

Цечоева  
Лейла Шахмурзаевна

**СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ  
ВЫКИДЫШЕ: ОРГАНИЗАЦИОННО-КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, РЕАБИЛИТАЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

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

Санкт-Петербург 2025

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Научный консультант:

**Беженарь Виталий Федорович** - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

**Новикова Светлана Викторовна** - доктор медицинских наук, руководитель отделения координации НИР и издательской деятельности ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И.Краснопольского»

**Ришук Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Каткова Надежда Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ и на сайте [www.1srbgmu](http://www.1srbgmu)

*Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.*

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Молчанов Олег Леонидович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Согласно данным мировой литературы доля всех клинических вариантов потери беременности составляет 15-20% от всех беременностей у женщин детородного возраста [Baud D. et al., 2020; Bushman F.D., 2019; Giakoumelou S. et al., 2016]. В Российской Федерации частота самопроизвольного выкидыша (СВ) колеблется от 15 до 23% среди всех зарегистрированных беременностей [Галинова И.В., 2021; Долгушина В.Ф. и др., 2017; Курносенко И.В. и др., 2017; Кравцова Е.И. и др., 2023].

В настоящее время в качестве важнейшего этиологического фактора СВ на всех периодах развития эмбриона рассматривают инфекционный, который может сочетаться и/или быть модулирующим в отношении других, в первую очередь иммунологического и эндокринного факторов [Кравцова Е.И. и др., 2023; Elsalam S.A. et al., 2021; Siristatidis C. et al., 2018]. В структуре причин привычной потери беременности на долю инфекций репродуктивной системы приходится 4-7% [Мицкевич Е.А. и др., 2022; Bagkou Dimakou D. et al., 2022; Garmendia J.V. et al., 2024; Swidsinski S. et al., 2023].

Вклад инфицированного выкидыша (ИВ) в структуру материнской смертности составляет до 10%, при этом утрата и/или нарушение репродуктивной функции приводят к невозполнимым демографическим потерям и неблагоприятным медико-социальным последствиям [Гринь Е.А., 2021; Roberts S.C.M. et al., 2020; Wiik J. et al., 2023]. Сочетание выкидыша и системного воспаления увеличивает частоту возникновения репродуктивно значимых эндокринных расстройств, что может приводить к развитию бесплодия [Ayele T.B., Moyehodie Y.A., 2023; Frey H.A., Klebanoff M.A., 2016; Mendling W. et al., 2019].

Согласно литературным данным после одного эпизода воспалительных заболеваний органов таза риск трубного бесплодия достигает 12%, после второго – 23%, после трех эпизодов – до 54% [Смирнова Д.В., 2022; Hogen Esch E. et al., 2023]. Для достижения стойкого снижения частоты гестационных неудач и/или преодоления бесплодия у данной категории пациенток необходимо проведение реабилитационных мероприятий, комплексной прегравидарной подготовки и своевременное лечение у репродуктолога [Савельева Г.М. и др., 2018; Romero-Morelos, P.P. et al., 2019].

В связи с вышеуказанным, актуальной проблемой является патогенетическое обоснование, разработка и внедрение эффективных программ профилактики инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности, полноценного лечения и реабилитации женщин после перенесенного ИВ, направленных на минимизацию нарушений репродуктивной функции и своевременное преодоление бесплодия.

**Степень разработанности темы исследования.** Сложность лечения и реабилитации пациенток, перенесших ИВ, обусловлена необходимостью сохранения у них репродуктивной функции и приемлемого качества жизни. На сегодняшний день предложены различные подходы к ведению женщин с перенесенными СВ и/или

воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе: гормональная терапия, использование противомикробных препаратов, иммуномодуляторов, антиагрегантов [Кравченко Е.В., 2018; Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., 2013; Щукина Н.А., Виницкий А.А., 2020], про- и пребиотиков [Карпеев С.А. и др., 2016; Homayouni A. et al., 2014; Stinson L.F. et al., 2016; Tao Y. et al., 2020; Wali A.K. et al., 2024], поливитаминовых комплексов [Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., 2013], пищевых добавок в виде полиненасыщенных жирных кислот, применение физиотерапевтических методов [Кабулова И.В. и др., 2017; Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., 2013]. Однако сообщения о применении различных лечебно-профилактических подходов к ведению и реабилитации пациенток с ИВ в доступной литературе практически не представлены.

Следует отметить, что применение метагеномных технологий с целью идентификации некультивируемых бактерий и поиск ранее неустановленных факторов вирулентности, обеспечивающих активное распространение некоторых микроорганизмов в органах репродуктивной системы при беременности, а также использование с этой целью достижений иммунологии и молекулярной генетики последних десятилетий, позволили в значительной степени прояснить этиологию и патогенетические механизмы преждевременной потери беременности [Туганова А.З., Рудикова А.А., 2023; Pinar M.H. et al., 2018]. Однако, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику современных методов диагностики, лечения и профилактики акушерской и гинекологической патологии, частота ИВ в последнее десятилетие не имеет тенденции к снижению [Garmendia J.V. et al., 2024].

Вышеизложенное подчеркивает необходимость проведения исследований, направленных на решение проблемы инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности, адекватной курации и реабилитации данной категории женщин. Большинство авторов сходятся во мнении, что именно система комплексной прегравидарной подготовки с фокусом на профилактику последующих репродуктивных потерь характеризуется максимальным реабилитационным потенциалом в отношении пациенток с привычной потерей беременности, воспалительными и дисбиотическими нарушениями в различных экологических нишах организма, прежде всего микробиоты урогенитального тракта [Астраханцева, М.М. и др., 2021; Вартанян Э.А. и др., 2018; Исмадова М.И. и др., 2019; Ayele T.B., Moyehodie Y.A., 2023]. Разработка подобной системы должна базироваться на современных представлениях о механизмах патогенеза инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности. Внедрение в клиническую практику многоэтапной прегравидарной подготовки для данной категории пациенток будет способствовать решению важнейших медико-социальных проблем: снижению материнской смертности и повышению эффективности профилактики репродуктивных потерь.

**Цель исследования** – сформировать патогенетически обоснованную концепцию развития инфицированного выкидыша и разработать программу медицинской

реабилитации репродуктивной функции пациенток с инфицированным выкидышем на основании клинических, микробиологических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющую улучшить исходы их лечения.

**Задачи исследования:**

1. Провести комплексный анализ клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных пациенток, перенесших инфицированный выкидыш.
2. Стратифицировать клинико-лабораторные данные пациенток, перенесших инфицированный выкидыш, в зависимости от степени выраженности синдрома системного воспалительного ответа и/или тяжести течения заболевания.
3. Оценить параметры системного и локального иммунного ответа у пациенток с инфицированным выкидышем.
4. Проанализировать показатели полиморфизмов генов, ассоциированных с риском возникновения инфицированного выкидыша.
5. Выполнить проспективный анализ репродуктивной функции и сопутствующей патологии у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе.
6. Выявить факторы риска нарушения репродуктивной функции и разработать модели его прогнозирования у пациенток с инфицированным выкидышем.
7. Оценить наличие и структуру психопатологических расстройств в период проспективного наблюдения за пациентками после инфицированного выкидыша.
8. Сформировать концепцию патогенеза инфицированного выкидыша, а также программу сохранения и реабилитации репродуктивной функции у женщин с инфекционно-обусловленным преждевременным прерыванием беременности.

**Научная новизна исследования.** По результатам комплексного изучения микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических детерминант у пациенток с инфицированным выкидышем получены новые данные о факторах риска и оценена степень их значимости по данным многофакторного регрессионного анализа. Впервые охарактеризованы маркеры прогноза осложненного и/или отягощенного течения инфицированного выкидыша.

Впервые с применением современных молекулярно-генетических методов изучена микробиота различных экологических ниш и распространенность плазмид резистентности к противомикробным препаратам, а также соотношение основных таксономических групп микроорганизмов толстой кишки у пациенток, перенесших преждевременное инфекционно-обусловленное прерывание беременности.

На основании анализа результатов, полученных с помощью современных молекулярно-генетических методов, изучения микробиоты половых путей и желудочно-кишечного тракта впервые установлена превалентность и соотношение основных идентифицируемых таксономических групп микроорганизмов с последующей оценкой частоты встречаемости дисбиотических процессов влагалища и толстой кишки и ролью данных процессов в развитии исходов заболевания и/или нарушения репродуктивной

функции. У пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе в момент госпитализации в стационар установлено снижение частоты выявления нормоценоза (56,2% vs 34,3%) по сравнению с женщинами с двумя и более нормальными беременностями в анамнезе, увеличение удельного веса смешанного дисбиоза (0 vs 8,2%) относительно группы сравнения, увеличение превалентности анаэробного (21,4% vs 12,9%) и кандидозного вагинита (9,9% vs 3,1%), снижение частоты обнаружения *Lactobacillus spp.* (85,4% vs 97,3%) и увеличение частоты идентификации абсолютных патогенных микробных агентов в отделяемом из половых путей по сравнению с показателями у женщин с нормально протекающей беременностью (6,2% vs 0), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* и/или *Atopobium vaginae* (27,1% vs 16,4%).

Впервые изучена распространенность генов резистентности к противомикробным препаратам в отделяемом из половых путей у пациенток с инфицированным выкидышем, которые выявлены в 38,1% изолятах.

Впервые охарактеризованы системные и локальные иммунологические предикторы развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и других вариантов осложненного течения заболевания у пациенток с инфицированным выкидышем при поступлении в стационар, при этом продемонстрировано, что выраженность системной (уровень интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10) и локальной (средний индекс воспаления) гиперцитокинемии коррелирует с тяжестью течения и исходом заболевания. Установлено, что повышение значения индекса локального воспаления характеризуется прогностической ценностью в отношении развития синдрома системного воспалительного ответа и/или других вариантов осложненного течения инфицированного выкидыша.

На основании сравнительного генетического исследования доказана связь генетической предрасположенности с риском возникновения инфицированного выкидыша, а также персистенции определенных групп условно-патогенной микробиоты в естественных биологических нишах организма. При изучении ассоциированных с развитием ответа иммунной системы на инвазию патогена генетических маркеров были установлены генотип Т/Т и Т аллель гена *TLR3* (С1234Т), генотип СС и С аллель гена *IL1B* (С3954Т), генотип GA и А аллель гена *TNF* (G238A) как факторы, увеличивающие риск возникновения инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности.

Впервые в проспективном исследовании изучена распространенность женского вторичного бесплодия и патологии, ассоциированной с бесплодием, у пациенток, перенесших инфицированный выкидыш, установлены статистически значимые корреляционные связи между анамнестическими данными, аллельным полиморфизмом исследуемых генов, уровнями про- и противовоспалительных цитокинов, выраженностью синдрома системного воспалительного ответа и последующей утратой и/или нарушением репродуктивной функции у этих больных.

Впервые на основании ROC-анализа разработаны модели прогнозирования риска развития выраженного синдрома системного воспалительного ответа, а также

последующего возникновения бесплодия и предложена многофакторная система балльной оценки риска нарушений репродуктивной функции у пациенток с инфицированным выкидышем.

Разработана патогенетически обоснованная программа ведения пациенток с инфицированным выкидышем, включающая алгоритмы лечения женщин из группы высокого риска по развитию осложнений и варианты медицинской реабилитации данной категории больных после перенесенного заболевания с фокусом на сохранение репродуктивной функции.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость исследования обусловлена возможностью на основании полученных данных расширить представления о патогенезе инфицированного выкидыша, в частности, охарактеризовать микробиологические, иммунологические и молекулярно-генетические факторы его возникновения у данной категории пациенток.

Ценность работы заключается в том, что на основании выполненных исследований:

- продемонстрировано, что ведущее место в этиологической структуре инфицированного выкидыша принадлежит условно-патогенной микрофлоре;

- исследована распространенность генов резистентности и охарактеризована чувствительность микроорганизмов к противомикробным препаратам с целью выбора оптимальных схем эмпирической противомикробной терапии пациенток с высоким риском осложненного течения инфицированного выкидыша;

- установлено, что наличие полиморфных аллелей генов, регулирующих степень воспалительного ответа, а также высокие системные и локальные уровни цитокинов в дебюте заболевания достоверно положительно коррелируют с развитием синдрома системного воспалительного ответа, что в свою очередь повышает риск развития бесплодия у пациенток с инфицированным выкидышем;

- обоснована необходимость использования комплексного подхода к тактике ведения и выработки индивидуального прогноза развития заболевания и возможного нарушения/утраты репродуктивной функции у женщин с инфекционно-зависимым преждевременным прерыванием беременности в анамнезе с учетом данных корреляционного, многофакторного регрессионного анализа и ROC-анализа;

- выполнено научное обоснование и апробация применения в реальной клинической практике комплекса мероприятий, направленных на снижение утраты репродуктивной функции и/или восстановление фертильности пациенток, перенесших инфицированный выкидыш;

- предложена концепция развития ИВ, включающая в себя наличие дисбиотических изменений в различных экологических нишах организма на фоне генетической предрасположенности в виде полиморфизма генов, ассоциированных с ответом иммунной системы на инвазию патогена, и с развитием синдрома повышенной кишечной проницаемости;

- разработана и обоснована программа «маршрутизации» и медицинской реабилитации женщин с инфицированным выкидышем, позволяющая обеспечить восстановление и сохранение репродуктивной функции у данного контингента пациенток.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой исследования являются ретроспективный анализ и проспективное наблюдение с получением информации в ключевых контрольных точках. Объектом исследования выступали пациентки с ИВ, предметом исследования – причины возникновения, закономерности развития, особенности диагностики и клинического течения инфицированного выкидыша, а также предупреждение нарушений и/или утраты репродуктивной функции после перенесенного заболевания.

Исследование выполнено в общем дизайне ретроспективно-проспективного наблюдательного когортного исследования, где основные группы составили пациентки с ИВ, поступившие на лечение в стационар. В группы сравнения были включены пациентки с повторной нормально протекающей беременностью.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные, анкетные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом действующих на период их проведения нормативных документов, регламентирующих стандарты и порядок оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций с обоснованным расширением объема исследования с целью подтверждения рабочей научной гипотезы.

Протоколы исследования на каждом этапе исследования прошли этическую экспертизу и соответствовали принципам проведения медико-биологических исследований у человека. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием современных методов вариационной статистики.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. В генезе инфицированного выкидыша частота идентификации абсолютных патогенов значимо уступает удельному весу микробиоты, ассоциированной с дисбиозом влагалища, и составляет 6,2% и 33,6% соответственно, при этом данная тенденция нарастает с увеличением срока беременности и сохраняется после перенесенного ИВ. Частота возникновения дисбиотических нарушений в желудочно-кишечном тракте достоверно выше у пациенток с ИВ как в период беременности, так и в периоде последующего наблюдения по сравнению с пациентками с нормально протекающей беременностью как до начала терапии (55,9% vs 38,4%;  $p=0,008$ ), так и в течение 12 месяцев после выписки из стационара (48,4% vs 32,9%;  $p=0,032$ ).

2. Наиболее значимыми предикторами развития синдрома системного воспалительного ответа при поступлении в стационар пациенток с инфицированным выкидышем являются: повышение острофазовых показателей, усиление системной (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) и локальной (интерлейкин-1 $\beta$ , TLR4, GATA3, CD68) продукции маркеров воспаления наряду с увеличением индекса

локального воспаления по тесту «ИммуноКвантекс» в отделяемом из половых путей, а также возрастание показателя повышенной кишечной проницаемости (фекальный зонулин).

