

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**председатель экспертного совета**

**д.м.н., профессор**

\_\_\_\_\_ **М.М. Мадазимов**

**« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.**

**Ахмаджонова Г.М.**

**Структурно-морфометрические особенности децидуальной оболочки  
в патогенезе невынашивания беременности у женщин с  
антифосфолипидным синдромом  
(монография)**

**Андижан – 2026**

## Составители

Ахмаджонова Гулноза Муродовна	-доктор медицинских наук (DSc), доцент кафедры акушерства и гинекологии 2 Андижанского государственного медицинского института.
----------------------------------	---

Данная монография предназначена для программ по репродуктивному здоровью в высших учебных заведениях, а также может использоваться в рамках учебных занятий по невынашиванию, связанных аутоиммунными процессами. Читатель получит необходимые рекомендации и ответы на свои вопросы. Монография может использоваться врачами медицинских университетов, педиатрами, старшими медсестрами, акушерами и гинекологами в процессе их обучения.

## Рецензенты:

Насимова Нигина Рустамовна	Доктор медицинских наук (DSc), доцент кафедры акушерства и гинекологии 2, Самаркандского государственного медицинского университета
Негматшаева Хабибахон Набиевна	кандидат медицинских наук, доцент заведующий кафедрой акушерства и гинекологии 2 Андижанского государственного медицинского института.

Монография была обсуждена и одобрена Научным советом Андижанского государственного медицинского института (протокол № \_\_\_\_\_ «\_\_\_\_\_» года).

ISBN \_\_\_\_\_

## Аннотация

Монографияда инсон ҳаётининг барча босқичларида репродуктив тизимга тааллуқли бўлган жисмоний, ақлий ва ижтимоий жиҳатлари келтирилган бўлиб, хавфини башоратлаш аҳамияти натижалари келтирилган бўлиб, бу сўнгги йилларда долзарб илмий муаммолардан бирига айланди. Монография муаллифларнинг кўп йиллик кузатишлари, тадқиқот ишлари натижаси бўлиб, унда репродуктив даврида вужудга келадиган асоратлар хавфини башоратлаш янги тамойиллари шакллантирилган. Шунингдек, ушбу масала бўйича бошқа муаллифларнинг илмий ишларининг батафсил талқини ва таҳлили берилган. Монография Андижон давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ тайёрланган. Монография акушер-гинекологлар, умумий амалиёт шифокорлари ва барча тиббиёт мутахассисликлари бўйича тайёрланган магистрларга бағишланган

## Annotation

The monograph presents the physical, mental and social aspects related to the reproductive system at all stages of human life, and the results of the importance of risk prediction are presented, which has become one of the urgent scientific problems in recent years. The monograph is the result of the authors' long-term observations and research, in which new principles for predicting the risk of complications during the reproductive period were formed. A detailed interpretation and analysis of the scientific works of other authors on this issue is also given. The monograph was prepared in accordance with the research plan of the Andijan State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina. The monograph is dedicated to obstetrician-gynecologists, general practitioners and masters trained in all medical specialties.

## Аннотация

В монографии представлены физические, психические и социальные аспекты, связанные с репродуктивной системой на всех этапах жизни человека, а также представлены результаты важности прогнозирования рисков, ставших в последние годы одной из актуальных научных проблем. Монография является результатом многолетних наблюдений и исследований авторов, в ходе которых были сформированы новые принципы прогнозирования риска осложнений в репродуктивном возрасте. Также дается подробная интерпретация и анализ научных работ других авторов по данному вопросу. Монография подготовлена в соответствии с планом научных исследований Андижанского государственного медицинского института. Монография адресована врачам акушер-гинекологам, широкому кругу практических врачей, а также студентам и резидентам медицинских ВУЗов и техникумов.

