

Прегавидарные прогностические критерии децидуита

Н.И. Кохно^{✉1}, Т.Е. Самойлова¹, Ш.А. Докудаева²¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;²Медицинский центр «Знакомый доктор», Москва, Россия

✉ drkohno@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Отсутствие адекватного ведения пациенток с неразвивающейся беременностью нередко способствует персистенции инфекционных агентов в полости матки. Разработанный клинический протокол прегавидарной подготовки включает детальное обследование женщины, планирующей беременность, а все-стороннее обследование супружеской пары позволяет улучшить перинатальные исходы. В данном протоколе указано, что «избегать избыточности прегавидарной подготовки позволяет дифференцированный подход, основанный на выделении групп высокого риска». В связи с этим целесообразно определить группу риска невынашивания инфекционного генеза с учетом анамнестических и клинико-лабораторных прегавидарных прогностических критериев.

Цель. Определить анамнестические и прегавидарные клинико-лабораторные прогностические критерии нарушения децидуализации воспалительного генеза в I триместре беременности.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных анамнеза 30 беременных с неразвивающимися беременностями в сроках 8–10 нед (1-я группа) и с гистологическим подтверждением децидуита. Группа сравнения – 50 беременных с благополучным течением беременности (2-я группа).

Результаты. Анамнестические факторы риска неразвивающейся беременности на фоне инфекционно-воспалительной патологии децидуальной оболочки: острый или хронический эндометрит в анамнезе (относительный риск – ОР 15,83 и отношение шансов – ОШ 41,45); самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 13,33, ОШ 17,82); рецидивирующий кольпит разной этиологии (специфический, неспецифический) в прегавидарном периоде (ОР 6,67, ОШ 8,73); послеродовой эндометрит в анамнезе (ОР 6,11, ОШ 9,07); приращение плаценты в предыдущей беременности (ОР 5,83, ОШ 7,30); «замершие» беременности в анамнезе (ОР 4,67, ОШ 4,37). Прегавидарными факторами риска неразвивающейся беременности являются отсутствие повышения экзогенности и визуализации спиралевидных артерий в середине секреторной фазы менструального цикла в прегавидарном периоде (ОР 15,00, ОШ 36,00) и толщина эндометрия менее 10 мм на 24-й день менструального цикла в прегавидарном периоде (ОР 7,22, ОШ 11,98). Нет ассоциации децидуита с поздними выкидышами, антенатальной гибелью плода и ранней неонатальной смертью в предыдущих беременностях.

Выводы. В задачи акушера-гинеколога, проводящего прегавидарную подготовку, должен быть включен скрининг на выявление анамнестических факторов риска инфекционных осложнений беременности, в том числе неразвивающейся беременности на фоне децидуита. Нарушение децидуализации эндометрия является прогностически неблагоприятным фоном для формирования патологии хориона, амниона и самого эмбриона.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, факторы риска, хронический эндометрит, децидуит.

Для цитирования: Кохно Н.И., Самойлова Т.Е., Докудаева Ш.А. Прегавидарные прогностические критерии децидуита. Гинекология. 2019; 21 (2): 58–65. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190221

Original article

Pregravid prognostic criteria of deciduitis

Nelli I. Kohno^{✉1}, Tatiana E. Samoylova¹, Shahadat A. Dokudaeva²¹N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;²Medical Center "Familiar Doctor", Moscow, Russia

✉ drkohno@gmail.com

Abstract

Background. Lack of adequate management of female patients with non-developing pregnancy often contributes to persistence of infectious agents in the uterine cavity. The developed clinical protocol for pregravid preparation includes a detailed examination of a woman who is planning a pregnancy, while a comprehensive examination of a married couple can improve perinatal outcomes. This protocol states: "differentiated approach based on determining high-risk groups allows to avoid pregravid excessive preparation". For this reason it is advisable to determine the risk group for miscarriage due to infections given patient medical history and clinical laboratory pregravid prognostic criteria.

Aim. To determine patient medical history and pregravid clinical and laboratory prognostic criteria for a disorder of decidualization of inflammatory genesis during the first trimester of pregnancy.

Outcomes and methods. A retrospective analysis of medical history data of 30 pregnant women with non-developing pregnancies in terms of 8–10 weeks (group 1) and with histologically confirmed deciduitis was carried out. Comparison group included 50 pregnant women with a favorable course of pregnancy (group 2).

Results. Patient history risk factors for non-developing pregnancy with decidual membrane infectious-inflammatory disorders are a history of acute or chronic endometritis (RR=15.83 and OR=41.45); a history of miscarriages (RR=13.33 and OR=17.82); recurrent colpitis of various etiologies (specific, non-specific) in the pregravid period (RR=6.67 and OR=8.73); a history of postpartum endometritis (RR=6.11 and OR=9.07); an increment of the placenta in a previous pregnancy (RR=5.83 and OR=7.30); a history of frozen pregnancies (RR=4.67 and OR=4.37). Pregravid risk factors for a non-developing pregnancy are a lack of both increased exogenicity and coiled arteries visualization in a middle secretory phase of menstrual cycle in a pregravidary period (RR=15.00 and OR=36.00) and endometrium thickness <10 mm at 24th day of menstrual cycle in a pregravidary period (RR=7.22 and OR=11.98). There is no association of deciduitis with late miscarriages, antenatal fetal death and early neonatal death in previous pregnancies.

Conclusions. Screening patient history risk factors for infectious complications of pregnancy, including a non-developing pregnancy with deciduitis has to be implicated into a practice of obstetrician-gynecologist when giving pregravidary training. Disorder of decidualization of the endometrium is a prognostically unfavorable background for the chorion, the amnion and the embryo itself pathology formation.

Key words: non-developing pregnancy, risk factors, chronic endometritis, deciduitis.

For citation: Kohno N.I., Samoylova T.E., Dokudaeva Sh.A. Pregravid prognostic criteria of deciduitis. Gynecology. 2019; 21 (2): 58–65. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190221

Актуальность

Одной из самых сложных проблем современного акушерства остается проблема ранних репродуктивных потерь. Перинатальные потери являются травмирующими событиями в жизни семей и могут иметь серьезные долгосрочные последствия для психологического здоровья родителей и любых последующих детей [1].