3. Наличие генетических полиморфизмов, ассоциированных с ответом иммунной системы на инвазию патогенов (носительства генотипа ТТ и/или Т-аллеля гена *TLR3* (С1234Т, rs3775291), генотипа СС и/или С-аллеля гена *IL1B* (С3954Т, rs1143634), генотипа GA и/или А-аллеля гена *TNF* (G238А, rs361525) является одним из факторов риска возникновения инфицированного выкидыша, при этом наиболее высокая корреляционная связь имела место между SNP-полиморфизмами в генах *IL1B* и *TLR3*.

4. Повышенный риск нарушения репродуктивной функции у пациенток, перенесших инфицированный выкидыш, статистически значимо ассоциирован с особенностями течения заболевания на этапе поступления в стационар (олиго- и ангидрамнион, идентификация абсолютных патогенов, ССВО IV, повышенные уровни интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , фибриногена свыше 8,0 г/л, избыточный рост микробиоты толстой кишки), наличием сопутствующих заболеваний (тяжелое течение рецидивирующей герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий, нарушения углеводного обмена, ожирение или значительное снижение индекса массы тела (ИМТ), наследственные коагулопатии), социальными факторами (возраст беременной старше 35 лет в момент госпитализации), анамнестическими факторами (кесарево сечение в анамнезе, предшествующее госпитализации, диагностированное бесплодие, самопроизвольный выкидыш в анамнезе, угроза прерывания при предшествующей беременности, клинически значимое кровотечение в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде).

5. У пациенток с ИВ отмечается значимо более высокая частота постабортной депрессии по сравнению с показателями у женщин с нормально протекающей беременностью и родами (17,2 vs 5,5%;  $p=0,022$ ). Общая частота психопатологических состояний у пациенток после ИВ достигает 40,8 %, в том числе генерализованных тревожных расстройств – 13,0 %, смешанных тревожно-депрессивных расстройств – 10,7 %, и расстройств приспособительных реакций – 7,1 %.

6. Концепция развития инфицированного выкидыша включает наличие дисбиотических изменений в различных экологических нишах организма на фоне генетической предрасположенности в виде полиморфизма генов, ассоциированных с ответом иммунной системы на инвазию патогена, и с развитием синдрома повышенной кишечной проницаемости. При разработке тактики ведения пациенток с ИВ следует учитывать наличие плазмид резистентности к препаратам противомикробной терапии, данные состава микробиоты нижних отделов урогенитального тракта, развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости, уровни лабораторных маркеров развития ССВО. Программа прегравидарной подготовки и реабилитации женщин с ИВ должна представлять собой персонифицированный подход с началом терапии в период

стационарного лечения с уточнением наличия факторов риска инфекционно-зависимого прерывания беременности и оценкой данных лабораторного исследования.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования обеспечивается адекватным объемом клинического материала, репрезентативностью проведенного комплексного обследования пациенток, перенесших ИВ, соответствием полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на Первой Всероссийской научно-практической конференции «Репродуктивная медицина» (Санкт-Петербург, 2014); VI Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2016); V, VI, VII Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023); IV, V, VII, VIII, IX, X, XI Санкт-Петербургском септическом форуме (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024); Конгрессе Межрегиональной Ассоциации по неотложной хирургии (Санкт-Петербург, 2021); научно-практической конференции «Акушерско-гинекологическая практика в современных реалиях: возможности и перспективы» (Хабаровск, 2023); научно-практических конференциях «Джанелидзе-ские чтения» (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024); 21-м, 22-м, 23-м Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Скорая медицинская помощь» (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024); XIX Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: критические состояния в экстренной медицине. Вопросы патогенеза, диагностики и интенсивной терапии» (Хива, Узбекистан, 2024), научно-практическом форуме «Неделя женского здоровья в Первом Меде» (Санкт-Петербург, 2025).

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при СПбГБУЗ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» (протокол № 2 от 21.03.2018; протокол № 9-11 от 15.11.2023).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют п.1 (исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний), п. 4 (разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний), п. 5 (экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты выполненной диссертационной

работы внедрены в систему подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практическую работу врачей акушеров-гинекологов ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

**Личный вклад автора** в получение научных результатов заключается в проведении сбора и анализа литературы по теме диссертационного исследования, формулировке цели и задач исследования, осуществлении планирования и организации исследования: определении объема и выборе методов исследований. Автор принимал участие в проведении клинического обследования пациенток, включенных в исследование, организации сбора и хранения первичного материала. Автором лично выполнены интерпретация результатов анализа, обобщение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Доля участия автора в получении и накоплении результатов – 100%, в выполнении лабораторных и инструментальных исследований – 40%, в проведении аналитического и статистического исследований – 100%.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 40 печатных работ, в том числе 11 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 8 статей в научно-практических журналах, 4 учебно-методических пособия, 17 работ, опубликованных в сборниках тезисов конгрессов и конференций, в которых достаточно полно изложены материалы диссертации. Получен патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с клинической характеристикой обследуемых групп пациентов, трех глав с описанием собственных полученных результатов, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения с используемыми в исследовании психометрическими опросниками. Общий объем диссертации изложен на 351 странице, включает 40 рисунков и 89 таблиц. Список литературы включает 448 источников, в том числе 111 отечественных и 337 иностранных публикаций.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Дизайн исследования.** В рамках исследования, проведенного на базе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» и ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, были обследованы 490 пациенток в возрасте от 20 до 40 лет. Из них у 417 (85,1 %) женщин

в анамнезе было инфекционно-зависимое преждевременное прерывание беременности, у 73 (14,9 %) женщин в анамнезе не было ИВ, в момент обследования у этих пациенток диагностирована нормально протекающая беременность на сроке от 8 до 19 недель.

**Критерии включения в исследование:** возраст от 20 до 40 лет включительно в период стационарного лечения по поводу инфицированного выкидыша; документально подтвержденный инфицированный выкидыш; желание и возможность участницы исследования выполнить предусмотренные протоколом исследования процедуры, подтвержденное наличием письменного информированного добровольного согласия.

**Критерии невключения в исследование:** возраст участницы исследования 19 лет и менее или 41 год и более в период в период стационарного лечения по поводу инфицированного выкидыша; гинекологические заболевания, относящиеся к группе N80-N98 МКБ X пересмотра, требующие хирургического лечения и/или назначения гормональной терапии (за исключением пациенток, которым с целью лечения ИВ была выполнена гистерэктомия); наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени и/или инвазивного рака шейки матки, а также любого другого онкологического заболевания в анамнезе; суб- и некомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной системы, развитие которых было диагностировано до нахождения в стационаре по поводу инфицированного выкидыша; аддиктивные расстройства и психиатрические заболевания; солидные злокачественные опухоли любой топической локализации или лимфопролиферативные заболевания как в анамнезе, так и выявленные в период проведения исследования; пациентки с ВИЧ-положительным статусом, хроническими вирусными гепатитами и/или сифилисом в анамнезе; нежелание пациентки принимать участие в выполнении любого из обозначенного в перечне объема исследований.

Задачи исследования, группы пациенток и использованные методы представлены в таблице 1. На **1 этапе** исследования сравнивали социально-демографические и антропометрические показатели пациенток, включенных в исследование (возраст, масса тела, ИМТ); данные общего и гинекологического анамнеза, результаты инструментальных и лабораторных исследований.

На **2 этапе работы** было проведено сравнение характеристик 417 пациенток в зависимости от выраженности ССВО. Обследуемые были распределены в 3 группы на основании критериев, предложенных американской коллегией врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (ACCP) и Обществом критической медицины (SCCM) на совместной согласительной конференции в 1992 г: частота сердечных сокращений  $\geq 90$  уд./мин; тахипноэ  $> 20$  дыханий в минуту и/или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст.; лейкоцитоз  $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , и/или удельный вес палочкоядерных нейтрофилов 10% и более; температура выше, чем  $38^\circ\text{C}$  или ниже  $36^\circ\text{C}$ . В соответствии с наличием или отсутствием ССВО пациентки были распределены на три группы: менее двух признаков – ССВО-отрицательные пациентки или группа без ССВО (группа сравнения); два признака и более – группа ССВО II-III; при наличии всех четырех

признаков с проявлением острофазовых биохимических показателей – группа ССВО IV.

Таблица 1 - Задачи, типы исследования, группы пациенток и использованные методы исследования

Тип исследования	Решаемая задача	Характеристика групп сравнительного наблюдения		Методы исследования		
		Основная группа	Группа сравнения			
Ретроспективно-проспективное	Анализ факторов риска возникновения инфицированного выкидыша	Пациентки с ИВ (n=417)		Пациентки с нормально протекающей беременностью (n=73)	Клинические, инструментальные, биохимические, коагулологические, гематологические, иммунологические, статистические	
Ретроспективно-проспективное	Поиск предикторов отягощенного и/или осложненного течения инфицированного выкидыша	Пациентки с инфицированным выкидышем		Пациентки с нормально протекающей беременностью (n=73)	Клинические, инструментальные, лабораторные, иммунологические, молекулярно-генетические, статистические	
		ССВО II-III (n=177)	ССВО IV (n=58)			Без ССВО (n=182)
		Пациентки с ИВ (n=273)				
Проспективное	Изучение генетических предикторов возникновения ИВ	Пациентки с ИВ в анамнезе (n=161)		Пациентки с 2 и более нормально протекавшими беременностями и родами в анамнезе из базы суррогатных матерей (n=78)	Клинико-anamnestические, генетические, статистические	
	Поиск дисбиотических нарушений после перенесенного ИВ	Пациентки с ИВ в анамнезе (n=122)		Нормально протекающая беременность (n=73)	Лабораторные, статистические	
	Изучение анамнестических, генетических, лабораторных предикторов нарушения репродуктивной функции	Пациентки с нарушениями репродуктивной функции после ИВ (n=122)		Пациентки с двумя и более нормально протекающими беременностями и родами в анамнезе (n=73)	Клинико-anamnestические, молекулярно-генетические, статистические	
	Анализ частоты, причин и проявлений нарушений репродуктивной функции	Пациентки с инфицированным выкидышем в анамнезе (n=169)			Клинические, инструментальные, лабораторные, статистические	
	Изучение частоты диагностики психопатологических состояний	Пациентки с инфицированным выкидышем в анамнезе (n=169)		Пациентки с двумя и более нормально протекавшими беременностями и родами в анамнезе (n=73)	Психологическое анкетирование, статистические	

Дискретирование пациенток и дальнейший сравнительный анализ внутри групп осуществляли по трем переменным: наличие и степень выраженности ССВО (без ССВО, ССВО II-III, ССВО IV), срок беременности при поступлении в стационар, исход

клинического варианта течения ИВ (с осложнениями или без осложнений), данные анамнеза, особенности репродуктивной функции.

Под осложненным течением заболевания понимали течение ИВ с одним или более вариантами течения: наличие ССВО IV, выполнение полостной операции, длительность госпитализации 22 и более суток, повторная госпитализация.

Сравнивали данные лабораторных исследований (показатели общего и биохимического анализов крови, параметры системы гемостаза, данные иммунологических исследований, данные молекулярно-генетических исследований), а также был выполнен поиск предикторов отягощенного и/или осложненного течения ИВ с помощью метода корреляционного анализа.

На **3 этапе исследования** было проведено медико-генетическое исследование по изучению распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с генетически детерминированным ответом иммунной системы, в выборке, включающей 239 пациенток. Пациентки были включены в две группы: группа 1 (основная) - 161 (67,3 %) женщина с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе; группа 2 (сравнения) – 78 (32,4 %) пациенток, имевших две и более нормально протекавших беременности в анамнезе и ранее выступавших или собирающихся выступить в качестве суррогатных матерей.

На **4 этапе исследования** проводили двухэтапное проспективное наблюдение за пациентками, в рамках которого были выполнены их обследования – через  $180 \pm 60$  и через  $360 \pm 100$  дней после выписки из стационара. В течение года после лечения ИВ проводилась комплексное изучение состояния здоровья пациенток, которое включало оценку влияния ИВ на показатели здоровья пациенток, а также поиск факторов риска, потенциально влияющих на нарушение репродуктивной функции у обследуемых женщин. Проводили комплексное обследование состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пациенток.

Для скринингового выявления депрессивных расстройств у 384 пациенток с ИВ в анамнезе в периоде последующего наблюдения в течение 12 месяцев после выписки из стационара использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) и Эдинбургскую шкалу постнатальной депрессии (EPDS). Также проведено психометрическое обследование пациенток с ИВ в анамнезе с привлечением медицинских психологов, с использованием опросников HADS, EDPS, SCL-90-R, SHAPS, MFI-20.

Проводили изучение распространенности бесплодия, а также определение ассоциаций между течением ИВ и последующим развитием бесплодия, анализ превалентности анамнестического бесплодия и/или ассоциированной с бесплодием патологии, оценка взаимосвязи между особенностями течения ИВ и последующими нарушениями репродуктивной функции.

С учетом высокого удельного веса тиреоидной патологии у этих пациенток выполняли УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), проводили обследование и/или консультацию эндокринолога для оценки показателей эндокринной системы, влияющих на

репродуктивную функцию.

Схема изучения репродуктивного анамнеза пациенток, включенных в исследование, представлена на рисунке 1. Установлено, что 57,4% пациенток после выписки из стационара планировали беременность в течение 1-2-х лет, при этом самостоятельно беременность наступила только у 9,3% пациенток. Из остальных 97 пациенток 62 (63,9%) пациентки обратилась к репродуктологу, 26 (36,1%) – к врачу акушеру-гинекологу.

Среди женщин, изначально не планировавших беременность (n=72) после выписки из стационара, спонтанная незапланированная беременность наступила в двух (2,8%) случаях, из которых в одном случае пациентка прервала беременность (медицинский аборт), в другом случае беременность закончилась срочными родами. Также из данной подгруппы в связи с изменением социальных обстоятельств (вступление в новый брак или наличие нового постоянного полового партнера) 29,2% женщин (n=21) обратились к репродуктологу по причине ненаступления беременности в течение относительно длительного времени. Таким образом, спонтанная незапланированная (n=2) или самостоятельная (n=9) беременность наступила только у 11 (6,5%) женщин с инфицированным выкидышем в анамнезе.



Рисунок 1 – Схема изучения репродуктивного анамнеза пациенток, включённых в исследование

При анализе результатов консервативного лечения бесплодия (n=29) или вспомогательных репродуктивных технологий (n=69) у 98 пациенток, проходивших лечение по поводу отсутствия беременности при регулярной половой жизни (в браке), эффективность этих методов суммарно составила 43,9%.

На заключительном этапе исследования были определены прогностические факторы риска ИВ, а также эффективности лечения этого контингента пациенток. Были

определены клинико-лабораторные детерминанты, усугубляющие риск инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности и бесплодия.

### **Методы исследования**

Проведено изучение жалоб и анамнеза пациенток, клиническое и гинекологическое обследование с использованием общепринятых методов.