## Содержание

	Введение.....	6
<b>Глава I</b>	Современные концепции этиологии, патогенетических механизмов, диагностических подходов и профилактики осложнений антифосфолипидного синдрома в структуре потери плода.....	7
<b>1.1.</b>	Патогенетические механизмы формирования антифосфолипидного синдрома и основные факторы риска его реализации в развитии потери плода	7
<b>1.2</b>	Актуальные диагностические подходы к выявлению антифосфолипидного синдрома при неблагоприятных исходах беременности на ранних сроках гестации	14
<b>1.3</b>	Морфофункциональная перестройка децидуальной оболочки и эндометрия при антифосфолипидном синдроме в условиях привычного невынашивания беременности	17
<b>1.4</b>	Нарушения рецептивности эндометрия и процессов эмбриональной имплантации при антифосфолипидном синдроме	43
<b>1.5.</b>	Морфологические особенности ультразвуковой анатомии эндометрия в раннем послеабортном периоде	45
<b>Глава II</b>	Клинико-патогенетические особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом и характер его клинических проявлений	54
<b>Глава III</b>	Клинико-патогенетические особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом и характер его клинических проявлений	82
<b>Глава IV</b>	Морфометрические характеристики и особенности ультразвуковой анатомии беременности ранних сроков, осложнённой антифосфолипидным синдромом	82

<b>Глава V</b>	Сравнительная морфометрическая характеристика ультразвуковой анатомии постабортного эндометрия и анализ морфологических параметров имплантационного процесса	87
	Заключение	109
	Использованная литература	138

## Список сокращений

- ABP — активированное время процесса рекальцификации крови
- АКА — антитела к кардиолипину
- АТ III — антитромбин третьего типа
- АФА — антитела к фосфолипидным компонентам
- АФС — антифосфолипидный синдром
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- ВА — волчаночный тип антикоагулянта
- ДСК — децидуальные клетки стромального происхождения
- НБ — невынашивание беременности
- НМГ — препараты низкомолекулярных гепаринов
- ПИ — показатель протромбинового индекса
- ПОНРП — преждевременная отслойка плаценты при её нормальной локализации
- РКМФ — растворимые комплексы фибрин-мономерных соединений
- РП — репродуктивные потери
- СОРП — синдром задержки внутриутробного развития плода
- цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- ЭСК — стромальные клетки эндометрия
- PR — рецепторы прогестерона
- ER — рецепторы эстрогена
- $\beta$ 2-GPI —  $\beta$ 2-гликопротеин первого типа
- IGFBP-1 — инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1
- LIF — фактор, ингибирующий лейкемию

## **Введение**

Невынашивание беременности при антифосфолипидном синдроме (АФС) представляет собой одну из наиболее значимых проблем современной акушерско-гинекологической практики, обусловленную высокой частотой репродуктивных потерь и неблагоприятных перинатальных исходов. АФС является системным аутоиммунным тромбофилическим состоянием, характеризующимся наличием антифосфолипидных антител и развитием тромботических осложнений, а также специфической акушерской патологией. Ведущая роль в патогенезе невынашивания при АФС принадлежит нарушениям системы гемостаза, иммуновоспалительным реакциям и дисфункции эндотелия, что приводит к тромбозу маточно-плацентарных сосудов, плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода.

В данной работе отражены современные представления о механизмах формирования репродуктивных потерь при АФС, включая влияние антифосфолипидных антител на трофобластическую инвазию, процессы ангиогенеза и ремоделирование спиральных артерий. Особое внимание уделено клинико-лабораторным критериям диагностики АФС у женщин с привычным невынашиванием беременности, а также прогностической значимости различных серологических маркёров. Подчёркивается, что своевременное выявление АФС и комплексная оценка гемостазиологических и иммунологических показателей позволяют отнести пациенток к группе высокого риска и оптимизировать тактику ведения беременности.

Таким образом, невынашивание беременности при антифосфолипидном синдроме следует рассматривать как мультифакторную патологию, требующую междисциплинарного подхода к диагностике и профилактике.

## **ГЛАВА I. Современные концепции этиологии, патогенетических механизмов, диагностических подходов и профилактики осложнений антифосфолипидного синдрома в структуре потери плода**

Антифосфолипидный синдром (АФС) рассматривается как одна из ключевых причин приобретённой тромбофилии и характеризуется развитием как венозных, так и артериальных тромбозов. В акушерской практике данное состояние занимает ведущие позиции среди факторов, обуславливающих рецидивирующую внутриутробную гибель плода и другие неблагоприятные репродуктивные исходы. Обязательным лабораторным критерием верификации диагноза является стойкое повышение уровня антифосфолипидных антител в сыворотке крови. К числу основных антигенных мишеней при АФС относят  $\beta$ 2-гликопротеин I и волчаночный антикоагулянт, играющие центральную роль в реализации патологических эффектов аутоиммунного процесса. В настоящее время накоплен значительный массив экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о том, что отдельные подтипы антифосфолипидных антител способны напрямую участвовать в формировании патогенетических механизмов невынашивания беременности, нарушая процессы имплантации, плацентации и маточно-плацентарного кровообращения [6, с. 118–123; 7, с. 46–50; 8, с. 168–172; 9, с. 42–45; 10, с. 84–92].