В I триместре частота репродуктивных потерь может достигать 50% [2]. По данным отечественных ученых, до 80–90% самопроизвольных выкидышей происходит уже в

I триместре и из них от 45 до 88,6% – в результате неразвивающихся беременностей [3, 4]. Считается, что причина привычного выкидыша многофакторна и полиэтиологична. На современном этапе развития медицины выделяют инфекционные, анатомические, эндокринные, иммунологические, генетические и идиопатические факторы. Исследования во всем мире показали, что бактериально-вирусная колонизация эндометрия встречается достоверно чаще у женщин с привычным невынашиванием, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом. Диагноз

хронического эндометрита вне беременности был гистологически верифицирован у 73% больных, а в 87% случаев наблюдается персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии. Кроме того, смешанная вирусная инфекция, включая вирус простого герпеса, Коксаки А и/или В, энтеровирусы, цитомегаловирус, может сочетаться с персистирующей анаэробной и аэробной флорой. По мнению отечественных исследователей, препятствием к созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период, необходимой для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода, является привлечение в очаг хронического воспаления персистирующими в эндометрии микроорганизмами мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих разные цитокины [5].

Бактериальное инфицирование полости матки микрофлорой из влагалища и цервикального канала вызывает экссудативное воспаление в гравидарном эндометрии. Гематогенный путь инфицирования гравидарного эндометрия с участием условно-патогенной флоры индуцирует периваскулярную реакцию иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов) в сочетании с фибриноидным набуханием стенки сосудов. В результате этого универсального воспалительного процесса в зоне плацентарного ложа формируются множественные очаги продуктивного воспаления. При прогрессировании инфекционно-воспалительного процесса происходит поражение ворсин хориона, что, в свою очередь, способствует гибели эмбриона [6].

Отсутствие адекватного ведения пациенток с неразвивающейся беременностью нередко способствует персистенции инфекционных агентов в полости матки. Разработанный организацией MAPC (Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины) клинический протокол прегравидарной подготовки включает детальное обследование женщины, планирующей беременность, а всестороннее обследование супружеской пары позволяет улучшить перинатальные исходы. В данном протоколе указано, что «избежать избыточности прегравидарной подготовки позволяет дифференцированный подход, основанный на выделении групп высокого риска» [7].

В связи с этим целесообразно определить группу риска невынашивания инфекционного генеза с учетом анамнестических и клинико-лабораторных прегравидарных прогностических критериев.

Цель исследования – определить анамнестические и прегравидарные клинико-лабораторные прогностические критерии нарушения децидуализации у пациенток с неблагоприятным течением беременности в I триместре.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных клинико-лабораторных исследований в I триместре 30 случаев неразвивающихся беременностей в сроках 8–10 нед (1-я группа) с гистологическим подтверждением децидуита. Для сравнения изучены результаты комплексного клинико-лабораторного исследования 50 беременных с благополучным течением I триместра (2-я группа) с целью выявления анамнестических и клинико-лабораторных факторов риска нарушения децидуализации в ранних сроках беременности. Для определения этиологических факторов нарушения децидуализации изучены данные обследований в прегравидарном периоде (биохимические, гормональные, гемостазиореологические, микробиологические исследования), а также анамнестические данные.

Средний возраст пациенток составил 24 года (от 19 до 46 лет).

Критерием исключения являлись: многоплодие, ретрохориальная, ретроамниальная гематома, аборт в ходу, в том числе в результате медикаментозного прерывания беременности.

Критерии включения: наличие анамнестических данных и результатов клинических, лабораторных и ультразвуковых

исследований (УЗИ) во время предыдущих беременностей; УЗИ в 5–6 и 8–10 нед, информация об исходе беременности.

Дополнительными критериями включения в 1-ю группу были неразвивающаяся беременность в сроке 8–10 нед и гистологическое подтверждение децидуита, во 2-ю группу – рождение здорового ребенка.

Методы обследования беременных:

1. Акушерско-гинекологическое бимануальное исследование и осмотр родовых путей с помощью гинекологического зеркала с целью оценки состояния матки и шейки матки, а также характера маточных выделений.

2. Комплексное лабораторное исследование (уровни хорионического гонадотропина человека β – β -ХГЧ, прогестерона, гомоцистеина; гемостазиограмма).

3. Комплексное исследование микрофлоры родовых путей: бактериологическое исследование микрофлоры родовых путей (бактериальный посев с определением антибиотико- и фагочувствительности); выявление дисбиотических состояний биоценоза влагалища, наличия патогенной и условно-патогенной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции. Исследование микрофлоры половых путей проводилось для выявления патогенной и условно-патогенной флоры. Анализ полученных результатов подразмывал оценку общего количества бактерий: в норме – 10^6 – 10^8 единиц в одном образце. Нормофлора влагалища – лактобактерии, 80–100% от общего числа бактерий в одном образце; умеренный дисбиоз – количество лактобацилл находится в рамках 20–60%, а при выраженном дисбиозе составляет 20% и меньше. Условно-патогенная флора – в норме меньше 1%, от 1 до 10% – умеренный дисбиоз, более 10% – выраженный. В норме во влагалище должны отсутствовать такие бактерии, как, например, хламидии, микоплазмы уреоплазмы (более 10^4), стафилококки, стрептококки и грибы *Candida*.

4. УЗИ (трансабдоминальные и трансвагинальные) на аппаратах Система ультразвуковая диагностическая цифровая APLIO 400 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), ультразвуковой диагностический сканер Fukuda UF-850 XT (Fukuda denshi, Япония), Mindray DC 3 – цифровая ультразвуковая сканер (Mindray, Китай) и цифровая универсальная ультразвуковая система LOGIQP5 (General Electric Ultrasound, США), с целью оценки состояния эмбриона, экстраэмбриональных структур, децидуальной оболочки полости матки, матки и шейки матки, а также области придатков.