**Инструментальные исследования** включали: УЗИ органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы, эндометрия. Эхографическое исследование проводили на аппарате «ACUSON Antares» (Siemens Medical Solution). Визуализацию внутриматочной патологии выполняли с помощью офисного гибкого гистерофиброскопа Karl Storz (Германия) 11264 ВВ с рабочим каналом.

**Лабораторные исследования** включали: общий и биохимический анализы крови; коагулограмма; исследование уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, а также антитиреоидных антител, исследование уровня сывороточного зонулина.

Общий и клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе «Sysmex XN-1000», биохимический анализ крови - с помощью автоанализатора «Сапфир 400» (Япония), анализ показателей гемостаза - с использованием автоматического анализатора «StaCompact» (Stago, Франция).

Проводили стандартные бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого из половых путей с определением чувствительности к противомикробным препаратам диско-диффузионным методом на среде Мюллера-Хилтона.

Для обнаружения абсолютных патогенов также проводили верификацию условно-патогенной микробиоты, вируса папилломы человека (ВПЧ) и оценку выраженности локальной воспалительной реакции. Кал для исследования микробиоты толстой кишки забирали в первые двое суток поступления пациенток в стационар.

Бактериоскопическое исследование отделяемого половых органов включало оценку микробиоценоза влагалища по данным микроскопии и бактериоскопии мазка, окрашенного по Граму. Для выявления микроорганизмов (аэробных и анаэробных бактерий, грибов) использовали тест-систему «LaChema» фирмы Pliva (Брно, Чехия).

**Молекулярно-генетическому исследованию** подвергалось отделяемое из половых путей, идентифицируемое соответствующими тест-системами для автоматической оценки локального иммунитета. Исследование микробиоты влагалища выполняли с использованием модифицированного мультиплексного теста на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. С помощью данного теста детектировали общую концентрацию бактериальной ДНК, соответствующую общей бактериальной массе (ОБМ), а также концентрацию (абсолютную и относительную) отдельных групп микроорганизмов с помощью тест-системы «Фемофлор-скрин». ВПЧ идентифицировали с помощью системы «ВПЧ-квант-21». Наличие плазмид

резистентности к противомикробным препаратам определяли с помощью наборов «БакРезиста GLA» («ДНК-Технология», РФ).

Оценку **локальной воспалительной реакции** во влагалище проводили путем определения в отделяемом из половых путей уровней транскриптов (матричных РНК) маркеров локального иммунного ответа: ИЛ-1 $\beta$ , -10, -18, TLR4, GATA3, CD68, B2M и ФНО- $\alpha$ , – методом обратнo-транскриптазной ПЦР с использованием диагностических наборов мультиплексной тест-системой «ИммуноКвантекс» («ДНК-Технология», РФ). По результатам исследования уровней транскриптов про- и противовоспалительных цитокинов проводили автоматический расчет индекса воспаления (%) с заключением о наличии локальной воспалительной реакции.

Для **исследования микробиоты копрофильтрата** использовали тест-систему «Колонофлор» («Альфалаб», РФ).

При обследовании пациенток проспективного исследования проводили **молекулярно-генетическое исследование микробиоты влагалища и эндометрия** с использованием мультиплексного теста на основе ПЦР в режиме реального времени «Эндофлор» и «Фемофлор» («ДНК-Технология», РФ), с помощью которого определяли патогенные микроорганизмы и вирусы (вирус герпеса человека 6 типа, цитомегаловирус (HHV-6A), вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1/2 типа (HSV1/2)).

Молекулярно-генетическое исследование распространенности генетических SNP-полиморфизмов генов, перечень которых был определен дизайном исследования, определяли по стандартной методике. Для определения полиморфизма генов использовали периферическую кровь пациенток. Использовали наборы «ДНК-технология» (РФ). ДНК выделяли наборами «ГС-генетика». Амплификацию ДНК производили на приборе «ДТ-Прайм» («ДНК-технология», РФ). ПЦР в режиме реального времени проводили в объеме на детектирующем амплификаторе «ДТ-Прайм» («ДНК-технология», РФ). У пациенток, включенных в клинико-генетическое исследование, выполняли определение следующих полиморфизмов (согласно инструкции производителя соответствующих тест-систем): полиморфизм G894T (Glu298Asp, rs1799983) гена эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (*NOS3*); полиморфизм 1234C>T (p.Leu412Phe, rs3775291) гена толл-подобного рецептора 3-го типа *TLR3*; полиморфизмы 3954C>T (rs1143644) и -511C>T (rs16944) гена интерлейкина-1 $\beta$  (*IL1 $\beta$* ); полиморфизмы G-308A (rs1800629) и G238A (rs361525) гена фактора некроза опухоли (*TNF*).

Результаты анализов позволяли дать три типа заключений: гомозигота по аллелю 1, гетерозигота, гомозигота по аллелю 2.

Методом **иммуноферментного анализа** на планшетном анализаторе «Victor X5» («PerkinElmer», Inc., США) проводили исследование гормонов пептидной и аминокислотной (АМГ, ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, Т4) и стероидной (эстрадиол, тестостерон, 17-ОП) структуры, антитиреоидных антител (АТ к ТПО и ТГ), про- и противовоспалительных цитокинов, определение маркеров «текущей кишки» с

использованием соответствующих тест-систем.

**Маркеры синдрома «текущей кишки»** – уровни сывороточного и фекального зонулина – определяли с помощью тест-системы «BlueGene Biotech» (КНР).

**Иммуногистохимическое исследование** выполняли при проспективной оценке репродуктивной функции на экспрессию маркеров хронического эндометрита (CD16, CD20, CD56, CD138) в ткани эндометрия, при этом визуализация реакции «антиген-антитело» проводилась с использованием соответствующих моноклональных антител на экспрессию определяемых маркеров с применением системы детекции EnVision, на аппарате «Autostainer Link 48» («Dako», Дания).

Для исследования **синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)** использовали водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой с помощью тест-набора «Сибртест» («Изокарб», РФ).

**Статистический анализ полученных данных** осуществляли при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft® Inc., США). Использованы методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки значимости различий. Количественные показатели представляли в виде  $M (SD)$ , где  $M$  – среднее значение, а  $SD$  – среднее квадратичное отклонение, а также в виде  $Me (25\%Q - 75\%Q)$ . Оценку распределения значений проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова.

При нормальном распределении признака анализ статистической значимости проводили по классическому варианту с применением t-критерия Стьюдента. Анализ различий в независимых выборках, где распределение количественного признака отличалось от нормального, проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Различия качественных признаков анализировали при помощи критерия  $\chi^2$  или с использованием непараметрического точного критерия Фишера. Соответствие частот аллелей равновесию Харди–Вайнберга выполнялось на онлайн-калькуляторе соответствующего равновесия для 2 аллелей на сайте <https://wpcalc.com>.

С помощью корреляционного анализа проводили поиск ассоциаций риска ИВ с показателями клинического обследования, анамнеза, результатами инструментальных и лабораторных исследований, а также с частотой возникновения бесплодия у пациенток, включенных в исследование. Предикторы риска ИВ, а также прогностические факторы профилактических и лечебных мероприятий в отношении данного контингента пациенток определяли с помощью многофакторного регрессионного анализа.

Для разработки моделей расчета риска развития выраженного ССВО и последующего бесплодия у пациенток с ИВ проведен ROC-анализ в программе MedCalc statistical software с построением ROC-кривых и LOESS-графиков, которое выполнялось в программе PAST4. Предикторы риска ИВ, а также прогностические факторы профилактических и лечебных мероприятий в отношении данного контингента пациенток определяли с помощью многофакторного регрессионного анализа.

Достоверность различий подтверждалась в случае недостижения  $p$  порогового

уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клиническая характеристика обследуемых групп пациенток.** Проведено сравнительное клинико-инструментальное исследование, в которое были включены 73 женщины со второй или последующей нормально протекавшей (физиологической) беременностью в анамнезе (группа 1 - Нормально протекающая беременность) и пациентки с ИВ, которые были распределены в две группы: группа 2 (ранний выкидыш) - 225 пациенток (53,9%) с преждевременным инфекционно-зависимым преждевременным прерыванием беременности на сроке до 12 недель беременности; группа 3 (поздний выкидыш) - 192 пациентки (46,1%) с преждевременным инфекционно-зависимым прерыванием беременности на сроке от 13 до 22 недель беременности.

Анализ характеристик всех ( $n = 417$ ) пациенток с ИВ при поступлении в стационар показал, что наиболее высокий удельный вес ( $n=170$ ; 40,8%) приходится на пациенток при сроке беременности от 8 до 12 недель. Детей имели 209 пациенток (50,1%). Анализ гинекологических заболеваний в анамнезе обследуемых пациенток различных групп показал, что наиболее часто встречающимися гинекологическими заболеваниями у обследуемых пациенток были аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит и микоплазменная инфекция. Статистически значимых различий по частоте сопутствующих общесоматических и гинекологических заболеваний в группах пациенток, включенных в исследование, выявлено не было.

Наибольший удельный вес в структуре пациенток с ИВ составляли повторнوبرеменные ( $n=308$ ; 73,9%) пациентки в возрасте от 25 до 35 лет ( $n=170$ ; 40,8%) с двумя и более половыми партнерами ( $n=283$ ;  $n=67,9\%$ ), поступившие в стационар в сроке беременности от 8 до 12 недель включительно ( $n=170$ ; 40,8%), при этом отсутствовали какие-либо значимые анамнестические данные и/или сопутствующие заболевания. Статистически значимых межгрупповых отличий по показателям изучения микробиоты половых путей у пациенток с ИВ в момент поступления в стационар выявлено не было за исключением частоты выявления *Peptostreptococcus spp.* Значение этого показателя было достоверно ниже ( $p<0,05$ ) пациенток с ИВ относительно группы женщин с нормально протекающей беременностью.

Абсолютные патогены – *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *HSV-1*, *HSV-2* и *CMV* – были выявлены у 25 (6,0%) пациенток с ИВ, примерно с одинаковой частотой в группах 2 ( $n=14$ ; 6,2%) и 3 ( $n=11$ ; 5,7%), при этом сочетание двух патогенов было выявлено в 6, а сочетание 3-х патогенов – в 1 случае. При этом наиболее часто выявляемыми патогенами были *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*. В группе сравнения абсолютных патогенов отмечено не было, поскольку их наличие являлось критерием исключения из группы сравнения.

По результатам оценки распространенности генов резистентности к противомикробным препаратам в изолятах ( $n=84$ ) отделяемого из половых путей было

установлено, что в 32 (38,1%) случаях выявлено от одного до 14 генов резистентности к противомикробным препаратам. Чаще определялись гены резистентности к цефалоспорином и пенициллинам (n=12, 14,3%), а также к карбопенемам (n=11, 13,1%). Статистически значимых межгрупповых различий по распределению пациенток с ИВ по генотипам антибиотикорезистентности выявлено не было.

Установлено значимое увеличение частоты сниженного количества бифидобактерий (5,5% vs 10,1%;  $\chi^2=4,403$ , p=0,036), бутират-продуцирующих бактерий (19,2% vs 27,0%;  $\chi^2=3,888$ , p=0,049) при повышенной частоте избыточного количества некоторых представителей нормобиоты (13,7% vs 29,8%;  $\chi^2=7,204$ , p=0,008) и СИБР (2,7% vs 10,6%;  $\chi^2=4,25$ , p=0,04).

**Сравнительная характеристика пациенток с ИВ в зависимости от выраженности системного воспалительного ответа.** Анализ клинических вариантов течения ИВ у пациенток, включенных в исследование, показал, что в исследуемой выборке чаще всего наблюдались случаи развития ССВО (-) и ССВО II-III - соответственно у 182 (43,6%) и 177 (42,4%) женщин (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациенток с инфицированным выкидышем по степени выраженности системного воспалительного ответа

Наличие ССВО	Пациентки основных групп с ИВ (n=417)	
	Абс.	%
Без ССВО	182	43,7
ССВО II - III	177	42,4
ССВО IV	58	13,9

У 58 пациенток с ИВ (13,9%) был диагностирован ССВО IV. Анализ клинических вариантов течения ИВ показал, что неосложненный вариант наблюдался у 152 пациенток (83,5%) группы 1 (без ССВО), тогда как во второй группе (ССВО II - III) значение показателя было статистически значимо ниже (p<0,05) - неосложненный вариант ИВ имел место только в 53,7% случаев (n=95). Осложненный вариант ИВ был отмечен только у 30 пациенток (16,5%) группы 1 (без ССВО), в группах 2 и 3 значение показателя было достоверно выше (p<0,05) - 82 (46,3%) и 58 (100%) случаев соответственно.

Оценка показателей общего анализа крови пациенток с ИВ в анамнезе показала отсутствие существенных отклонений от референсных значений у пациенток разных групп по большинству исследуемых показателей. Достоверных различий также установлено не было, за исключением количества эритроцитов и лейкоцитов, СОЭ.

При сравнении биохимических показателей крови пациенток с ИВ не было отмечено значимых сдвигов большинства показателей по сравнению с референсными значениями и при межгрупповом сравнении. В группе 3 были статистически значимо выше (p<0,05), чем в группе 1 значения таких параметров, как уровни лактата и С-реактивного белка.

Анализ показателей системы гемостаза выявил наличие ряда отклонений от

референсных значений. Так, количество тромбоцитов в группе 2 составило 246,2 (158,0-403,2)  $\times 10^9/\text{л}$ , что было несколько выше, чем в группе 1 - 233,7 (147,3-389,3)  $\times 10^9/\text{л}$ . У пациенток третьей группы (ССВО IV) количество тромбоцитов было на уровне 243,2 (162,1-412,1)  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ).

Сопоставление значений уровня фибриногена показало, что у пациенток группы 1 (без ССВО) величина этого показателя составила 3,67 (1,87-6,11) г/л, ниже ( $p < 0,05$ ) значения 2 группы - 5,89 (3,95-7,84) г/л. У пациенток 3 группы (ССВО IV) уровень показателя был также повышен, составив 8,21 (6,28-11,33) г/л.

Оценка АЧТВ позволила установить, что в группе 2 величина этого показателя составила 22,7 (14,0-25,3) с и была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) таковой в группе 1 - 26,7 (17,3-30,5) с. У пациенток группы 3 уровень АЧТВ составил 21,4 (15,1-27,4) с и был также статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в первой группе.

Сравнение концентраций фекального зонулина продемонстрировало, что максимальной была его величина у пациенток с осложненным течением ИВ и составила 214,4 (177,8–291,2) нг/мл. Показатель был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у женщин с нормально протекающей беременностью - 102,6 (74,3–167,5) нг/мл. В группе пациенток с неосложненным течением ИВ уровень фекального зонулина составил 177,4 (161,5,5–267,9) нг/мл и был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе, но достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе с осложненным ИВ - 214,4 (177,8–291,2) нг/мл.

При сравнении уровней сывороточного зонулина в зависимости от выраженности ССВО не было выявлено достоверных межгрупповых различий, тогда как уровни фекального зонулина, определенного в копрофильtrate у пациенток без ССВО, с ССВО II-III и IV составили 177,4 (161,5–267,9), 190,8 (175,3-204,6), 214,4 (177,8-291,2) нг/мл, два последних значения было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе без ССВО (таблица 3).