Согласно современным представлениям, изложенным Sammaritano (2020), антифосфолипидный синдром представляет собой системное аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся эпизодами тромбозов различной локализации, тромбоцитопенией, а также осложнённым течением беременности, вплоть до её утраты [165, с. 101463]. По данным Cervera (2017), ежегодная заболеваемость АФС составляет около 5 случаев на 100 000 населения, тогда как распространённость достигает 40–50 случаев на 100 000 человек. Несмотря на продолжающееся изучение патогенеза данного синдрома, установлено,



что антифосфолипидные антитела обладают способностью инициировать системные нарушения с вовлечением различных органов и тканей (Schreiber, Hunt, 2019). Предполагается, что ключевыми звеньями патологического процесса являются дисрегуляция системы гемостаза и активация комплемента, способствующие тромбообразованию и ишемическим повреждениям, при этом морфологические и молекулярные механизмы реализации данных изменений остаются предметом дальнейших исследований (Jingjing Yang, Meiying Liang, 2021).

### **1.1. Патогенетические механизмы формирования антифосфолипидного синдрома и основные факторы риска его реализации в развитии потери плода**

Антифосфолипидный синдром рассматривается как системное аутоиммунное тромбофилическое состояние, при котором в сыворотке крови выявляются антитела, направленные против собственных фосфолипидов организма [14]. Клинический полиморфизм АФС проявляется широким спектром патологических состояний — от тромботических поражений сосудистого русла различной локализации до выраженных нарушений репродуктивной функции и утраты фертильности [4; 5; 6].

Следует подчеркнуть, что изолированное наличие антифосфолипидных антител не всегда приводит к развитию клинически значимых осложнений. Для реализации патологического потенциала АФС, как правило, требуется воздействие дополнительных пусковых факторов, запускающих каскад тромботических и иммуновоспалительных реакций [49; 148; 150]. В последние годы клинический спектр антифосфолипидного синдрома существенно расширился, что связано с углублённым изучением его патогенеза и внедрением современных диагностических и терапевтических подходов [151; 152].

Акушерские осложнения являются одной из наиболее характерных и клинически значимых форм манифестации АФС. К числу наиболее часто

встречающихся нарушений относят привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, маловодие, недоношенность, задержку внутриутробного развития плода, внутриутробный дистресс, тромбозы у плода или новорождённого, преэклампсию и эклампсию, HELLP-синдром, а также артериальные и венозные тромбозы и плацентарную недостаточность. Совокупность этих осложнений отражает тяжёлое течение АФС у беременных и обусловлена характерными изменениями системы гемостаза, которые в условиях физиологической беременности приобретают гиперкоагуляционный характер. Именно данное состояние создаёт предпосылки для тромбообразования, которое рассматривается как ключевой механизм развития большинства акушерских осложнений при АФС. В современной клинической практике ведение таких пациенток основано на комплексном медикаментозно-акушерском подходе с применением комбинации антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, преимущественно ацетилсалициловой кислоты и гепарина [17; 18; 19]. Настоящий обзор направлен на обобщение современных научных данных об АФС с целью оптимизации диагностических и лечебных стратегий у беременных женщин, страдающих данным синдромом [17].

Как и большинство аутоиммунных заболеваний, антифосфолипидный синдром не имеет однозначно установленной этиологической причины. В литературе описан ряд гипотез, объясняющих возможные механизмы его формирования [21; 22; 51; 64]. Одна из них предполагает пассивный трансплацентарный перенос материнских аутоантител, способствующий развитию аутоиммунных нарушений у плода и новорождённого. При этом механизмы избыточной продукции аутоантител и формирования иммунных комплексов до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Другим важным аспектом является генетическая предрасположенность к развитию АФС. Описаны случаи семейного

накопления антифосфолипидных антител, а также ассоциации с определёнными генетическими вариантами, включая нулевые аллели отдельных генов [23–31; 56–64].

Фосфолипиды широко представлены в биологических мембранах клеток и микроорганизмов, что объясняет связь АФС с инфекционными процессами. При вирусных, бактериальных, спирохетальных и паразитарных заболеваниях повреждение клеточных мембран сопровождается высвобождением фосфолипидов, что может индуцировать выработку антифосфолипидных антител [32–37; 50–55].