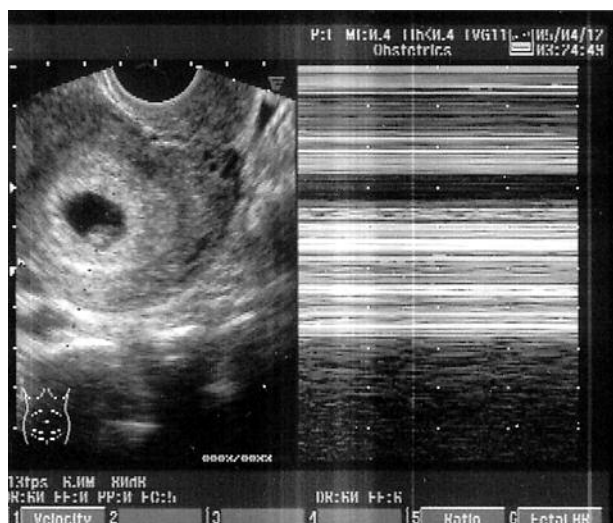
Мы придерживались следующих ультразвуковых критериев физиологического течения ранних сроков беременности (рис. 1):

- в полости матки определяется плодное яйцо, соответствующее по размерам менструальному сроку или гестационному сроку по дате подсадки эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО);
- внутри плодного яйца визуализируется эмбрион, по форме и структуре соответствующий менструальному сроку или гестационному сроку по дате подсадки эмбриона при ЭКО;
- сердцебиение эмбриона регистрируется при копчиково-теничном размере 4 мм и более;
- экстраэмбриональные структуры (хорион, амниотическая оболочка, полость амниона и хориальная полость, пуповина) соответствуют менструальному сроку или гестационному сроку по дате подсадки эмбриона при ЭКО;
- децидуальная ткань однородная, повышенной эхогенности, толщиной соответствует менструальному сроку или гестационному сроку по дате подсадки эмбриона при ЭКО;
- миометрий средней эхогенности и однородной структуры;
- шейка матки длиной не менее 25 мм, цервикальный канал закрыт, внутренний зев закрыт.

Критерии диагностики замершей беременности

Клинические признаки: мажущие кровянистые выделения из половых путей.

Рис. 1. Эхограмма физиологической беременности в 7–8 нед гестации.
Fig. 1. Echogram of physiological pregnancy at 7–8 weeks of gestation.



Примечание. Слева – в полости матки определяется живой эмбрион; справа – подтверждение сердцебиения с использованием М-режима.
Note. On the left: alive embryo is detected in the uterus. On the right: confirmation of heartbeat using the M-mode.

Инструментальные методы: при осмотре с помощью гинекологического зеркала – цианотичная шейка матки. Выделения из влагалища (цервикального канала) – скудные, кровянистые.

Лабораторные критерии: отсутствие динамики роста уровня β -ХГЧ по двум последовательным анализам с интервалом 5–7 дней.

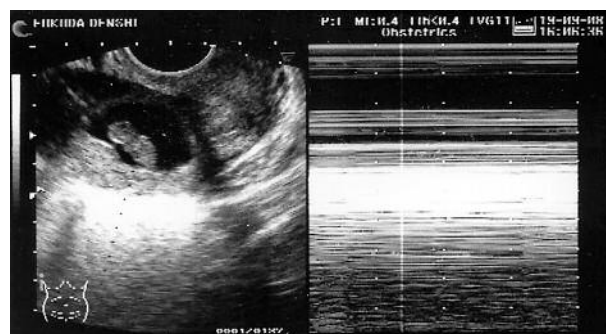
Ультразвуковые признаки неразвивающейся беременности – отсутствие эмбриона после 6-й недели гестации или отсутствие жизнеспособности эмбриона: отсутствие сердцебиения, движений эмбриона. Для исключения ошибочной диагностики окончательный диагноз «замершая беременность» выставлялся на основании данных двух последовательных УЗИ с интервалом 5–10 дней, подтверждающих отсутствие сердцебиения и динамики роста эмбриона (рис. 2, 3).

Диагноз «децидуит» выставлялся на основании патоморфологического исследования abortивного материала. При инфекционно-воспалительных изменениях в случае восходящего распространения вагинально-цервикальных микроорганизмов в децидуальном слое происходит диффузное экссудативное воспаление: выраженный отек стромы, венозная гиперемия, распространенная лейкоцитарная экссудативная реакция, очаги колликвационного некроза с перифокальной инфильтрацией, обширные зоны коагуляционного некроза [8].

Дифференциальную диагностику и верификацию нарушений децидуализации проводили по данным гистологического исследования децидуального слоя и трофобласта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы MedCalc. С целью определения наиболее значимых анамнестических и клинико-лабораторных ассоциаций с нарушением децидуализации при неразвивающейся беременности определяли частоту обнаружения признака или определенного критерия (замершая беременность, самопроизвольные выкидыши, поздние выкидыши, антенатальная гибель плода, ранняя неонатальная смерть, приращение плаценты в предыдущей беременности, послеродовой эндометрит, острый или хронический эндометрит, нарушение секреторной трансформации эндометрия в прегравидарном периоде), а также статистические показатели – чувствительность и специфичность. Чувствительность и специфичность выражали в процентах: от 0 до 100% или от 0 до 100%. Чувствительность (истинно положительная пропор-

Рис. 2. Эхограмма неразвивающейся беременности в 9 нед гестации.
Fig. 2. Echogram of a non-developing pregnancy at 9 weeks of gestation.



Примечание. Слева – в полости матки определяется эмбрион; справа – подтверждение отсутствия сердцебиения с использованием М-режима.
Note. On the left: embryo is detected in the uterus. On the right: confirmation of heartbeat absence using the M-mode.

ция) отражала долю положительных результатов диагностического теста, которые соответствовали развитию децидуита. Специфичность (истинно отрицательная пропорция) отражала долю отрицательных результатов теста, которые соответствовали отсутствию воспалительного процесса в слизистой полости беременной матки.

Для определения влияния фактора на развитие патологического процесса использовали критерии относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ), а также оценивали значения границ 95% доверительного интервала (ДИ). Показатель ОР сравнивали с 1, для того чтобы определить характер связи фактора и исхода:

- ОР или ОШ=1 – фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом).
- ОР или ОШ>1 – фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода, повышает частоту исходов.
- ОР или ОШ<1 – фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода, снижает вероятность исхода при воздействии фактора.