Таблица 3 - Уровни зонулина у пациенток с ИВ в зависимости от выраженности ССВО, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатели	Группа 1 Пациентки без ССВО (n=88)	Группа 2 Пациентки с ССВО II-III (n=54)	Группа 3 Пациентки с ССВО IV (n=58)
Сывороточный зонулин, нг/мл	197,2 (172,2-225,4)	202,5 (181,5-230,3)	200,6 (172,7–299,2)
Фекальный зонулин, нг/мл	177,4 (161,5–267,9)	190,8 (175,3-204,6)*	214,4 (177,8-291,2)*#

Примечание: \* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений в сравнении с пациентками без ССВО (кр. Манна-Уитни); # - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой с ССВО II-III (кр. Манна-Уитни)

Полученные данные свидетельствуют, что уровень фекального зонулина является более специфичным маркером как осложненного течения инфицированного выкидыша,

так и ИВ при поступлении пациентки в стационар.

**Иммунологические показатели.** Установлено, что пациентки без ССВО отличались от пациенток с нормально протекающей беременностью по уровням ИЛ-6 (1,63 (0,7-3,21) vs 1,15 (0,49-2,5) пг/мл;  $p=0,049$ ) и ИЛ-10 (4,32 (2,98-9,6) vs 3,39 (2,05-6,82) пг/мл;  $p=0,046$ ) (таблица 4). Концентрации этих цитокинов коррелировали с увеличением выраженности воспалительного ответа, при этом наиболее значимый ответ наблюдался по повышению уровней ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , концентрации других интерлейкинов (ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ ) в меньшей степени повышались с усилением воспалительной реакции.

Таблица 4 – Уровни цитокинов у пациенток с инфицированным выкидышем с ССВО и без ССВО,  $M \pm m$ ; Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатели	Группа 1 Пациентки без ССВО (n=96)	Группа 2 Пациентки с ССВО II-III (n=124)	Группа 3 Пациентки с ССВО IV (n=53)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,1 $\pm$ 0,29	3,72 $\pm$ 0,67	6,42 $\pm$ 1,2
	1,44 (0,65-2,88)	2,15 (0,93-3,89)	6,40 (2,71-11,9)
p	0,24	0,019 <sup>#</sup>	0,008 <sup>Δ</sup> (<0,001 <sup>#</sup> )
ИЛ-6, пг/мл	1,97 $\pm$ 0,23	5,89 $\pm$ 0,84	17,06 $\pm$ 3,55
	1,63 (0,7-3,21)	2,63 (1,34-5,12)	10,75 (5,5-19,72)
p	0,049	0,001 <sup>#</sup>	0,001 <sup>Δ</sup> (<0,0001 <sup>#</sup> )
ИЛ-8, пг/мл	1,24 $\pm$ 0,13	2,04 $\pm$ 0,38	6,2 $\pm$ 0,89
	1,1 (0,52-1,51)	1,42 (0,76-2,25)	3,99 (3,11-5,98)
p	0,17	0,028 <sup>#</sup>	0,011 <sup>Δ</sup> (0,004 <sup>#</sup> )
ИЛ-10, пг/мл	7,19 $\pm$ 0,95	9,77 $\pm$ 1,17	15,03 $\pm$ 1,96
	4,32 (2,98-9,6)	6,1 (4,08-14,73)	9,98 (5,34-18,92)
p	0,046	0,02 <sup>#</sup>	0,018 <sup>Δ</sup> (0,009 <sup>#</sup> )
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,45 $\pm$ 0,24	3,61 $\pm$ 0,36	5,68 $\pm$ 0,54
	2,15 (0,44-3,74)	3,42 (0,95-6,08)	5,03 (1,95-8,43)
p	0,34	0,004 <sup>#</sup>	0,048 <sup>Δ</sup> (0,002 <sup>#</sup> )

Примечания:

# - статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 1

Δ - статистическое значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 2

По результатам оценки локального цитокинового профиля посредством определения мРНК в биоматериале, полученном в отделяемом из половых путей, было установлено, что при осложненном течении ИВ наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение транскриптов ИЛ-1 $\beta$ , TLR4 при одновременном достоверном снижении ( $p < 0,05$ ) уровней мРНК ИЛ-18, GATA3, CD68 (таблица 5). У пациенток с осложненным течением ИВ установлено многократное ( $p < 0,001$ ) повышение среднего индекса воспаления по сравнению с пациентками с нормально протекающей беременностью и с группой с неосложненным течением ( $p < 0,05$ ).

Сравнение результатов обследования пациенток с ИВ в анамнезе в зависимости от выраженности признаков ССВО показало, что развитие системного воспалительного

ответа достоверно чаще наблюдается у пациенток с осложнённым вариантом ИВ.

Таблица 5 - Локальный цитокиновый профиль у пациенток с различным течением инфицированного выкидыша, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатель*	Группа сравнения	Пациентки с инфицированным выкидышем	
	Нормально протекающая беременность	Неосложненное течение	Осложненное течение
	n=20	n=36	n=35
ИЛ-1β	3,8 (2,0-5,4)	4,6 (2,4-6,1)	5,1* (3,1-8,2)
ИЛ-10	2,2 (1,1-5,1)	2,3 (1,3-6,0)	2,1 (1,3-5,4)
ИЛ-18	3,6 (1,2-6,2)	3,1(1,7-5,9)	2,2* (1,3-5,2)
ФНО-α	3,2 (1,1-5,3)	3,1 (1,3-6,1)	3,0 (1,5-5,7)
TLR4	2,0 (0,9-4,1)	2,4 (1,1-5,2)	3,1* (1,3-5,4)
GATA3	3,0 (1,2-5,1)	3,5 (1,2-6,0)	3,5* (1,4-5,5)
CD68	3,7 (1,4-6,3)	4,0 (2,3-7,0)	4,5*(2,5-7,4)
B2M	5,1(3,1-7,2)	5,4 (2,4-6,9)	5,5 (1,9-7,6)
Средний индекс воспаления, %	6,6 (3,8-8,9)	63,2* (54,6-78,5)	87,4* (71,2-97,3)

Примечание: \*данные цитокинов представлены в виде уровней мРНК (log-трансформированное количество копий на 1 мл)

Анализ распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с детерминированным ответом иммунной системы пациенток с инфицированным поздним выкидышем. Для исследования роли полиморфных вариантов генов в основную группу была включена 161 пациентка с поздним ИВ. В качестве группы сравнения были выбраны пациентки с двумя и более нормально протекавшими беременностями в анамнезе из базы суррогатных матерей (n=78), при этом протекающая беременность с донорским эмбрионом не отличалась от обычной самостоятельной беременности с «полуаллогенными эмбрионами». Характеристика групп пациенток и генетические показатели представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Группы пациенток и анализируемые полиморфизмы генов

Основная группа (n=161)	Группа сравнения (n=78)	Генетические исследования	
		Гены	Полиморфизмы
Пациентки с инфицированным выкидышем в анамнезе	Пациентки с двумя и более нормально протекавшими беременностями в анамнезе	NOS3	G894T (rs1799983)
		TLR3	C1234T (rs3775291)
		IL1B	3954C>T (rs1143644)
		IL1B	-511C>T (rs16944)
		TNF	G-308A (rs1800629)
		TNF	G238A (rs361525)

Установлено, что носительство генотипа T/T и аллеля T гена *TLR3* (C1234T), генотипа CC и аллеля C гена *IL1B* (C3954T), генотипа GA и аллеля A гена *TNF* (G238A) увеличивает риск возникновения ИВ. В то же время полученные результаты

свидетельствуют, что носительство генотипа Т/Т в гене *NOS3* (G894T), генотипов С/Т, аллеля С в гене *TLR3* (C1234T), генотипов С/Т и Т/Т, а также аллеля Т в гене *IL1B* (C3954T), генотипа G/G и/или аллеля G гена *TNF* (G-308A) не исключает, но существенно снижает относительный риск развития инфицированного выкидыша (таблица 7).

Таблица 7 – Генотипы (аллели), достоверно изменяющие относительный риск возникновения инфицированного выкидыша

Ген	Полиморфизм	Генотип (аллель)	ОШ	ОР	95 % ДИ (для ОР)	$\chi^2$	p
Увеличивающие относительный риск ИВ							
TLR3	C1234T (rs3775291)	генотип Т/Т	3,018	1,387	1,182–1,628	10,784	0,003
		аллель Т	1,667	1,176	1,036–1,334	4,991	0,023
IL1B	C3954T (rs1143644)	генотип С/С	3,563	1,899	1,397–2,581	19,629	<0,001
		аллель С	4,953	2,047	1,513–2,77	40,287	<0,001
TNF	G238A (rs361525)	генотип GA	2,744	1,314	1,116–1,549	7,945	0,005
		аллель А	2,519	1,271	1,117–1,445	8,616	0,004
Уменьшающие относительный риск ИВ							
NOS3	G894T	генотип Т/Т	0,297	0,578	0,309–1,081	5,451	0,020
TLR3	C1234T (rs3775291)	аллель С	0,591	0,851	0,750–0,965	4,991	0,023
		генотип С/Т	0,414	0,749	0,611–0,918	7,114	0,009
IL1B	C3954T (rs1143644)	генотип С/Т	0,35	0,662	0,49–0,895	9,699	0,002
		генотип Т/Т	0,069	0,202	0,056–0,731	16,579	<0,001
		аллель Т	0,209	0,488	0,361–0,661	40,287	<0,001
TNF	G-308A (rs1800629)	генотип G/G	0,35	0,751	0,638–0,883	9,183	0,003
		аллель G	0,397	0,787	0,692–0,895	8,616	0,004

**Анализ распространенности ассоциированных с бесплодием факторов у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе.** Исследование по распространенности ассоциированных с бесплодием факторов у пациенток с ИВ в анамнезе проводилось на двух связанных между собой выборках, т.е. часть пациенток одной выборки могла быть включена в другую группу. Первое исследование носило сравнительный характер, в группу сравнения были включены женщины, средний возраст которых был сопоставим с характеристиками основной группы, с двумя и более успешными беременностями в анамнезе. Сравнение исследуемых параметров проводилось на установленных дизайном контрольных точках, при этом за нулевую устанавливалась дата выписки из стационара или родильного дома соответственно.

Вторая часть исследования явилась продолжением первой и включала исследование репродуктивной функции после ИВ в анамнезе с увеличением количества участников исследования с учетом репродуктивного возраста, исходов лечения основного заболевания, желания реализовать репродуктивную функцию и других критериев включения и невключения.

Для отбора пациенток из основной группы (n=417) проводили скрининг путем

рандомизации в соотношении 1:3, после чего итоговая выборка составила 138 женщин. Ряд пациенток (16) были исключены из исследования вследствие низкой комплаентности и / или ряда социальных причин (рисунок 2). Таким образом, итоговая выборка для проспективного обследования составила 122 пациентки. Группу сравнения составили 73 пациентки с нормально протекающей беременностью в анамнезе.



Рисунок 2 – Схема отбора пациенток и дизайн исследования

В обеих группах оценивали в динамике проявления синдрома «текущей кишки» в течение года после инфицированного выкидыша, пациенток обследовали на 2 визитах: на первый визит пациенток приглашали через 180 дней после выписки из роддома или стационара, на второй визит - через 360 дней. Также в указанный период были проведены психометрические исследования.

**Исследование микробиоты половых путей.** Установлено наличие ряда отличий распространенности дисбиотических процессов урогенитального тракта у обследуемых женщин. Так, на первом визите у пациенток с ИВ статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, определялся бактериальный вагиноз и аэробный вагинит. При этом в группе сравнения статистически значимо чаще выявлялся нормоценоз. Распространенность дисбиотических процессов была выше в группе пациенток с ИВ в анамнезе.

На первом визите ( $180 \pm 60$  сут.) распространенность бактериального вагиноза была достоверно выше в основной группе: 8,20 vs 18,9% ( $\chi^2 = 4,079$ ,  $p = 0,044$ ). У пациенток с нормально протекающей беременностью и родами в анамнезе статистически значимо чаще выявлялся нормоценоз на 1 и 2 визитах: 58,9 vs 41,0% ( $\chi^2 = 5,879$ ,  $p = 0,026$ ) и 67,1 vs 36,9% ( $\chi^2 = 16,725$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно.

При исследовании уровней фекального и сывороточного зонулина в

копрофильtrate и сыворотке крови было установлено, что на I визите уровень сывороточного зонулина у пациенток с ИВ в анамнезе был достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения (152,4 (140,2–183,2) vs 167,2 (160,7–175,7),  $p=0,046$ ) (таблица 8). Статистически значимых межгрупповых различий концентраций фекального зонулина отмечено не было.

Таблица 8 – Уровни зонулина у пациенток в различные сроки обследования

Показатель	Нормально протекающая беременность и роды в анамнезе (n=73)		Инфицированный выкидыш (n=122)	
	I визит	II визит	I визит	II визит
Сывороточный зонулин, нг/мл	152,4 (140,2–183,2)	148,1 (137,7; 178,5)	167,2* (160,7–175,7)	159,4 (133,2–191,0)
Фекальный зонулин, нг/мл	102,6 (90,3; 118,8)	109,8 (97,5; 121,4)	118,4 (104,6–127,5)	113,4 (98,9–291,2)

Примечание: \* различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) относительно показателя в группе пациенток с нормально протекающей беременностью

При оценке концентраций сывороточного и фекального зонулина в конце проспективного наблюдения на 2 визите достоверных различий по уровням исследуемых маркеров не наблюдалось.

**Распространенность эндокринной патологии в момент обследования пациенток.** На I этапе исследования после отбора пациенток из итоговой выборки по результатам скрининга и сопоставления с анамнестическими данными представителей дополнительной выборки у обследуемых пациенток был диагностирован ряд эндокринных нарушений. Так, гиперпролактинемия в анамнезе отмечалась у 11,2% женщин итоговой выборки (таблица 9).

При проспективном исследовании повышенные уровни пролактина были зарегистрированы у 8,3% пациенток, при детальном анализе было установлено, что фракция мономерного пролактина была повышена у 7,1% пациенток.

Тиреоидная патология была выявлена в анамнезе у 6,5% (11 пациенток) из итоговой выборки и у 25,0% (9 пациенток) из дополнительной выборки. При проспективном изучении функции ЩЖ на основании определения уровня тиреотропного гормона и антитиреоидных антител было установлено, что в итоговой выборке нормотиреоз был зафиксирован у 89,9% (n=152) пациенток.

Недостаточность ЩЖ, включая субклинический гипотиреоз, была диагностирована у 5,9% (n=10) пациенток, при этом 3,6% (n=6) пациенток принимали заместительную гормональную терапию - левотироксин в различных дозах. Субклинический гипертиреоз в период проспективного исследования был выявлен у 2,4% (n=4) пациенток.

После УЗИ ЩЖ и консультации эндокринолога были сформулированы диагнозы, частота выявления тиреоидной патологии была следующей: аутоиммунный тиреоидит – 11,2%, диффузный токсический зоб – 1,8%, идиопатический гипотиреоз и узловой

нетоксический зоб - по 1,2%, идиопатический гипотиреоз – 0,6%. Распространенность патологии ЩЖ с учетом данных анамнеза и вновь выявленных случаев составила 16,0 %, при этом частота впервые выявленной патологии составила 10,1%.