По данным эпидемиологических исследований, распространённость АФС среди условно здорового населения варьирует от 1,0% до 5,6%, при этом частота выявления повышенных титров антифосфолипидных антител составляет от 1,0% до 3,6% [38–45; 47–49]. Отмечается тенденция к увеличению распространённости антифосфолипидных антител с возрастом [45; 47; 153]. Женщины, у которых АФС манифестировал исключительно акушерскими осложнениями, имеют повышенный риск развития тромбозов в более поздние периоды жизни [46; 66; 154].

Наиболее частым акушерским проявлением антифосфолипидного синдрома является привычное невынашивание беременности. В общей популяции данное состояние встречается примерно у 1% женщин, планирующих беременность [65; 66], тогда как у 10–15% пациенток с привычными выкидышами выявляется АФС [71–73]. Потери беременности на ранних сроках демонстрируют более тесную связь с наличием антифосфолипидных антител по сравнению с поздними репродуктивными потерями [73]. Особая роль в патогенезе потери беременности до 24 недель принадлежит волчаночному антикоагулянту [74; 155; 156].

Диагноз антифосфолипидного синдрома рекомендуется устанавливать при наличии трёх и более последовательных неудачных беременностей в сочетании с подтверждённым выявлением

специфических антифосфолипидных антител [67–70]. Наиболее значимыми факторами риска потери плода являются высокий титр антител и отягощённый акушерский анамнез, при этом риск невынашивания может достигать 80% [76; 157; 158]. Антикардиолипиновые антитела классов IgG и IgM также ассоциированы с повышенным риском выкидыша, однако их прогностическая значимость уступает волчаночному антикоагулянту [75–77].

Следует учитывать и другие гинекологические и генетические факторы, включая аномалии развития матки, гормональные нарушения, дефекты лютеиновой фазы, хромосомные перестройки у родителей и генетические аномалии плода. Кроме того, наличие наследственных тромбофилий, таких как мутация фактора V Лейдена, может имитировать клиническую картину АФС [94; 159].

Одним из наиболее тяжёлых осложнений беременности при АФС является венозная тромбоэмболия. Частота ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде колеблется от 0,61 до 1,72 на 1000 родов [94–96; 160], при этом риск её развития у беременных женщин в 4–5 раз превышает таковой у небеременных [97].

Формирование тромбозов во время беременности соответствует триаде Вирхова, включающей венозный стаз, повреждение сосудистой стенки и гиперкоагуляцию. Все три компонента присутствуют при физиологической беременности и в послеродовом периоде [90–93; 98–102]. Физиологическая беременность сопровождается выраженными изменениями системы гемостаза, способствующими развитию гиперкоагуляционного состояния [103–108]. Дополнительное повреждение эндотелия возможно при преэклампсии и оперативных родоразрешениях, особенно при кесаревом сечении [107; 109].

Таким образом, своевременная идентификация пациенток группы риска, рациональный скрининг на тромбофилии и индивидуальный подбор схем тромбопрофилактики являются ключевыми элементами

профилактики осложнений беременности при АФС. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для уточнения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии и разработки унифицированных клинических рекомендаций.

### **1.2. Актуальные диагностические подходы к выявлению антифосфолипидного синдрома при неблагоприятных исходах беременности на ранних сроках гестации**

В 1998 г. в г. Саппоро были сформулированы предварительные классификационные критерии антифосфолипидного синдрома (АФС) [1; 3; 109]. Согласно предложенной концепции, для отнесения пациента к категории АФС требовалось наличие клинического признака в сочетании как минимум с одним лабораторным маркёром, подтверждающим антифосфолипидную активность.

Исторически одним из первых лабораторных феноменов, ассоциированных с АФС, явился ложноположительный серологический тест на сифилис. По сути, он отражал не прямое распознавание фосфолипидов, а связывание аутоантител с фосфолипидсвязывающими белками, прежде всего с  $\beta 2$ -гликопротеином I ( $\beta 2$ GPI), что принципиально отличает данный вариант от истинноположительных сифилитических реакций, при которых антитела взаимодействуют непосредственно с фосфолипидными антигенами [1; 21; 22]. В дальнейшем диагностический поиск был расширен за счёт тестов, использующих различные фосфолипидные субстраты.