Кроме того, мы оценили значения границ 95% ДИ. Если ДИ не включал 1, мы делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95% ДИ<1, а верхняя – больше, то делали вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР или ОШ ($p > 0,05$). Величина ДИ обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость.

А также определяли прогностическую ценность теста (predictive value) – вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования, вычисляя вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста – прогностическую ценность положительного результата – ПЦПР (positive predictive value) и вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста – прогностическую ценность отрицательного результата (negative predictive value).

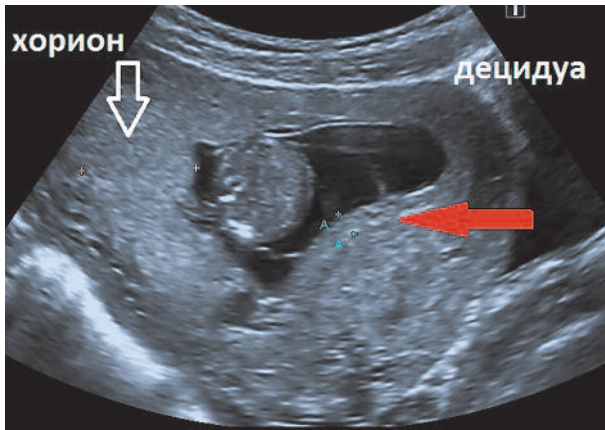
При этом опирались на следующие правила:

- Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания).
- Чем специфичнее тест, тем выше его ПЦПР (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз).

Результаты

Статистический анализ данных позволил определить прогностические и ассоциативные критерии децидуита.

Рис. 3. Эхограмма неразвивающейся беременности в 11–12 нед гестации.
Fig. 3. Echogram of a non-developing pregnancy at 11–12 weeks of gestation.



Примечание. Слева (белая стрелка) – в полости матки определяется утолщенный хорион; справа (красная стрелка) – утолщенный децидуальный слой, который к концу I триместра в норме не визуализируется.
Note. Left (white arrow) – in the uterine cavity is determined the thickening of chorion; right (red arrow) – thickening of decidual layer, which by the end of the I trimester of pregnancy is not the normal visualized.

Рис. 4. Сагиттальный срез матки пациентки с острым эндомиометритом.
Fig. 4. Sagittal slice of the uterus of the female patient with acute endomyometritis.



дуита в последующих беременностях: от 10,00% при ранней неонатальной смерти до 26,67% при самопроизвольных выкидышах и рецидивирующих кольпитах. Средние показатели чувствительности оказались при послеродовом эндомиометрите (36,67%) и замерших беременностях (46,67%). Наиболее высокий показатель чувствительности был получен для острого или хронического эндомиометрита (63,33%), диагностированный по данным клинико-лабораторного исследования и УЗИ.

Мы приводим клинические случаи острого и хронического эндомиометрита у пациенток после лечебно-диагностического выскабливания по поводу неразвивающейся беременности.

Клинический случай 1

Пациентка обратилась с жалобами на сильные боли внизу живота, повышение температуры до 38,2°C, кровянистые выделения из половых путей с неприятным запахом. При гинекологическом исследовании – влагиалище и шейка матки были гиперемированы, из полости матки выделялось гнойно-сукровичное отделяемое с запахом. Матка при пальпации мягкая, болезненная. При УЗИ – матка шаровидной формы, размерами 48×45×50 мм, полость расширена до 16 мм, в просвете жидкостное содержимое с экзогенными тяжами, по стенкам эхоплотные мелкие включения (рис. 4).

Клинический случай 2

Пациентка с вторичным бесплодием без жалоб. Данные УЗИ на 6-й день менструального цикла: матка размерами 45×28×49 мм с расширенной до 7 мм полостью матки. В просвете матки – эхопрозрачное содержимое, по стенкам неоднородный эндометрий толщиной до 1 мм (рис. 5, 6). При бактериологическом исследовании содержимого полости

Наиболее достоверную прямую связь с развитием децидуита имеют следующие анамнестические данные (табл. 1):

- острый или хронический эндомиометрит (ОР 15,83, ДИ 3,9636–63,2487; $p=0,0001$ и ОШ 41,45, ДИ 8,3898–204,8292; $p<0,0001$);
- самопроизвольные выкидыши (ОР 13,33, ДИ 1,7529–101,4215; $p=0,0123$ и ОШ 17,82, ДИ 2,0987–151,2754; $p=0,0083$);
- рецидивирующий кольпит (ОР 6,67, ДИ 1,5147–29,3429; $p=0,0121$ и ОШ 8,73, ДИ 1,7106–44,5258; $p=0,0092$);
- послеродовой эндомиометрит (ОР 6,11, ДИ 1,8523–20,1619; $p=0,0030$ и ОШ 9,07, ДИ 2,2742–36,1745; $p=0,0018$);
- приращение плаценты в предыдущей беременности (ОР 5,83, ДИ 1,2952–26,2715; $p=0,0216$ и ОШ 7,30, ДИ 1,4053–37,9663; $p=0,0180$);
- замершие беременности (ОР 4,67, ДИ 1,8685–11,6555; $p=0,0010$ и ОШ 4,37, ДИ 1,3197–14,5042; $p=0,0158$).

Не обнаружено достоверной связи децидуита с поздними выкидышами (ОР 21,39, ДИ 1,2475–366,6605; $p=0,0346$ и ОШ 26,79, ДИ 1,45–495,1896; $p=0,0271$); антенатальной гибелью плода (ОР 14,81, ДИ 0,8249–265,7511; $p=0,0673$ и ОШ 17,15, ДИ 0,8893–330,7731; $p=0,0598$); ранней неонатальной смертью (ОР 5,00, ДИ 0,5444–45,9211; $p=0,1549$ и ОШ 5,44, ДИ 0,5396–54,9294; $p=0,1507$) в предыдущих беременностях.

В то же время необходимо отметить низкую чувствительность данных анамнеза в прогнозировании развития деци-

Таблица 1. Сводные анамнестические данные беременных исследованных групп.
Table 1. Consolidated anamnesis data of pregnant women from studied groups.