Таблица 9 – Превалентность репродуктивно значимых эндокринных нарушений

Показатель	Итоговая выборка (n=169)	Дополнительная выборка	
		Данные анамнеза (n=22)	Гемоконтактные инфекции (n=14)
<b>Гиперпролактинемия</b>			
Гиперпролактинемия (по данным обследования)	14 (8,3%)	-	-
Повышенный уровень мономерного пролактина	12 (7,1%)	-	-
Гиперпролактинемия в анамнезе	19 (11,2%)	5 (22,7%)	3 (21,4%)
<b>Тиреоидный статус (по данным анамнеза)</b>			
Нет диагностированной патологии ЩЖ	158 (93,5%)	17 (77,3%)	11 (78,6%)
Аутоиммунный тиреоидит в анамнезе	7 (4,1%)	2 (9,1%)	2 (14,3%)
Узловые образования ЩЖ в анамнезе	2 (1,2%)	3 (13,6%)	-
Другая патология ЩЖ	2 (1,2%)	-	1 (7,1%)
<b>Тиреоидный статус (в период проспективного обследования)</b>			
Эутиреоз	146 (86,4%)	7 (31,8%)	3 (21,4%)
Медикаментозно компенсированный эутиреоз	6 (3,6%)	2 (9,1%)	1 (7,1%)
Гипотиреоз и субклинический гипотиреоз	10 (5,9%)	-	1 (7,1%)
Субклинический гипертиреоз	4 (2,4%)	-	-
Повышенный уровень АТ ТГ	22 (13,0%)	-	-
Повышенный уровень АТ ТПО	18 (10,7%)	-	-
Повышенный уровень антител к рТТГ	3 (1,8%)	-	-
н.д.	-	13 (59,1%)	9 (64,3%)

На основании исследования уровней ФСГ и АМГ была выполнена оценка состояния гипофизарно-гонадной функции у пациенток исследуемой выборки. Установлено, что преждевременное истощение функции яичников имело место у 3,6%, снижение овариального резерва – в зависимости от уровня АМГ или количества антральных фолликулов – у 9,5-11,24 % пациенток (таблица 10).

**Превалентность трубно-перитонеального бесплодия у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе.** При изучении функциональной проходимости маточных труб было установлено, что у 24,3% пациенток из основной выборки имелись данные о проведенном исследовании по оценке проходимости маточных труб, выполненных с помощью инструментальных методов или интраоперационно во время лапароскопической операции. С учетом выполненной ультразвуковой гистеросальпингографии и данных анамнеза у 128 (75,7%) пациенток было установлено,

что частота выявления нарушений проходимости маточных труб в проспективной когорте составила 13,0%, в объединенной когорте – 13,6%. При этом нарушение проходимости обеих маточных труб в проспективной когорте имело место у 4,7% пациенток.

Таблица 10 – Состояние гипофизарно-гонадной функции и овариального резерва у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе

Показатель	Итоговая выборка (n=169)	Дополнительная выборка	
		данные анамнеза (n=22)	гемоконтактные инфекции (n=14)
Тип исследования, в ходе которого получены данные			
Выполнено проспективно	131 (77,5%)	-	-
Анамнестические данные	38 (22,5%)	22 (100%)	14 (100%)
Показатели овариального резерва и гипофизарно-гонадной функции			
Снижение овариального резерва (по данным АМГ), n (%):	19 (11,24%)	6 (27,3%)	2 (14,3%)
АМГ - от 1,0 до 1,2 нг/мл	9 (5,3%)	н.п.	н.п.
АМГ - от 0,5 до 1,0 нг/мл	7 (4,1%)	н.п.	н.п.
АМГ < 0,5 нг/мл	3 (1,8%)	н.п.	н.п.
Снижение овариального резерва (по данным КАФ), n (%):	16 (9,5%)	-	-
Преждевременное истощение функции яичников, n (%)	6 (3,6%)	-	-

При изучении **распространенности генетических полиморфизмов** у пациенток с поздним ИВ (n=76) в зависимости от нарушения репродуктивной функции было установлено повышение распространенности С-аллеля полиморфного варианта С3954Т гена IL1B с наличием патологии эндометрия: хронического эндометрита + синдром тонкого эндометрия ( $\chi^2 = 10,706$ ;  $p = 0,003$ ), снижение распространенности генотипа G/G полиморфного варианта G-308A гена *TNF* у пациенток с уменьшением овариального резерва и нарушением проходимости маточных труб ( $\chi^2 = 4,257$ ;  $p = 0,04$ ).

**Результаты психологического тестирования пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе.** Диагноз послеродовой или постабортной депрессии был установлен на основании результатов оценки нарушений в психоэмоциональной сфере обследуемых пациенток с ИВ: более 11 баллов по шкале тревоги и/или депрессии по опроснику HADS и при величине 13 и более баллов по опроснику EPDS. Достоверных различий по частоте выявления депрессии на I визите не отмечалось (15,6 vs 6,8%;  $\chi^2 = 3,221$ ,  $p=0,073$ ). На II визите значение этого показателя у пациенток с ИВ было достоверно выше, чем в группе пациенток с нормально протекающей беременностью (17,2 vs 5,5%;  $\chi^2 = 5,301$ ,  $p=0,022$ ).

Анализ распространенности психопатологических расстройств в периоде послеродового наблюдения показал, что общая распространенность психопатологических состояний составила 40,8%. Максимальной была частота выявления генерализованных

тревожных расстройств (n=22, 13,0%), а также смешанных тревожно-депрессивных расстройств (n=18; 10,7%) и расстройств приспособительных реакций (n=12; 7,1%).

Максимальная распространенность психопатологических состояний имела место среди пациенток с неудачными попытками ВРТ и/или неэффективным лечением бесплодия, которые не смогли реализовать репродуктивную функцию (таблица 11).

Таблица 11 – Превалентность психических расстройств у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе

Вариант психического расстройства	Итоговая выборка (n=169)	Реализация репродуктивной функции после инфицированного выкидыша			
		реализовали (n=53)		не реализовали (n=116)	
		спонтанная беременность	Консервативное лечение или ВРТ	не планировали беременность	неудачные попытки ВРТ или лечения
		(n=10)	(n=43)	(n=61)	(n=55)
Генерализованное тревожное расстройство	22(13,0%)	1 (10,0%)	3 (7,0%)	6 (9,8%)	12 (21,8%)
Смешанное тревожно- депрессивное расстройство	18 (10,7%)	1 (10,0%)	4 (9,3%)	2 (3,3%)	11 (20,0%)
Расстройство приспособительных реакций	12 (7,1%)	-	2 (4,7%)	1 (1,6%)	9 (16,4%)
Паническое расстройство	5 (3,0)	-	1 (2,3%)	1 (1,6%)	3 (5,5%)
Недифференцированное соматоформное расстройство	5 (3,0)	1 (10,0%)	1 (2,3%)	1 (1,6%)	2 (3,6%)
Неврастения	4 (2,4%)	-	-	3 (4,9%)	1 (1,8%)
Ипохондрическое расстройство	3 (1,8%)	-	-	-	3 (5,5%)
Всего	69 (40,8%)	3 (30,0%)	11 (25,6%)	14 (23,0%)	41 (74,5%)
<b>Генерализованное тревожное расстройство</b>					
$\chi^2$	н.п.	0,739	4,1	3,168	-
p	н.п.	0,391	0,043	0,076	-
<b>Смешанное тревожно- депрессивное расстройство</b>					
$\chi^2$	н.п.	0,562	2,23	8,127	-
p	н.п.	0,454	0,145	0,005	-
<b>Расстройство приспособительных реакций</b>					
$\chi^2$	н.п.	-	3,322	7,960	-
p	н.п.	-	0,069	0,005	-

При наступлении беременности, спонтанной или в результате лечения бесплодия, частота психопатологических состояний составила 24,5% (n=14), в случае отсутствия беременности частота данных состояний составила 47,4% (n=55);  $\chi^2=6,64$ , p=0,01).

**Анализ факторов риска и прогноз возникновения бесплодия у пациенток с ИВ** показал, что к анамнестическим факторам (без учета социальной составляющей - отсутствие планов на беременность в подгруппе без последующей беременности, применение ВРТ в группе с положительным исходом), влияющим на реализацию репродуктивной функции, можно отнести: срок потери беременности - поздний выкидыш ( $\chi^2=3,781$ ;  $p=0,049$ ); эндокринные нарушения ( $\chi^2=11,384$ ;  $p=0,002$ ).

Анализ анамнестических факторов риска у пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию, показал различия по частоте выявления репродуктивно-значимой патологии (хронический эндометрит, синдром тонкого эндометрия, снижение овариального резерва, нарушение проходимости маточных труб). При этом показатель срока ИВ был ассоциирован с диагнозом синдрома тонкого эндометрия (10,5% vs 2,2%;  $\chi^2=5,27$ ;  $p=0,022$ ). Удельный вес выявления синдрома тонкого эндометрия был связан с наличием ангидрамниона в анамнезе пациенток с нарушенной репродуктивной функцией ( $\chi^2=21,267$ ;  $p=0,001$ ).

**Изучение взаимосвязей частоты нарушений репродуктивной функции с характеристиками пациенток с ИВ** позволило выявить наличие ряда статистически значимых прямых корреляций средней силы, которые представлены в таблице 12. Как видно, большинство установленных корреляционных связей были положительными, характеризовались умеренной силой.

**Моделирование факторов риска бесплодия и выраженного ССВО на основе сывороточных маркеров воспаления.** На основании полученных данных о прогностической значимости ряда характеристик пациенток с ИВ в отношении риска развития ССВО IV, а также последующего бесплодия выполнен ROC-анализ. Построены бинарные модели (наступление или ненаступление определенного исхода) для следующих исходов: развитие ССВО IV и установленный впоследствии диагноз женского бесплодия (тубное бесплодие, преждевременное истощение функции яичников, синдром тонкого эндометрия). Для визуализации взаимосвязи между переменными, относящихся к бинарным исходам, применяли метод LOESS (locally estimated scatterplot smoothing - сглаживание локально оцененной диаграммы рассеивания).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей прогнозу развития ССВО IV в зависимости от уровня фибриногена на этапе поступления пациенток с ИВ в стационар, составила  $0,949 \pm 0,016$  (95% ДИ 0,9-0,979;  $p < 0,01$ ) (рисунок 3). Пороговое значение фибриногена в точке cut-off равно 7,61 г/л, при более высоком уровне фибриногена прогнозировался высокий риск развития ССВО (чувствительность и специфичность модели - 82,1% и 93,3% соответственно). LOESS-график подтверждает различия между развитием выраженного ССВО по уровню фибриногена в интервале 7-8 г/л (рисунок 4).

Таблица 12 – Результаты поиска взаимосвязей признаков нарушений репродуктивной функции, клинико-anamnestических и лабораторных характеристик пациенток с инфицированным выкидышем (коэффициенты корреляции Спирмена,  $r$ )

Характеристики	Отдаленные варианты нарушений репродуктивной функции			
	Нарушение проходимости маточных труб	Синдром «тонкого эндометрия»	Снижение овариального резерва	Преждевременное истощение функции яичников
Возраст беременной старше 35 лет	0,429* ( $p=0,022$ )	0,217 ( $p=0,115$ )	0,443* ( $p<0,001$ )	0,516* ( $p<0,001$ )
Наследственные коагулопатии	0,278 ( $p=0,233$ )	0,156 ( $p=0,140$ )	0,369* ( $p=0,004$ )	0,442* ( $p=0,029$ )
Предшествующее бесплодие	0,450* ( $p<0,001$ )	0,386* ( $p<0,001$ )	0,352* ( $p=0,019$ )	0,424* ( $p<0,001$ )
Угроза прерывания при предшествующей беременности	0,296 ( $p=0,113$ )	0,328* ( $p=0,028$ )	0,231 ( $p=0,218$ )	0,357* ( $p=0,008$ )
Преэклампсия при предшествующей беременности	0,132 ( $p=0,157$ )	0,345* ( $p<0,001$ )	0,273 ( $p=0,073$ )	0,448* ( $p<0,001$ )
Гестационный сахарный диабет в анамнезе	0,287 ( $p=0,157$ )	0,119 ( $p=0,281$ )	0,318* ( $p=0,042$ )	0,375* ( $p<0,001$ )
Олиго- и ангидрамнион	0,436* ( $p=0,002$ )	0,270 ( $p=0,177$ )	0,183 ( $p=0,313$ )	0,394* ( $p<0,001$ )
Увеличение уровня фибриногена	0,385* ( $p<0,001$ )	0,243 ( $p=0,069$ )	0,377* ( $p<0,001$ )	0,483* ( $p<0,001$ )
Снижение АЧТВ	0,369* ( $p<0,001$ )	0,342* ( $p=0,031$ )	0,286 ( $p=0,274$ )	0,341* ( $p<0,001$ )
Увеличение уровня Д-димера	0,187 ( $p=0,072$ )	0,462* ( $p=0,002$ )	0,254 ( $p=0,092$ )	0,364* ( $p<0,001$ )
Увеличение уровня ФНО- $\alpha$	0,124 ( $p=0,151$ )	0,435* ( $p<0,001$ )	0,389* ( $p=0,011$ )	0,412* ( $p=0,009$ )
Увеличение уровня ИЛ-1 $\beta$	0,255 ( $p=0,116$ )	0,243 ( $p=0,084$ )	0,439* ( $p<0,001$ )	0,389* ( $p=0,021$ )
Увеличение уровня ИЛ-6	0,211 ( $p=0,116$ )	0,343* ( $p=0,044$ )	0,261 ( $p<0,001$ )	0,412* ( $p=0,021$ )
Увеличение уровня ИЛ-8	0,244 ( $p=0,116$ )	0,432* ( $p<0,001$ )	0,392* ( $p<0,001$ )	0,424* ( $p=0,003$ )
Увеличение уровня ИЛ-10	0,269 ( $p=0,081$ )	0,371* ( $p<0,001$ )	0,286 ( $p=0,153$ )	0,359* ( $p=0,037$ )
Идентификация абсолютных патогенов	0,341* ( $p=0,004$ )	0,332* ( $p=0,004$ )	0,286 ( $p=0,153$ )	0,199 ( $p=0,107$ )
Избыточный рост микробиоты толстой кишки	0,215 ( $p=0,088$ )	0,261* ( $p=0,034$ )	0,202 ( $p=0,092$ )	0,213 ( $p=0,112$ )
Рецидивирующая герпес-вирусная инфекция в области гениталий	0,245 ( $p=0,093$ )	0,380* ( $p=0,002$ )	0,189 ( $p=0,117$ )	0,314* ( $p=0,022$ )

Примечание: \* - статистически значимые коэффициенты корреляции ( $p<0,05$ )

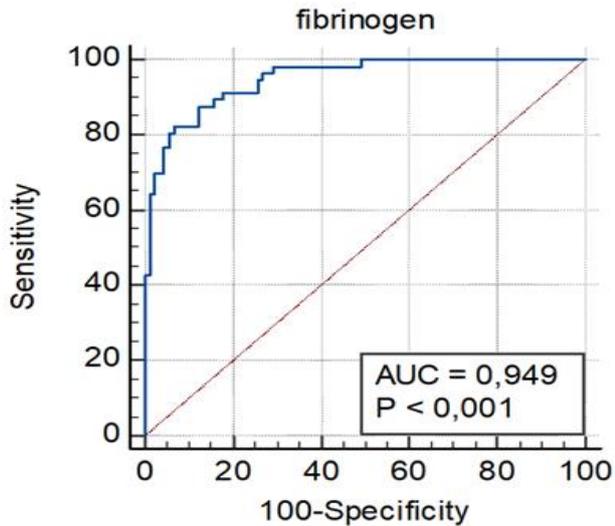


Рисунок 3 - ROC-кривая, характеризующая зависимость риска ССВО IV от уровня фибриногена

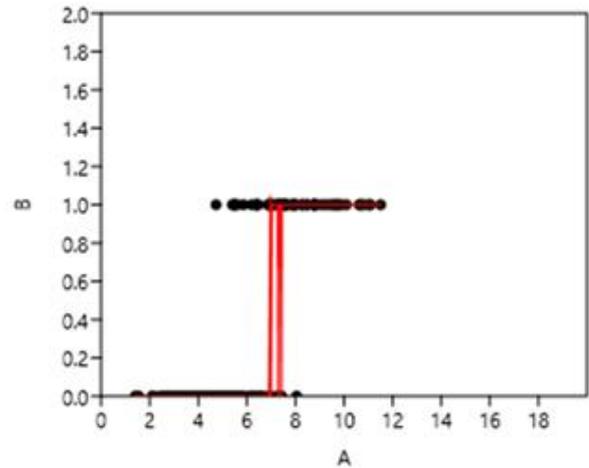


Рисунок 4 - LOESS-график распределений и взаимозависимостей показателей фибриногена при ССВО IV и других исходах при ИВ

Площадь под ROC-кривой, соответствующей прогнозу развития бесплодия в зависимости от уровня ИЛ-6 на этапе поступления пациенток с ИВ в стационар, составила  $0,850 \pm 0,04$  с 95% ДИ 0,785-0,901 (рисунок 5).

