.* Air pollution-induced missed abortion risk for pregnancies. Nature sustainability, 2019, v. 2, N. 11. pp. 1011-1017.
44. *Zhao R., Wu Y., Zhao F. et al.* The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women. Medicine (Baltimore), 2017, v. 96, N. 51, e9388.