Критерий	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Замершие беременности	14	46,67	5	10
Самопроизвольные выкидыши	8	26,67	1	2
Поздние выкидыши	6	20	0	0
Антенатальная гибель плода	4	13,33	0	0
Ранняя неонатальная смерть	3	10	1	2
Приращение плаценты в предыдущей беременности	7	23,33	2	4
Послеродовой эндомиометрит	11	36,67	3	6
Острый или хронический эндомиометрит	19	63,33	2	4
Рецидивирующий кольпит	8	26,67	2	4

Рис. 5. Эхографический сагиттальный срез матки пациентки с верифицированным хроническим эндометритом.
Fig. 5. Echographic sagittal slice of the uterus of the female patient with verified chronic endometritis.



Рис. 6. Эхографический поперечный срез матки той же пациентки с верифицированным хроническим эндометритом.
Fig. 6. Echographic transverse slice of the uterus of the same female patient with verified chronic endometritis.



матки, полученного методом пайпель-аспирации, была выявлена факультативно-анаэробная флора.

Диагноз острого и хронического эндометрита по данным УЗИ выставлялся в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями [9].

Необходимо отметить, что, по нашим данным, все приведенные выше анамнестические критерии имели достаточно высокие показатели специфичности (от 90 до 100%).

В прегравидарном периоде в комплекс обследования входило обязательное УЗИ эндометрия. В норме на 21–24-й день менструального цикла эндометрий представляет собой губчатую структуру, выстилающую полость матки. Эхогенность эндометрия – повышенная, к концу секреторной фазы структура эндометрия – однородная, кроме того, прослеживаются спиралевидные артерии с низкорезистентным кровотоком (рис. 7).

Недостаточностью секреторной трансформации, а также пролиферации эндометрия считаются такие ультразвуковые критерии, как толщина эндометрия 8 мм и менее на 21–24-й день цикла. Мы фиксировали толщину менее 10 мм и несоответствие структуры и васкуляризации эндометрия физиологическому состоянию эндометрия на 21–24-й день цикла (рис. 8).

Ультразвуковые признаки нарушения секреторной трансформации эндометрия в прегравидарном периоде (табл. 2) в виде отсутствия повышения эхогенности и визуализации спиралевидных артерий в середине секреторной фазы менструального цикла (ОР 15,00, ДИ 3,7398–60,1629; $p=0,0001$ и ОШ 36,00, ДИ 7,3268–176,8842; $p<0,0001$) и толщина эндометрия менее 10 мм на 24-й день менструального цикла (ОР 7,22, ДИ 2,2394–23,2924; $p=0,0009$ и ОШ 11,98, ДИ 3,0367–47,265; $p=0,0004$) имеют прямую корреляцию с нарушением децидуализации в ранние сроки беременности.

Приведенные пренатальные эхографические признаки имеют высокую специфичность: 96% для нарушения секреторной трансформации (ПЦПР 90%) и 94% для гипоплазии эндометрия (ПЦПР 81,25%). Чувствительность ультразвукового метода для прогнозирования децидуита в данном случае оказалась невысокой (60% для нарушения секреторной

трансформации и 43,33% для недостаточности толщины эндометрия).

Таким образом, по данным статистической обработки полученных данных можно выделить следующие достоверные факторы риска неразвивающейся беременности на фоне инфекционно-воспалительной патологии децидуальной оболочки:

- острый или хронический эндометрит в анамнезе (ОР 15,83 и ОШ 41,45);
- отсутствие повышения эхогенности и визуализации спиралевидных артерий в середине секреторной фазы менструального цикла в прегравидарном периоде (ОР 15,00 и ОШ 36,00);
- самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 13,33 и ОШ 17,82);
- толщина эндометрия менее 10 мм на 24-й день менструального цикла в прегравидарном периоде (ОР 7,22 и ОШ 11,98);
- рецидивирующий кольпит разной этиологии (специфический, неспецифический) в прегравидарном периоде (ОР 6,67 и ОШ 8,73);
- послеродовой эндометрит в анамнезе (ОР 6,11 и ОШ 9,07);
- приращение плаценты в предыдущей беременности (ОР 5,83 и ОШ 7,30);
- замершие беременности в анамнезе (ОР 4,67 и ОШ 4,37);
- Нет ассоциации децидуита с поздними выкидышами, антенатальной гибелью плода и ранней неонатальной смертью в предыдущих беременностях.

Результаты и обсуждение

Неразвивающаяся беременность – состояние, при котором прекращается развитие эмбриона и экстраэмбриональных структур. При этом длительная недиагностированная задержка эмбриона в матке оказывает негативное влияние на последующую репродуктивную функцию пациентки [4].

При замершей беременности отсутствуют пролиферативные и метаболические процессы со стороны клеточно-тканевых элементов плодного пузыря вследствие дистрофии и некроза. Нарушение сократительной способности миометрия не позволяет полностью отторгнуть погибшее

Таблица 2. УЗИ-характеристики секреторной трансформации эндометрия в прегравидарном периоде у пациенток исследуемой когорты Table 2. Ultrasound characteristics of endometrium secretory transformation in the pregravid period in patients from studied cohort.				
Критерий	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Нарушение секреторной трансформации эндометрия в прегравидарном периоде (отсутствие повышения эхогенности и кровоснабжения); см. рис. 7	18	60	2	4
Толщина эндометрия менее 10 мм на 21–24-й день менструального цикла; см. рис. 8	13	43,33	3	6

Рис. 7. Эхограмма нормального эндометрия в позднюю секреторную фазу менструального цикла. Цветное доплеровское картирование кровотоков в базальных и спиральных артериях.
Fig. 7. Echogram of normal endometrium in the late secretory phase of the menstrual cycle. Color Doppler blood flow mapping in the basal and spiral arteries.