Модель, основанная на определении уровня ИЛ-6 как прогностического маркера развития бесплодия, была статистически значимой ( $p < 0,001$ ), чувствительность и специфичность ее составили 77,36% и 92,52% соответственно. Пороговое значение ИЛ-6 в точке cut-off равно 15,8 пг/мл, при уровне ИЛ-6  $\geq 15,8$  пг/мл прогнозировался высокий риск развития бесплодия. LOESS-график подтверждает высокий риск развития бесплодия при уровне ИЛ-6 более 15,0 пг/мл (рисунок 6).

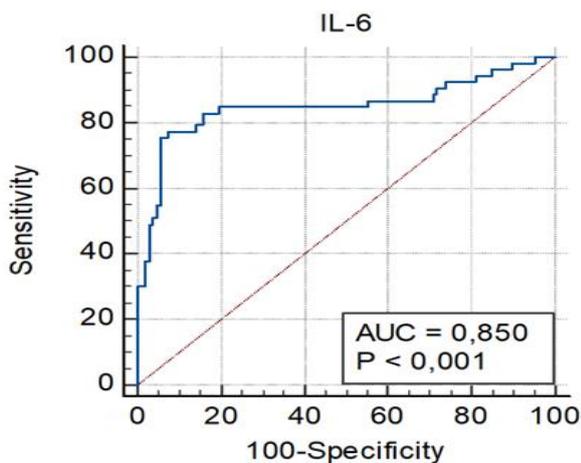


Рисунок 5 - ROC-кривая, характеризующая зависимость риска развития бесплодия от уровня ИЛ-6

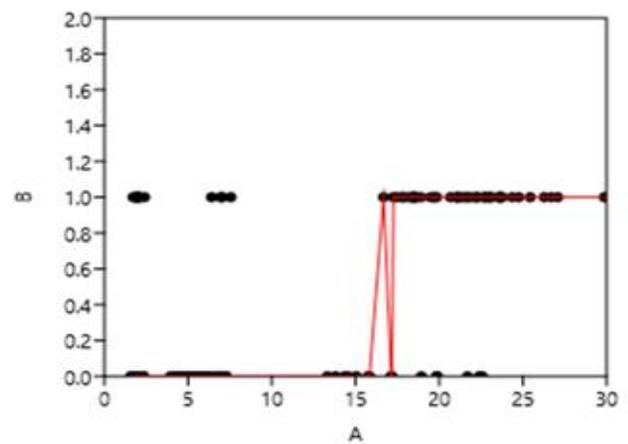


Рисунок 6 - LOESS-график распределений и взаимозависимостей показателей ИЛ-6 при последующем бесплодии и других исходах при ИВ

Площадь под ROC-кривой, соответствующей прогнозу развития ССВО IV при

различных уровнях сывороточного зонулина составила  $0,764 \pm 0,045$  (95% ДИ 0,678-0,867;  $p < 0,001$ ), чувствительность и специфичность 58,0% и 84,72% соответственно, пороговое значение 213,99 нг/мл. Площадь под ROC-кривой, соответствующей прогнозу развития бесплодия в зависимости от концентрации сывороточного зонулина составила  $0,593 \pm 0,053$  (95% ДИ 0,5-0,68;  $p = 0,08$ ), чувствительность и специфичность модели 45,83% и 74,67%, пороговое значение сывороточного зонулина - 206,73 нг/мл.

Аналогичные ROC-кривые были получены для концентраций СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ .

В модель шкалы риска развития нарушений репродуктивной функции у пациенток с ИВ были включены значимые предикторы, выявленные с помощью многофакторного регрессионного анализа, ассоциированные с повышением риска развития нарушений репродуктивной функции. Использовали градации оценки риска: менее 3,5% (низкий), более 3,5%, но менее 30% (умеренно высокий) и равный или превышающий 30% (высокий). На основании расчетов была построена мультивариантная модель, включающая категориальные переменные. По показателям Exp(B) по каждому фактору риска были присвоены баллы и сформирована шкала риска, представленная в таблице 13.

Полученные данные позволяют предложить способ прогнозирования риска развития нарушений репродуктивной функции у пациенток с инфекционно-зависимым преждевременным прерыванием беременности, включающий определение у пациентки

- клинико-anamnestических данных: олиго- и ангидрамнион (7,5 баллов), предшествующее бесплодие (7,0 баллов), возраст беременной в момент госпитализации старше 35 лет (6,0 баллов), развитие в период госпитализации по поводу ИВ ССВО IV (6,0 баллов), рецидивирующая герпес-вирусная инфекция, локализованная в области гениталий, тяжелое и среднетяжелое течение (6,0 баллов), самопроизвольный выкидыш в анамнезе (4,0 баллов), угроза прерывания при предшествующей беременности (4,0 баллов), ожирение или значительное снижение ИМТ (4,0 баллов), послеродовое кровотечение в анамнезе (3,5 балла), кесарево сечение в анамнезе (3,5 балла),

- лабораторных параметров: уровень фибриногена выше 8,0 г/л (6,0 баллов), уровень ИЛ-6 выше 15,8 пг/мл (5,5 баллов), идентификация абсолютных патогенов (5,5 баллов), уровень ФНО- $\alpha$  выше 5,25 пг/мл (4,5 балла).

Максимальное суммарное количество баллов по созданной шкале риска развития нарушений репродуктивной функции у пациенток с инфицированным выкидышем составляет 76 баллов. Полученные баллы суммируют, при значении 14,5 и менее – прогнозируют низкий риск нарушения репродуктивной функции, при сумме баллов от 15,0 до 29,0 – умеренный риск нарушения репродуктивной функции, при сумме значения 29,5 баллов и более, прогнозируют высокий риск последующего нарушения репродуктивной функции.

Таблица 13 – Шкала риска нарушений репродуктивной функции у пациенток с инфицированным выкидышем

№ вопроса	Данные	Баллы
<b>Клинико-anamnestические показатели</b>		
1	Олиго- и ангидрамнион	7,5
2	Предшествующее бесплодие (в анамнезе)	7,0
3	Возраст беременной старше 35 лет	6,0
4	ССВО IV	6,0
5	Рецидивирующая герпес-вирусная инфекция, локализованная в области гениталий, тяжелое и среднетяжелое течение	6,0
6	Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	4,0
7	Угроза прерывания при предшествующей беременности	4,0
8	Ожирение или значительное снижение ИМТ	4,0
9	Послеродовое кровотечение в анамнезе	3,5
10	Кесарево сечение в анамнезе	3,5
11	Наличие значимых нарушений углеводного обмена	3,0
<b>Лабораторные показатели на этапе госпитализации в стационар</b>		
12	Уровень фибриногена выше 8,0 г/л	6,0
13	Уровень ИЛ-6 выше 15,8 пг/мл	5,5
14	Идентификация абсолютных патогенов	5,5
15	Уровень ФНО-α выше 5,25 пг/мл	4,5
<b>ИТОГО</b>		<b>76</b>

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных нами предложена концепция патогенеза ИВ, в основе которого лежит наличие дисбиотических изменений в различных экологических нишах организма на фоне генетической предрасположенности в виде полиморфизма генов, ассоциированных с ответом иммунной системы на инвазию патогена, а также с развитием синдрома повышенной кишечной проницаемости (рисунок 7).

Суммируя результаты проведенного исследования в сопоставлении с данными других авторов, можно постулировать, что пациентки с ИВ в анамнезе с целью последующей реализации репродуктивной функции нуждаются в проведении специальных репродуктивно ориентированных мероприятий медицинской реабилитации, своевременном обращении к репродуктологу для диагностики и лечения бесплодия, а также в соответствующей прегравидарной подготовке. Нами разработана концепция ведения и реабилитации женщин с ИВ в анамнезе для предотвращения преждевременного прерывания последующей беременности. В период поступления пациенток с ИВ рекомендовано:

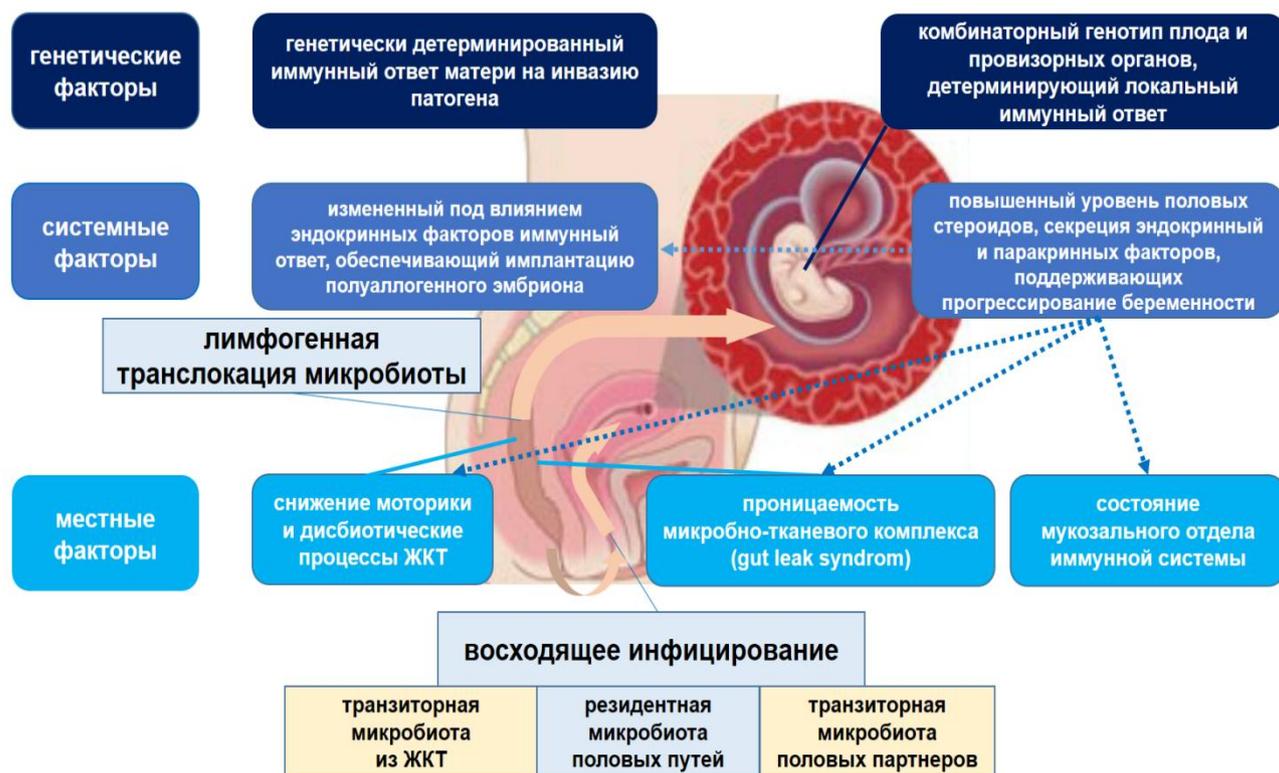


Рисунок 7 - Концепция патогенеза инфицированного выкидыша

- исследование микробиоты урогенитального тракта с оценкой распространенности плазмид резистентности к противомикробным препаратам;
- исследование острофазовых показателей (СРБ, фибриногена) с возможным определением цитокинового профиля;
- исследование маркеров «текущей кишки». Следует учитывать такой аспект ведения данной категории пациенток, как выбор эмпирической противомикробной химиотерапии в зависимости от клинической картины заболевания: при осложненном течении с выраженным ССВО фармакотерапия аналогична таковой при лечении интраабдоминального сепсиса. Схемой выбора является комбинация карбапенемов (иминепем/циластатин или меропенем) с антистафилококковым антибиотиком, активным в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка, например, ванкомицином или линезолидом. Альтернативным вариантом эмпирической терапии является назначение ингибитор-защищенных цефалоспоринов: цефоперазон/сульбактама или цефепим/сульбактама также в комбинации с анти-MRSA – антистафилококковым антибиотиком. При отсутствии выраженного ССВО в качестве варианта лечения целесообразно рассматривать комбинацию фторхинолонов II-III поколения с метронидазолом или применение моксифлоксацина в качестве монотерапии.

С учетом выявленной в исследовании высокой частоты резистентности микроорганизмов к антибиотикам предложена схема противомикробной терапии на основе существующих рекомендаций и результатов проведенного нами исследования (рисунок 8).

Выявленное по результатам исследования повышение частоты диагностики

дисбиотических процессов ЖКТ у обследуемых пациенток, а также данные литературы, свидетельствуют о целесообразности назначения длительного приема про- и пребиотиков после выписки. Также следует рекомендовать консультацию гастроэнтеролога на предмет диагностики СИБР и/или необходимости лечения других дисбиотических процессов ЖКТ.



Рисунок 8 - Алгоритм противомикробной терапии с учетом выполнения молекулярно-генетического исследования микробиоты половых путей и идентификации генов резистентности микроорганизмов к препаратам противомикробной терапии

Программа (условный план-схема) ведения и реабилитации пациенток, перенесших ИВ, представлена на рисунке 9. Маршрутизация пациенток, перенесших ИВ, после выписки под наблюдение врача женской консультации по месту жительства кроме указанной выше необходимости консультации гастроэнтеролога с фокусом на лечение дисбиотических процессов ЖКТ и физиотерапевта должна включать консультацию эндокринолога через 6-12 месяцев после выписки из стационара на предмет диагностики эндокринной патологии. По результатам нашего исследования, у пациенток с ИВ преобладают заболевания ЩЖ и гиперпролактинемия, эти патологии могут вносить существенный вклад в развитие бесплодия. Также с учетом полученных нами данных, демонстрирующих высокую распространенность психопатологических состояний (более 40%) с частым проявлением генерализованных тревожных и смешанных тревожно-депрессивных расстройств, а также расстройств приспособительных реакций, пациентку следует проинформировать о высокой частоте данной патологии и в случае согласия направить на консультацию психолога или психотерапевта.