Второй фундаментальный подход к лабораторной диагностике АФС основан на выявлении вмешательства антител в фосфолипид-зависимые реакции коагуляции, что клинически и лабораторно проявляется удлинением времени свёртывания. Для этого применяют ряд коагулологических тестов, включая активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тест с разведённым ядом гадюки

Рассела, каолиновое время свёртывания и оценку времени свёртывания плазмы. Важным условием интерпретации является подтверждение ингибиторного характера удлинения с использованием проб смешивания с нормальной плазмой (сохранение удлинения времени свёртывания при смешивании) либо посредством тестов нейтрализации тромбоцитами [11; 12; 78].

Считается, что патофизиологической основой феномена АФС могут выступать высокоаффинные комплексы «антитело–кофактор–фосфолипид», формирующие устойчивые взаимодействия на клеточных и плазменных структурах. В этой связи оба диагностических направления — иммунологические методы и определение волчаночного антикоагулянта (ВА) — рассматриваются как эмпирически дополняющие друг друга инструменты лабораторной верификации АФС. При этом чувствительность и специфичность отдельных тестов остаются переменными, поэтому одиночный отрицательный результат не позволяет надёжно исключить диагноз, а единичный положительный — окончательно подтвердить его. В клинической практике целесообразно применение панели исследований, что повышает достоверность заключения. Перспективным направлением считается разработка и внедрение более специфичных иммуноферментных тестов, в том числе ИФА на антитела к доменам  $\beta 2$ -гликопротеина I, требующих дальнейшей клинической оценки и стандартизации [67–70; 112].

Наличие антител более чем одного класса ассоциируется с возрастанием тромботического риска [78]. Наиболее неблагоприятный профиль наблюдается у пациенток с одновременной позитивностью по трём основным тестам — ВА, антитела к кардиолипину и антитела к  $\beta 2$ GPI (так называемая «тройная позитивность»). Для данной подгруппы описан существенно более высокий риск тромбозов [111; 115] и осложнённого течения беременности [110].

Следует отметить, что перечисленные лабораторные исследования не обладают целесообразностью в качестве скрининга в бессимптомной общей медицинской или акушерской популяции. В настоящее время тестирование на антифосфолипидные антитела рекомендуется ограничивать пациентами с эпизодами тромбоза, эмболии и/или акушерскими осложнениями, потенциально связанными с АФС, а также лицами с системной красной волчанкой даже при отсутствии клинических проявлений, перечисленных выше.

Существенным ограничением практического применения лабораторных маркёров остаётся недостаточная стандартизация исследований антифосфолипидных антител, что осложняет сопоставление данных разных авторов и центров (Фоска А.Ф. и соавт., 2011; 5(2): 41–53). Вместе с тем имеются сведения о большей специфичности отдельных антительных профилей для АФС [115].

Дополнительно обсуждается патогенетическая роль ингибитора пути тканевого фактора, который потенциально способен изменять баланс коагуляции за счёт влияния на инактивацию прокоагулянтных факторов и сопряжённые механизмы фибринолиза [113; 115].

### **1.3. Морфофункциональная перестройка децидуальной оболочки и эндометрия при антифосфолипидном синдроме в условиях привычного невынашивания беременности**

Децидуальная оболочка человека представляет собой высокоспециализированную ткань эндометриального происхождения, обладающую выраженными эмбриорецепторными свойствами и играющую ключевую роль в формировании условий для имплантации и дальнейшего развития беременности [133]. Плодово-материнский интерфейс эндометрия, включающий материнскую децидуальную оболочку и инвазирующий трофобласт, в последующем определяет

функциональную активность плаценты, а также регулирует рост, дифференцировку и инвазивный потенциал трофобластических клеток.

В широком биологическом смысле децидуализацию можно рассматривать как постовуляторный процесс глубокой структурно-функциональной перестройки эндометрия, направленный на его подготовку к беременности. Данный процесс включает секреторную трансформацию маточных желез, накопление специализированных маточных естественных киллеров, а также выраженное ремоделирование сосудистого русла эндометрия [124]. В более узком морфофункциональном понимании децидуализация представляет собой комплексное морфологическое и биохимическое перепрограммирование стромального компартмента эндометрия.