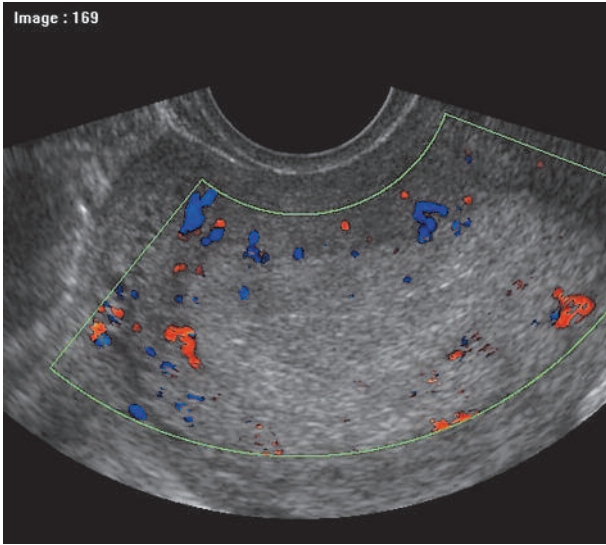


Рис. 8. Недостаточная толщина эндометрия в 24-й день менструального цикла. Отсутствуют признаки кровотока в эндометрии.
Fig. 8. Insufficient endometrium thickness at the 24th day of menstrual cycle. There are no signs of blood flow in the endometrium.



плодное яйцо. Патоморфологические признаки неразвивающейся беременности любого генеза включают: нарастающую редукцию эмбрио-хориального кровообращения на фоне инволюции ворсин хориона; прекращение хориоэмбрионального кровообращения сочетается с инволюцией децидуального слоя; наличие перифокальной лейкоцитарно-фибринозной экссудативной реакции эндометрия. На фоне инфицирования развивается картина гнойного воспаления: сплошные поля активированных и частично поврежденных лейкоцитов, образующих «гнойные тельца», обширные очаги некроза. Воспаление охватывает не только эндометрий, но и подслизистые слои и миометрий, а также гнойный экссудат распространяется на трофобласт, что обуславливает тяжелый экссудативно-некротический мембранит и интервиллузит [6].

При благополучном акушерском анамнезе риск неразвивающейся беременности инфекционного генеза незначителен. Это подтвердили зарубежные исследователи, которые показали, что децидуальные и плацентарные гистологические данные достоверно отличаются у пациенток с замершей уже первой беременностью и у женщин, имеющих здоровых детей, но с репродуктивными потерями в последующих беременностях. К.Кohut и соавт. выяснили, что частота хронической воспалительной реакции в децидуальной ткани и маточно-плацентарные васкулопатии у женщин при первой неразвивающейся беременности достоверно выше в сравнении с пациентками с замершими беременностями, у которых были хотя бы однократно физиологические роды.

По нашим данным в группе беременных, родивших здоровых детей, замершие беременности и самопроизвольные выкидыши встречались в 6 (12%) случаях из 50, в то время как в группе с замершими беременностями и гистологически подтвержденным децидуитом ранние репродуктивные потери встречались в 22 (73,3%) случаях из 30. Персистенция инфекции в полости матки после предыдущих неудачных беременностей достоверно повышает риск повторных репродуктивных потерь.

Исследователи из Хельсинкского университета пришли к выводу, что поздний выкидыш в предыдущих беременностях повышает риск прерывания беременности во II триместре в последующих беременностях [2]. В нашем исследовании мы выясняли ассоциативную связь ранних репродуктивных потерь и поздних выкидышей в предыдущих беременностях. По нашим данным, нет четкой ассоциативной

связи между потерей беременности во II триместре и неразвивающейся беременностью инфекционного генеза в будущем. Возможно, это объясняется многофакторностью причин поздних выкидышей.

По данным отечественных ученых, в 1/3 случаев антенатальной гибели плода в сроках 28–36 нед диагностировали патоморфологические признаки восходящего бактериального инфицирования последа и диффузную воспалительную реакцию в организме плода. При этом первой стадией воспалительного процесса в последе при антенатальной гибели плода является развитие хориодецидуита. В структуре патологических изменений в последе при антенатальной гибели плода, по данным Б.И. Глуховец и Н.Г. Глуховец, в 42,3% наблюдений отмечаются патоморфологические признаки восходящего бактериального инфицирования. В то же время зафиксировано относительно большое число наблюдений мертворождений с патоморфологическими признаками гематогенного инфицирования при сифилисе, хламидиозе, микоплазмозе, гриппе и герпес- и цитомегаловирусной инфекции [8].

Кроме того, по данным тех же исследований, 2 из 3 погибших новорожденных имели дыхательные расстройства и врожденную пневмонию, помимо этого было доказано, что в 72,6% случаев причиной преждевременных родов и неонатальной гибели являлось восходящее инфицирование последа. Патологический процесс выразился в развитии генерализованной формы воспалительной реакции плодных оболочек, плаценты и пуповины, что достоверно чаще было обнаружено при гибели новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (46,9%) [8].

Статистический анализ нашего исследования не показал прямой корреляции децидуита при неразвивающейся беременности в анамнезе и антенатальной гибели и неонатальной смертности в последующих беременностях. Объяснить этот факт можно тем, что в нашей стране принято в подобных клинических ситуациях проводить верно подобранную этиологическую и патогенетическую терапию, а также комплексное реабилитационное лечение. Кроме того, в структуре причин антенатальной гибели плода и неонатальной смерти новорожденных помимо инфекционных заболеваний существует большой перечень другой патологии [12]. Видимо, полиэтиологичность перинатальных потерь снижает прогностическую значимость этого анамнестического фактора развития децидуита и связанной с этим неразвивающейся беременностью.

В то же время воспаление оболочек не может быть изолированным, поэтому при внутриутробном инфицировании достоверно чаще развиваются послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, например, послеродовой эндометрит [8]. Послеродовой эндометрит развива-

ется вследствие перехода воспалительного лейко- и лимфоцитарного инфильтрата с оставшейся в полости матки децидуальной ткани на стенки полости матки, подслизистой слой и миометрий [12].

По данным нашего исследования, существует прямая связь между наличием в анамнезе послеродового эндометрита и развитием инфекционного воспалительного процесса в децидуальной ткани в последующих гестациях. Так, среди женщин, родивших здоровых детей, в контрольной группе отмечали в анамнезе послеродового эндометрита в 6% случаев (3 пациентки), в исследуемой группе 36,7% (11 из 30) беременных сообщили об инфекционно-воспалительном осложнении послеродового периода. В нашей стране предпосылками для развития послеродового эндометрита считаются: наличие раневой поверхности в матке после отделения последа; скопление в полости матки крови – питательной среды для бактерий; дисбиотические и воспалительные заболевания нижних отделов родовых путей; снижение иммунитета родильницы, усугубленное кровопотерей в родах; снижение сократительной способности матки при отказе от исключительно грудного вскармливания [13].