Прегаивидарный этап должен включать в себя следующие мероприятия: исследование микробиоты урогенитального тракта с использованием современных молекулярно-генетических методов, направленных на исключение дисбиотических

процессов во влагалище и выявление персистенции патогенных вирусов. В случае выявления абсолютных патогенов и дисбиотических процессов приоритет отдается проведению системной или комбинированной противомикробной терапии с последующим назначением местных и системных пробиотиков.

Стационарный этап		Амбулаторный этап		
При госпитализации	Этап лечения	Маршрутизация	Наблюдение/обследование	Прегавидарная подготовка
<b>Определение факторов риска</b>	Противомикробная терапия с учетом наличия генов резистентности и чувствительности к противомикробным средствам	<b>Гастроэнтеролог</b>	<b>Оценка микробиоты УГТ</b>	<b>Оценка микробиоты УГТ</b>
<b>Анамнестических</b>		Диагностика и лечение СИБР и других дисбиотических процессов ЖКТ (в течение 6 мес. после выписки)	<b>Лечение</b>	<b>Оценка микробиоты ЖКТ</b>
<b>Клинических (сом.)</b>	Активно-выжидательная тактика	<b>Эндокринолог</b>	<b>Эстрогены</b> со 2 по 26 день МЦ (6-8 мес.)	<b>Коррекция дисбиотических процессов и элиминация патогенов</b>
Ангидрамнион Лихорадка 38,5°C 18,5>ИМТ>30,0 кг/м <sup>2</sup>		Диагностика и лечение тиреоидной патологии или гиперпролактинемии (в течение 6-12 мес. после выписки)	<b>Гестагены</b> с 16 по 26 день МЦ (6-8 мес.)	
<b>Клинических (лаб.)</b>	Ациклические нуклеозиды при выделении HSV и/или наличии в анамнезе	<b>Психолог/психотерапевт</b>	<b>Коррекция дисбиотических процессов УГТ</b>	<b>Санация очагов хронической инфекции</b>
↑ уровни фибриногена, СРБ, ИЛ-6, ФНО, фекального зонулина	Инфузионная терапия с введением антигипоксантов	Лечение психопатологических состояний (при необходимости)	<b>Про- и пребиотики длительно</b>	
<b>Обследование</b>	Назначение эстрогенов и гестагенов для реабилитации эндометрия	<b>Репродуктолог</b>	<b>Иммуномодулирующие препараты</b>	<b>Выполнение рекомендаций репродуктолога</b>
<b>Оценка микробиоты УГТ (мПЦР)</b>	Профилактика спячной болезни: ФТЛ+ иммуномодуляторы	До 35 лет – через 12 мес. После 35 лет – через 6 мес. (при необходимости)	<b>ФТЛ (лечение ХЭ)</b>	
<b>Оценка микробиоты ЖКТ (мПЦР)</b>				
<b>Исследование генов резистентности (мПЦР)</b>				
<b>Оценка уровня локального воспаления</b>				

Рисунок 9 - Программа ведения пациенток с ИВ и реабилитации женщин с ИВ в анамнезе с целью сохранения репродуктивной функции и профилактики последующих репродуктивных потерь

Выявление генетических полиморфизмов в генах, модулирующих иммунный ответ на инвазию патогена, в настоящее время не рекомендовано к применению в широкой клинической практике, поскольку эти сведения только подчеркивают вклад генетических детерминант в особенности формирования ССВО. Однако при снижении себестоимости данных методов исследования и возможности их внедрения в рутинную клиническую практику перспективным представляется создание мультиплексной тест-системы для экспресс-диагностики наличия факторов риска нарушений репродуктивной функции у пациенток, перенесших ИВ.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

В практическом плане необходимым представляется дальнейшее совершенствование организационных подходов к профилактике инфекционно-зависимых факторов потери беременности в российской популяции с использованием данных, полученных в настоящем исследовании и представленных в литературе. Также для снижения репродуктивных потерь, в том числе при выполнении протоколов ВРТ, у пациенток после перенесенного ИВ необходимо повышение эффективности воздействий

на маточный фактор бесплодия. В фундаментальном аспекте для профилактики инфицированного выкидыша и/или преждевременных родов крайне важным представляется углубленное изучение состояния микробиоты ЖКТ у этой категории пациенток и её взаимосвязи с другими экологическими нишами макроорганизма, включая механизмы транслокации микробиоты из одной экологической ниши в другую. Применительно к проблеме ИВ сохраняют высокую актуальность попытки совершенствования методов преодоления антибиотикорезистентности, ключевыми направлениями исследований в этом аспекте являются разработка методов ускоренного выявления клинически значимых микроорганизмов и генов устойчивости организма человека к противомикробным препаратам, а также совершенствование алгоритмов эмпирической противомикробной терапии в целом.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре пациенток с инфицированным выкидышем (ИВ) наибольший удельный вес составили повторнобеременные пациентки (n=308; 73,9%) в возрасте от 31 до 35 лет (n=170; 40,8%) на сроке беременности от 8 до 12 недель (n=170; 40,8%) без отягощенного соматического анамнеза. При этом для микробиоты влагалища у женщин с ИВ был характерен низкий удельный вес идентификации абсолютных патогенных микробных агентов (6,2% vs 0,  $\chi^2=4,807$ , p=0,029), снижение частоты обнаружения *Lactobacillus spp.* (85,4% vs 97,3%,  $\chi^2=7,837$ , p=0,006), повышение частоты выявления микроорганизмов *Peptostreptococcus spp.* (35,6% vs 28,8%,  $\chi^2=5,615$ , p=0,018), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* и/или *Atopobium vaginae* (27,1% vs 16,4%,  $\chi^2=3,922$ , p=0,048).

2. При интегральной оценке микробиоценоза влагалища пациенток с ИВ установлено снижение частоты нормоценоза (56,2% vs 34,3%,  $\chi^2=12,671$ , p<0,001), увеличение удельного веса смешанного дисбиоза (8,2% vs 0,  $\chi^2=6,396$ , p=0,012), при этом наиболее выраженные изменения были идентифицированы у больных с поздним инфицированным выкидышем, а именно отмечалась высокая превалентность анаэробного (21,4% vs 12,9%,  $\chi^2=5,315$ , p=0,022), и кандидозного вагинита (9,9% vs 3,1%,  $\chi^2=8,157$ , p=0,005).

3. При анализе толстокишечной микробиоты было установлено значимое снижение количества бифидобактерий (5,5% vs 10,1%;  $\chi^2=4,403$ , p=0,036) и бутират-продуцирующих бактерий (19,2% vs 27,0%;  $\chi^2=3,888$ , p=0,049) наряду с избыточным количеством некоторых представителей нормобиоты (13,7% vs 29,8%;  $\chi^2=7,204$ , p=0,008) и синдрома избыточного бактериального роста (2,7% vs 10,6%;  $\chi^2=4,25$ , p=0,04).

4. Увеличение выраженности системного воспалительного ответа у пациенток с ИВ сочеталось с повышением частоты осложненного варианта заболевания, при этом женщины с последующим развитием ССВО IV при поступлении в стационар имели более высокие уровни С-реактивного белка (10,2 (6,8–18,8) vs 4,1 (3,8–6,3) мг/л, p<0,01),

фибриногена (8,21 (6,28- 11,33) vs 3,67 (1,87-6,11) г/л,  $p<0,05$ ), лактата (2,3 (1,3–4,1) vs 1,1 (0,8–1,9) ммоль/л,  $p<0,05$ ) сыворотки крови, фекального зонулина (214,4 (177,8–291,2) vs 177,4 (161,5–267,9) нг/мл,  $p<0,05$ ) при более низких уровнях бикарбоната (22,2 (17,4-25,2) vs 26,8 (25,6–27,2) ммоль/л,  $p<0,05$ ) и общего белка (56,4 (40,3-82,7) vs 68,1 (48,2-84,3) г/л,  $p<0,05$ ) сыворотки крови по сравнению с пациентками без ССВО.

5. Наиболее информативными иммунологическими предикторами развития ССВО IV при поступлении в стационар пациенток с инфицированным выкидышем являются: повышение уровней системной и локальной продукции провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-1 $\beta$  (6,40 (2,71-11,9) vs 1,44 (0,65-2,88) пг/мл;  $p<0,001$ ), интерлейкина-6 (10,75 (5,5-19,72) vs 1,63 (0,70-3,21) пг/мл;  $p<0,001$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (5,03 (1,95-8,43) vs 2,15 (0,44-3,74) пг/мл;  $p=0,002$ ), а также увеличение индекса локального воспаления по тесту «ИммуноКвантекс» в отделяемом из половых путей (87,4 (71,2-97,3) vs 63,2 (54,6-78,5) %,  $p<0,05$ ).

6. Носительство генотипа Т/Т и Т-аллеля гена *TLR3* (С1234Т), генотипа СС и аллеля С гена *IL1B* (С3954Т), генотипа GA и аллеля А гена *TNF* (G238A) увеличивает риск возникновения ИВ. В то же время носительство генотипа Т/Т в гене *NOS3* (G894Т), генотипов С/Т, С-аллеля в гене *TLR3* (С1234Т), генотипов С/Т и Т/Т, а также Т-аллеля в гене *IL1B* (С3954Т), генотипа G/G и/или аллеля G гена *TNF* (G-308A) не исключает, но существенно снижает относительный риск развития ИВ. При этом наиболее высокая корреляционная связь имела место между SNP-полиморфизмами в генах *IL1B* (OR=2,047; 95% ДИ 1,513–2,77;  $\chi^2=40,287$ ,  $p<0,001$ ) и *TLR3* (OR=1,387; 95% ДИ 1,182–1,628;  $\chi^2=10,784$ ,  $p=0,003$ ).

7. Среди причин нарушений репродуктивной функции после перенесенного ИВ наибольший удельный вес принадлежит маточному фактору (хронический эндометрит – 38,5%, полипы эндометрия – 7,1%, синдром тонкого эндометрия – 5,3%) и трубно-перитонеальному фактору - 13,0%. Нарушения репродуктивной функции у пациенток с ИВ могут быть ассоциированы как с повышением распространенности С-аллеля полиморфного варианта С3954Т гена *IL1B* (наличие патологии эндометрия - хронический эндометрит + синдром тонкого эндометрия,  $\chi^2=10,706$ ;  $p=0,003$ ), так и со снижением распространенности генотипа G/G полиморфного варианта G-308A гена *TNF* (уменьшение овариального резерва и нарушение проходимости маточных труб,  $\chi^2=4,257$ ;  $p=0,04$ ).

8. Значимыми сопутствующими клинико-анамнестическими факторами риска нарушений репродуктивной функции у пациенток с ИВ являются: возраст беременной старше 35 лет (ОШ=3,39; ДИ 1,01-6,48;  $p=0,026$ ), олиго- и ангидрамнион (ОШ=4,15; ДИ 2,31-6,70;  $p=0,021$ ), предшествующее бесплодие (в анамнезе) (ОШ=3,98; ДИ 1,85-5,45;  $p=0,008$ ), самопроизвольный выкидыш в анамнезе (ОШ=3,48; ДИ 1,79-6,25;  $p=0,036$ ), кесарево сечение в анамнезе (ОШ=3,30; ДИ 1,05-3,48;  $p=0,040$ ), ожирение или значительное снижение ИМТ (ОШ=3,22; ДИ 1,09-5,59;  $p=0,044$ ), послеродовое кровотечение в анамнезе (ОШ=2,88; ДИ 1,45-6,14;  $p=0,003$ ), угроза прерывания при

предшествующей беременности (ОШ=2,80; ДИ 1,23-5,33;  $p=0,029$ ), наличие значимых нарушений углеводного обмена (ОШ=2,47; ДИ 1,17-7,62;  $p=0,045$ ), наследственные коагулопатии (ОШ=2,45; ДИ 1,87-9,94;  $p=0,039$ ), рецидивирующая герпес-вирусная инфекция, локализованная в области гениталий (тяжелое течение) (ОШ=2,11; ДИ 1,56-2,78;  $p=0,032$ ). К лабораторным факторам нарушений репродуктивной функции у этих пациенток относятся: уровень фибриногена выше 8,0 г/л, повышенные уровни Д-димера (ОШ=2,70; ДИ 1,23-5,89;  $p=0,046$ ), ИЛ-1 $\beta$  (ОШ=2,88; ДИ 1,25-5,18;  $p=0,047$ ); ИЛ-6 (ОШ=4,16; ДИ 1,87-8,21;  $p<0,001$ ), ФНО- $\alpha$  (ОШ=4,03; ДИ 1,87-8,21;  $p=0,023$ ), а также идентификация абсолютных патогенов (ОШ=2,92; ДИ 1,7-3,28;  $p=0,042$ ) и избыточный бактериальный рост микробиоты толстой кишки (ОШ=1,78; ДИ 1,09-6,01;  $p=0,046$ ).

9. Модель прогнозирования риска развития бесплодия у пациенток с ИВ в зависимости от уровней острофазовых показателей и концентраций провоспалительных цитокинов на основании ROC-анализа характеризуется высокой прогностической значимостью. Повышение ряда маркеров выше рассчитанных пороговых значений на этапе поступления в стационар пациенток с ИВ свидетельствует о высоком уровне риска возникновения бесплодия: фибриногена выше 7,89 г/л (чувствительность 87,5%, специфичность 89,69%), СРБ выше 5,65 мг/л (чувствительность 66,67%, специфичность 76,62%), ИЛ-1 $\beta$  выше 4,56 пг/мл (чувствительность 80,65%, специфичность 81,67%), ИЛ-6 выше 15,8 пг/мл (чувствительность 77,36%, специфичность 92,52%), ФНО- $\alpha$  выше 5,05 пг/мл (чувствительность 86,05%, специфичность 90,6%). Разработана шкала оценки пропорционального риска нарушений репродуктивной функции у пациенток с ИВ (на основе критерия Кокса) с использованием категориальных характеристик, включающих клиничко-anamnestические (олиго- и ангидрамнион, бесплодие в анамнезе), возраст старше 35 лет, ССВО IV, рецидивирующая герпес-вирусная инфекция, локализованная в области гениталий, тяжелое и среднетяжелое течение, самопроизвольный выкидыш в анамнезе, угроза прерывания при предшествующей беременности, ожирение или значительное снижение ИМТ, послеродовое кровотечение в анамнезе, кесарево сечение в анамнезе) и лабораторные показатели (концентрации фибриногена выше 8,0 г/л, уровень ИЛ-6 выше 15,8 пг/мл, идентификация абсолютных патогенов, уровень ФНО- $\alpha$  выше 5,25 пг/мл).

10. У пациенток с инфицированным выкидышем повышена частота возникновения постабортной (реактивной) депрессии в течение 12 месяцев после выписки из стационара по сравнению с частотой послеродовой депрессии у женщин с нормально протекающей беременностью и родами ( $p=0,022$ ), при этом в периоде последующего наблюдения превалентность психопатологических состояний зависит от последующей реализации репродуктивной функции: 24,5% при реализации репродуктивной функции, 47,4% – при неудачных попытках применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ( $p=0,01$ ) при общей распространенности 40,8%.