L. D'Angelo, R. Sokol (1980 г.) и J. Bobitt, W. Ledger (1978 г.), исследуя родильниц, доказали, что затяжные роды, преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный период являются факторами риска послеродовых инфекционных осложнений [14, 15]. Кроме того, J. Ely, A. Rijhsinghani, N. Bowdler и J. Dawson в 1995 г., а затем C. Wilkinson и M. Enkin в 2000 г. показали, что многократные исследования шейки матки, многократное внутриматочное исследование плода или полости матки, мануальное удаление плаценты повышают риск развития послеродового эндометрита [16, 17].

Считается, что приращение плаценты, как и персистенция частей последа в матке, может привести к инфицированию или кровотечению как в раннем, так и в позднем послеродовом периоде [12].

Исследование зарубежных ученых подтверждает концепцию возникновения приращения плаценты: этиологическим фактором является биологически дефектный децидуальный слой, что определяет прежде всего аномальную инвазию трофобласта. Дефект эндометрия и/или децидуального слоя в результате инфицирования (после его повреждения инфекционного или ятрогенного генеза) препятствует полноценной имплантации. Преференциальное связывание бластоцисты с рубцовой тканью (после операции кесарева сечения или миомэктомии) способствует аномально глубокой инвазии трофобластических клеток вплоть до радиальных и дуговых артерий матки. Поступление большого объема материнской артериальной крови в плаценту приводит к увеличению межворсинчатого пространства, что препятствует нормальному формированию котиледонов [18]. Наряду с послеродовым эндометритом, по данным нашего статистического анализа, приращение плаценты в предыдущих беременностях также является фактором риска неразвивающейся беременности в дальнейшем на фоне инфекционно-воспалительного процесса в гравидарно измененном эндометрии.

Развитие восходящего инфицирования и связанная с этим остановка развития беременности, как правило, являются следствием персистенции инфекции в родовых путях и, в частности, в цервикальном канале. По данным В.Е. Радзинского, уже при первичном эпизоде неразвивающейся беременности в 100% случаев у пациенток в анамнезе отмечались инфекционные заболевания урогенитального тракта [4].

В связи с этим мы изучили прогностическую связь рецидивирующего кольпита и децидуита. Имеется прямая корреляция между потерей беременности инфекционного генеза и обострениями хронического цервицита у пациентки.

Кроме того, на сегодняшний день во всем мире признан факт сочетания инфекционно-воспалительного процесса в цервикальном канале и в полости матки. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) еще в 2006 г. предложила считать, что после любого эпизода нераз-

вивающейся беременности всегда развивается хронический эндометрит, причем не только на фоне инфекционно-воспалительного процесса, но и вследствие воспалительной реакции на отторжение некротизированных ворсин хориона [19].

Результаты нашего исследования подтвердили, что существует прямая ассоциативная связь между острым или хроническим эндометритом в прегравидарном периоде и остановкой развития беременности на фоне децидуита (ОР 15,83, ДИ 3,9636–63,2487; $p=0,0001$ и ОШ 41,45, ДИ 8,3898–204,8292; $p<0,0001$). По данным В.Е. Радзинского, причиной неразвивающейся беременности чаще является острый инфекционный процесс на фоне хронических соматических и гинекологических заболеваний [4].

Современными исследованиями доказано, что у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита в эндометрии персистирует два и более видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов. Кроме того, отечественными исследователями показано, что в 4 из 5 случаев при неразвивающейся беременности диагностируется хронический эндометрит, в каждом 4-м случае – децидуит, незавершенная гравидарная трансформация – у 22,5% [4].

Известно, что для физиологического течения беременности необходима продукция эндометриальных белков, отвечающих за полноценность секреторных преобразований эндометрия в лютеиновую фазу цикла. При недостаточной секреции этих белков происходят структурные изменения в эндометрии, например, недостаточная лютеинизация эндометрия на фоне хронического воспалительного процесса, при этом отмечается недоразвитие железистого и стромального элементов [20]. Секреторная трансформация эндометрия может быть оценена при УЗИ. В связи с этим у всех женщин когорты в план прегравидарной подготовки мы включили детальное исследование эндометрия во II фазу менструального цикла, отмечая нарушение секреторной трансформации эндометрия в прегравидарном периоде в виде отсутствия повышения эхогенности и кровоснабжения. Показательно, что такие изменения мы обнаружили только у 2 из 50 пациенток контрольной группы, в то время как у 18 (60%) из 30 беременных, потерявших последующую беременность в I триместре, в 21–24-й день менструального цикла отсутствовали или были недостаточными признаки секреторной трансформации эндометрия. Поэтому данный ультразвуковой признак можно считать достоверным прогностическим критерием ранних репродуктивных потерь в последующих беременностях. Кроме того, рутинное исследование толщины и структуры эндометрия в 21–24-й день менструального цикла может позволить своевременно выявить недостаточную не только секреторную трансформацию эндометрия, но и недостаточную пролиферацию в I фазе. Считается, что при так называемом «тонком» эндометрии (толщина 8 мм и менее) наступление беременности или невозможно, или ассоциировано с высоким риском развития осложнений, в том числе неразвивающейся беременности или антенатальной гибели плода [21]. Наши исследования подтвердили это мнение. Ультразвуковые признаки нарушения секреторной трансформации эндометрия в прегравидарном периоде в виде отсутствия повышения эхогенности и визуализации спиралевидных артерий в середине секреторной фазы менструального цикла и толщина эндометрия менее 10 мм на 24-й день менструального цикла имеют прямую корреляцию с нарушением децидуализации в ранние сроки беременности. По мнению А.Н. Стрижакова и соавт. и И.А. Озерской, снижение эхогенности эндометрия в секреторную фазу свидетельствует о воспалительном процессе в полости матки [22, 23]. В.Н. Демидов и соавт. считают, что толщина менее 6 мм в секреторную фазу соответствует атрофии эндометрия [24], которая является признаком длительно существующего хронического эндометрита.