11. Патогенетически обоснованная концепция ведения пациенток, перенесших инфицированный выкидыш, основана на учете наличия дисбиотических изменений в

различных экологических нишах организма при наличии синдрома повышенной кишечной проницаемости на фоне генетической предрасположенности в виде наличия полиморфных вариантов генов, ассоциированных с гиперответом иммунной системы на инвазию патогена, у матери и/или плода. Программа медицинской реабилитации и маршрутизации пациенток, перенесших ИВ, для восстановления и сохранения их репродуктивной функции направлена на устранение дисбиозов различных топических локализаций, своевременное лечение репродуктивно значимых заболеваний и расстройств психоэмоциональной сферы, а также комплексное лечение хронического эндометрита.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке тактики ведения пациенток с ИВ при поступлении в стационар следует учитывать наличие генов резистентности к препаратам противомикробной терапии, данные состава микробиоты нижних отделов урогенитального тракта, развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости, лабораторные маркеры развития ССВО.

2. Для назначения эмпирической противомикробной терапии пациенткам с ИВ рекомендовано выполнять исследование качественного состава микробиоты половых путей и идентификации генов резистентности методами амплификации нуклеиновых кислот.

3. Для оценки риска инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности пациенткам рекомендуется проводить определение ряда лабораторных показателей: С-реактивного белка, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, ФНО- $\alpha$ , фекального зонулина, фибриногена.

4. Для оценки рисков развития выраженного синдрома системного воспалительного ответа и/или осложненного течения ИВ целесообразно выполнять оценку локального цитокинового профиля в отделяемом из половых путей.

5. Женщинам с невынашиванием беременности инфекционного генеза рекомендуется проведение генетического исследования с определением полиморфизмов генов *TLR3* (C1234T), *IL1B* (C3954T), *TNF* (G238A) для определения индивидуального риска инфекционно зависимого прерывания беременности в последующем.

6. Пациенткам с высоким риском развития ИВ на этапе прегравидарной подготовки целесообразно рекомендовать выполнение исследования микробиоты толстой кишки и урогенитального тракта на предмет идентификации и своевременной коррекции дисбиотических процессов.

7. Пациенткам с инфекционно-зависимым преждевременным прерыванием беременности в анамнезе рекомендуется проведение программы прегравидарной подготовки, в которую целесообразно включать устранение дисбиотических процессов различных топических локализаций, длительный прием прогестагенов в сочетании с эстрогенами, пре- и пробиотиков, лечение хронического эндометрита и сопутствующих

заболеваний, в случае герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий, – длительная вирус-супрессивная терапия.

8. Всем пациенткам после перенесенного ИВ рекомендована консультация врача-гастроэнтеролога с фокусом на диагностику синдрома избыточного бактериального роста и коррекцию дисбиотических нарушений.

9. После перенесенного ИВ пациенткам целесообразно проведение клинико-психопатологического обследования на предмет диагностики тревожных и/или депрессивных расстройств для своевременной коррекции данных нарушений.

10. Программа прегравидарной подготовки и реабилитации женщин с ИВ должна представлять собой персонифицированный подход с началом терапии в период стационарного лечения с уточнением клинико-anamnestических факторов риска инфекционно-зависимого прерывания беременности и данных лабораторных исследований.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Работы в журналах из списка ВАК, международных баз данных, патенты

1. Цечоева Л.Ш. Определение генов резистентности к противомикробным препаратам у пациенток с инфицированным выкидышем: быстрая идентификация и оптимизированная эмпирическая терапия / Л.Ш. Цечоева, В.Ф. Беженарь // **Журнал акушерства и женских болезней.** – 2024 – Т. 73, № 5 – С. 5-14.

2. Цечоева Л.Ш. Генетические факторы инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности / Л.Ш. Цечоева, Е.И. Дементьева, М.Д. Леонова и др. // **Известия Российской военно-медицинской академии.** – 2023 – Т. 42, № 2 – С. 185-95.

3. Цечоева Л.Ш. Генетические факторы преждевременного прерывания беременности / Л.Ш. Цечоева, Е.И. Дементьева, М.Д. Леонова и др. // **Известия Российской военно-медицинской академии.** – 2023 – Т. 42, № 1 – С. 43-53.

4. Крылов К.Ю. Аденомиоз и бесплодие. Обзор репродуктивных исходов после оперативного лечения и экстракорпорального оплодотворения / К.Ю. Крылов, Н.Н. Рухляда, Е.И. Бирюкова, Л.Ш. Цечоева, С.И. Винникова // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 66-73.

5. Тапильская Н.И. Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь. Перспективы терапии / Н.И. Тапильская, К.В. Обьедкова, И.О. Крихели, Л. Ш. Цечоева, Р. И. Глушаков // **Медицинский совет.** – 2021. – № 3. – С. 8-17

6. Рухляда Н.Н. Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью / Н.Н. Рухляда, С.В. Винникова, Л.Ш. Цечоева, В.М. Луфт // **Патент № 2742110 С1 РФ, МПК А61В 5/00, G01N 33/48.** Заявл. 19.03.2020 : опубл. 02.02.2021.

7. Цечоева Л.Ш. Метаболический антигипоксант в комплексном лечении пациенток с инфицированным выкидышем: анализ клинической эффективности и отдаленных результатов / Л.Ш. Цечоева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская // **Проблемы репродукции.** – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 105-112.

8. Цечоева Л.Ш. Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями / Л.Ш. Цечоева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская // **Гинекология.** – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 51-56.

9. Рухляда Н.Н., Инфицированные аборт I триместра беременности – современная тактика лечения / Н.Н. Рухляда, Л.Ш. Горбакова, Е.И. Новиков и др. // **Скорая медицинская помощь.** – 2016. – Т. 17, №2. – С. 40-47.

10. Новиков Е.И. Клинико-морфологическая диагностика неразвивающейся беременности

1 триместра / Е.И. Новиков, Б.И. Глуховец, Л.Ш. Горбакова, М.С. Фомина // **Медлайн.ru.** – 2015. – Т. 16. – С. 976-986.

11. Новиков Е.И. Неразвивающаяся беременность 1 триместра, клиничко-морфологическое исследование / Е.И. Новиков, Б.И. Глуховец, Л.Ш. Горбакова, М.Е. и др. // **Медлайн.ru.** – 2015. – Т. 16. – С. 987-997.

**Статьи в научно-практических журналах, статьи и основные тезисы в сборниках научно-практических работ**

12. Новиков Е.И. Акушерско-гинекологическая помощь на догоспитальном этапе. Пособие для врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи / Е.И. Новиков, Н.Н. Рухляда, А.Г. Мирошниченко, Л.Ш. Горбакова и др. - СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2013 – 42 с.

13. Новиков Е.И. Общие подходы к диагностике гнойно-воспалительных заболеваний матки и ее придатков / Е.И. Новиков, Е.А. Силаева, Л.Ш. Горбакова, Р.И. Миннуллин // Материалы VI научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». - СПб.: Терра медика, 2013 – С. 59-60.

14. Рухляда Н.Н. Современный диагностический алгоритм у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и ее придатков / Н.Н. Рухляда, Е.И. Новиков Е.И., Б.В. Аракелян, Л.Ш. Горбакова и др. // Материалы конференции «Актуальные вопросы скорой медицинской помощи в РФ». - СПб., 2013 – С.112.

15. Новиков Е.И. Особенности лечения инфицированных абортс с системной воспалительной реакцией. / Е.И. Новиков, Л.Ш. Горбакова, П.Б. Кравченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, Спецвыпуск. – С. 84-85.

16. Шмидт А.А. Тактика ведения больных с поздними инфицированными самопроизвольными выкидышами, сопровождающихся системной воспалительной реакцией / А.А. Шмидт, Е.И. Новиков, Л.Ш. Горбакова и др. // Тезисы докладов XV Всероссийского форума «Мать и дитя». - М., 2013. – С. 234.

17. Горбакова Л.Ш. Инфицированные абортс в стационарах скорой помощи. Клиничко-морфологические особенности поздних самопроизвольных выкидышей, сопровождающихся системной воспалительной реакцией / Л.Ш. Горбакова, Е.И. Новиков, Б.И. Глуховец // Материалы I Всеросс. научно-практической конференции «Репродуктивная медицина». - СПб., 2014. – С. 19-25.

18. Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение сепсиса в акушерско-гинекологической практике. Пособие для врачей / Н.Н. Рухляда, Е.И. Новиков, Г.Р. Насер Г.Р. и др. - СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2015 – 37 с.

19. Новиков Е.И. Алгоритм лечения больных с поздними инфицированными самопроизвольными выкидышами, сопровождающимися системной воспалительной реакцией и сепсисом / Е.И. Новиков, Л.Ш. Горбакова, Е.И. Сурминов // Тезисы докладов 3 съезда врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. - Ташкент, 2015. – С. 242.

20. Горбакова Л.Ш. Клиничко-морфологические эквиваленты замершей беременности I триместра. / Л.Ш. Горбакова, Е.И. Новиков, Б.И. Глуховец, М.С. Фомина // Материалы VIII Междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». - СПб.: Терра медика, 2016 – С. 70-71.

21. Малышев М.Е. Результаты клиничко-лабораторного исследования у женщин с неразвивающейся беременностью инфекционного генеза / М.Е. Малышев, Е.И. Новиков, Л.Ш. Горбакова, М.С. Фомина // Материалы VIII Междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». - СПб.: Терра медика, 2016. – С. 77-78.

22. Новиков Е.И. Неразвивающаяся беременность I триместра инфекционного генеза, клиничко-лабораторное исследование / Е.И. Новиков, С.В. Бескровный, Л.Ш. Горбакова, М.С. Фомина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, Спецвыпуск. – С. 56-57.

23. Новиков Е.И. Экстренная и неотложная акушерско-гинекологическая помощь на догоспитальном этапе. Пособие для врачей / Е.И. Новиков, Н.Н. Рухляда, Л.Ш. Горбакова и др. - СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2017 – 36 с.
24. Цечоева Л.Ш. Генетически детерминированный гиперответ иммунной системы в исходах инфицированного выкидыша / Л.Ш. Цечоева, Ю.В. Игнатенко, М.Д. Леонова и др. // Сборник материалов XIII научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости». - СПб.: Бостон-спектр, 2018. – С. 38-39
25. Винникова С.В. Влияние инфицированного выкидыша на репродуктивное здоровье женщин / С.В. Винникова, Л.Ш. Цечоева // Современные научные исследования: теория, методология, практика. Материалы II - Международной научно-практической конференции. – Уфа: Вестник науки, 2020. – С. 242-246.
26. Rukhliada N.N. Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage / N.N. Rukhliada, S.V. Vinnikova, L.Sh. Tsechoyeva // Global Reproduction. – 2020. – № 3. – P. 5-8.
27. Цечоева Л.Ш. Преvalентность инфекций семейства Herpesviridae при инфицированных выкидышах / Л.Ш. Цечоева, Ю.В. Игнатенко, М.Д. Леонова и др. // Сборник материалов XIII межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости». - СПб.: Бостон-спектр, 2018. – С. 43-45
28. Tsechoyeva L.Sh. Reproductive health in patients with history of infected abortion / L.Sh. Tsechoyeva, N.N. Rukhliada // Global Reproduction. – 2019. – № 1. – С. 22-27.
29. Винникова С.В. Этико-медицинские аспекты процессов предотвращения повторной гибели плодного яйца у женщин репродуктивного возраста / С.В. Винникова, Л.Ш. Цечоева // Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. 2020. Электронное издание. Режим доступа: ссылка на страницу с тезисом, своб. <https://kmu.itmo.ru/digests/article/3549>
30. Новиков Е.И. Этиологическая диагностика неразвивающейся беременности I триместра / Е. И. Новиков, Л. Ш. Цечоева, Е. И. Сурминов и др. // Джанелидзеvские чтения - 2021 : Сборник научных трудов. – СПб: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2021. – С. 117-120.
31. Рухляда Н.Н. Влагалищная микробиота при инфицированном выкидыше / Н.Н. Рухляда, Л.Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Джанелидзеvские чтения - 2021: Сборник научных трудов. – СПб.: Санкт-Петербургский научноисследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2021. – С. 135- 138.
32. Новиков Е.И. Значение хронического цервицита и нарушений биоценоза влагалища в этиопатогенезе невынашивания беременности бактериальной этиологии / Е.И. Новиков, С.В. Винникова, А.И. Коптелова и др. // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № 1-2. – С. 119-132.
33. Цечоева Л.Ш. Видовой состав микробиоты влагалища и его роль в поддержании здоровья репродуктивной системы / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 21-30.
34. Цечоева Л.Ш. Особенности состояния влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью / Л.Ш. Цечоева, С.В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 51-56.
35. Цечоева Л.Ш. Микрофлора кишечника у женщин и методы ее оценки / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 12-19.
36. Цечоева Л.Ш. Биоценоз влагалища у женщин и методы его оценки / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 3-11.
37. Резник В.А. Инфицированный выкидыш: Методическое пособие / В.А.Резник, Л.Ш.Цечоева, С.В.Винникова и др. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 2021. – 40 с. – ISBN 978-5-907321-97-7. EDN CNUJDI.
38. Цечоева Л.Ш. Влияние влагалищной и кишечной микробиоты на развитие инфицированного выкидыша / Л.Ш. Цечоева, С.В. Винникова, С.А. Доронин // Тезисы докладов VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». – М.: StatusPraesens, 2022. – С. 11-12.

39. Рухляда Н.Н. Влагалищная и кишечная микробиота при инфицированном выкидыше / Н.Н. Рухляда, Л.Ш. Цечоева, С.В. Винникова и др. // Джанелидзе-ские чтения - 2022: Сборник научных трудов научно-практической конференции. – СПб: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2022. – С. 119-123.

40. Винникова С.В. Влагалищная и кишечная микробиота женщин с неразвивающейся беременностью до и после проведенной коррекции / С.В. Винникова, Л.Ш. Цечоева, С.А. Доронин и др. // Тезисы докладов VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». – М.: StatusPraesens, 2022. – С. 12-13.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

АТ – антитела

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВ – инфицированный выкидыш

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ОБМ – общая бактериальная масса

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СВ – самопроизвольный выкидыш

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ТГ – тиреоглобулин

ТПО – тиреопероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

ФНО – фактор некроза опухоли

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЩЖ – щитовидная железа

CMV – цитомегаловирус

HSV – вирус простого герпеса

IL1B – сигнатура гена, кодирующего ИЛ-1β

PAMP – молекулярные структуры, характерные для групп сходных микроорганизмов и идентифицируемые паттерн-распознающими рецепторами (pathogen associated molecular patterns)

ROC – (receiver operating characteristic) — метод наглядного сравнения и оценки качества моделей бинарных классификаторов с нахождением оптимального порога разделения для отнесения объектов к тому или иному классу путём построения кривых и расчетом площади под кривой

SNP – (single nucleotide polymorphism) - однонуклеотидный полиморфизм)

TLR3 – сигнатура гена, кодирующего толл-подобные рецепторы 3 типа, класс распознающих PAMP рецепторов врожденного иммунитета

TNF – сигнатура гена, кодирующего фактор некроза опухоли