Все это подтверждает связь инфекционно-воспалительного генеза ранних репродуктивных потерь и любых патологических состояний в организме женщины, способствующих персистенции инфекции в репродуктивных органах.

Выводы

Таким образом, в задачи акушера-гинеколога, проводящего прегравидарную подготовку, должен быть включен скрининг на выявление факторов риска инфекционных осложнений беременности и, в частности, неразвивающейся беременности на фоне децидуита.

Острый или хронический эндометрит, рецидивирующий кольпит, послеродовой эндометрит, приращение плаценты в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, замершие беременности являются анамнестическими факторами риска потери беременности инфекционного генеза.

В период подготовки к беременности такие эхографические критерии, как отсутствие повышения эхогенности и визуализации спиралевидных артерий в середине секреторной фазы менструального цикла, толщина эндометрия менее 10 мм на 24-й день менструального цикла, диктуют необходимость исключения хронического эндометрита с целью профилактики децидуита и репродуктивных потерь инфекционного генеза.

Нарушение децидуализации эндометрия является прогностически неблагоприятным фоном для формирования патологии хориона, амниона и самого эмбриона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Tseng YF, Cheng HR, Chen YP et al. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up. *J Clin Nurs* 2017; 26 (23–24): 5133–42. DOI: 10.1111/jocn.14059
2. Mentula MJ, Niinimäki M, Suhonen S et al. Young age and termination of pregnancy during the second trimester are risk factors for repeat second-trimester-abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 107.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.03.004
3. Дикке Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 6 (1): 34–8. [Dikke G.B. Nerazvivaiushchaisia beremennost'. Rol' gormonal'noi kontratsieptsii v vosstanovitel'nom lechenii. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 6 (1): 34–8 [in Russian].]
4. Неразвивающаяся беременность. Под ред. В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Nerazvivaiushchaisia beremennost'. Pod red. V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
5. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. *Рус. мед. журн.* 2003; 1: 3–6. [Agadzhanova A.A. Sovremennye metody terapii bol'nykh s privychnym nevyunashivaniem beremennosti. *Rus. med. zhurn.* 2003; 1: 3–6 (in Russian).]
6. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей (учебное пособие). СПб.: Грааль, 1999. [Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Patomorfologicheskaya diagnostika rannikh samopriozvol'nykh vykidyshei (uchebnoe posobie). Saint Petersburg: Graal', 1999 (in Russian).]
7. Радзинский В.Е. и др. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. М.: StatusPraesens, 2016.

- [Radzinskii V.E. et al. *Pregravidarnaia podgotovka: klinicheskii protokol*. Moscow: StatusPraesens, 2016 (in Russian).]
8. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Voskhodiasheche infitsirovanie fetoplatsentarnoi sistemy. Moscow: MEDpress-inform, 2006 (in Russian).]
9. Озерская И.А. *Эхография в гинекологии*. М.: Медика, 2005. [Ozerskaia I.A. *Ekhografiia v ginekologii*. Moscow: Medika, 2005 (in Russian).]
10. Kohut KG, Anthony MN, Salafia CM. Decidual and placental histologic findings in patients experiencing spontaneous abortions in relation to pregnancy order. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37 (3): 257–61.
11. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. Росстат. [Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2017: Stat. sb. Rosstat (in Russian).]
12. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova, V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
13. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К.Айламазяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 686–8. [Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.K.Ailamaziana, V.I.Kulakova, V.E.Radzinskogo, G.M.Savel'evoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; p. 686–8 (in Russian).]
14. Bobitt JR, Ledger WJ. Amniotic fluid analysis. Its role in maternal neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1978; 51 (1): 56–62.
15. D'Angelo LJ, Sokol RJ. Time-related peripartum determinants of postpartum morbidity. *Obstet Gynecol* 1980; 55 (3): 319–23.
16. Ely JW, Rijhsinghani A, Bowdler NC, Dawson JD. The association between manual removal of the placenta and postpartum endometritis following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 86 (6): 1002–6.
17. Wilkinson C, Enkin MW. Manual removal of placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000130.
18. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61 (4): 743–54. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000392
19. FIGO. <https://www.figo.org>
20. Дондуп О.М. Белки острой фазы как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Dondup O.M. Belki ostroi fazy kak patogeneticheskie markery vospalitel'nogo protsessa pri nevyunashivanii beremennosti infektsionnogo genеза. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2009 (in Russian).]
21. Селихова М.С., Вдовин С.В., Углова Н.Д. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 26: 1950–1. [Selikhova M.S., Vdovin S.V., Uglova N.D. Osobennosti pregravidarnoi podgotovki u patsientok s nerazvivaiushcheisia beremennost'iu v anamneze. *RMZh. Mat' i ditiia*. 2017; 26: 1950–1 (in Russian).]
22. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Трансвагинальная эхография: 2D- и 3D-методы. М.: ОСЛН, 2006. [Strizhakov A.N., Davydov A.I. Transvaginal'naia ekhografiia: 2D- i 3D-metody. Moscow: OSLN, 2006 (in Russian).]
23. Озерская И.А. *Эхография в гинекологии*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар, 2013. [Ozerskaia I.A. *Ekhografiia v ginekologii*. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Vidar, 2013 (in Russian).]
24. Демидов В.Н., Гус А.И. *Патология полости матки и эндометрия*. ВМК. Практическое пособие. Вып. 3. М., 2001. [Demidov V.N., Gus A.I. *Patologiia polosti matki i endometriia*. VMK. *Prakticheskoe posobie*. Vyp. 3. Moscow, 2001 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кохно Нелли Идрисовна – канд. мед. наук, доц. каф. женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова». E-mail: drkohno@gmail.com

Самойлова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова»

Докудаева Шахадат Ахмадиевна – акушер-гинеколог медицинского центра «Знакомый доктор»

Nelli I. Kohno – Cand. Sci. (Med), N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: drkohno@gmail.com

Tatiana E. Samoylova – D. Sci. (Med), N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center

Shahadat A. Dokudaeva – obstetrician-gynecologist, Medical Center "Familiar Doctor"

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019