Самопроизвольный выкидыш, потеря беременности до 20 недель гестации, поражает 15% клинически подтвержденных беременностей [ 1 ]. Хотя примерно 50% случаев вызваны хромосомными аномалиями эмбриона, остальные 50% остаются идиопатическими и могут быть обусловлены материнскими факторами, такими как дисфункция эндометрия. Независимо от наличия или отсутствия диагноза антифосфолипидного синдрома [АФС], антифосфолипидные антитела [аФЛ], нацеленные на фосфолипид-связывающие белки, такие как кардиолипин и  $\beta 2$  - гликопротеин I [ $\beta 2$ GPI], являются наиболее выявляемой причиной нехромосомной потери беременности [ 2 ] и представляют собой основной фактор риска ранней рецидивирующей потери беременности [РПЛ] [<10 недель гестации] [ 1 , 3 ]. В зависимости от цитируемого исследования, антифосфолипидные антитела [aPL] были обнаружены у 8–42% женщин с привычным невынашиванием беременности [ 3 ], по сравнению с 1–5% в общей популяции [ 2 ], а одновременное наличие нескольких изотипов aPL связано с самым высоким риском [ 4 ]. Кроме того, женщины с антифосфолипидным синдромом [АФС] также подвержены повышенному риску осложнений



беременности на более поздних сроках, включая внутриутробную гибель плода, преэклампсию и задержку внутриутробного роста [ 5 ].

Антифосфолипидные антитела [aPL], специфичные для  $\beta 2$  - гликопротеина I [  $\beta 2$ GPI ], являются наиболее патологическими как при тромботическом, так и при акушерском антифосфолипидном синдроме [АФС]. При акушерском АФС aPL, специфичные для  $\beta 2$ GPI, поражают плацентарный трофобласт, эндотелий матки и эндометриальную/децидуальную строму, где на поверхности экспрессируются или связываются высокие базальные уровни  $\beta 2$ GPI [6–9] . В отличие от системного АФС, который является тромботическим расстройством, акушерский АФС связан с воспалением на границе между матерью и плодом, а также с нарушением плацентации и ремоделирования сосудов [ 5 , 10 , 11 ]. Многие исследования показали, что aPL могут пагубно влиять на функцию плацентарного трофобласта [систематически рассмотрено в [ 10 ]], включая активацию сигнального пути Toll-подобного рецептора [TLR]4 трофобласта для опосредования воспаления [ 12 , 13 ]. Однако, помимо надлежащей функции плаценты, успех ранней беременности также зависит от функционального и рецептивного эндометрия, который играет ключевую роль в модулировании функции трофобласта, а также местных иммунных ответов матери, регулирующих имплантацию. Таким образом, недостаточная или неадекватная функция эндометрия может быть одной из основных причин снижения успешности беременности у женщин с антифосфолипидными антителами.

Основным клеточным компонентом эндометрия являются стромальные клетки эндометрия [EnSC]. У человека в середине лютеиновой фазы каждого менструального цикла EnSC претерпевают значительные структурные и биохимические изменения, называемые децидуализацией, в рамках подготовки к имплантации. Этот процесс запускается постовуляторным повышением уровня прогестерона, который увеличивает внутриклеточный уровень цАМФ. Это приводит к

трансформации EnSC из веретенообразных фибробластов в эпителиоидные децидуальные клетки, которые секретируют повышенные уровни белка, связывающего фактор роста инсулина 1 [IGFBP-1], и пролактина [PRL], двух классических маркеров децидуализации [ 14 ], а также ряд хемокинов и цитокинов, которые координируют изменения в местном составе иммунных клеток, способствуют структурным изменениям эпителия матки и регулируют инвазию трофобластов [ 14 , 15 ]. Таким образом, аномальная децидуализация может predispose женщину к неудачной беременности или связанным с ней акушерским осложнениям. Действительно, у женщин с привычным невынашиванием беременности EnSCs аномально реагируют на децидуогенные сигналы, демонстрируют длительное и/или нарушенное воспаление [ 14 , 16 ] и проявляют преждевременное старение [клеточное старение] [ 17 , 18 ].

Старение характеризуется повышением активности ассоциированной со старением  $\beta$ -галактозидазы [SA- $\beta$ -gal], а также ряда белковых маркеров и воспалительного ассоциированного со старением секреторного фенотипа [SASP], который включает цитокины, такие как интерлейкин [IL]-6 и IL-8 [ 19 ]. Хотя острое децидуальное старение и транзитный SASP могут быть важны для повышения пластичности тканей и функции эндометрия, ремоделирования и восстановления, преждевременное старение может привести к вторичному/соседнему старению окружающих клеток и может способствовать нарушению функции EnSC и неконтролируемому воспалению [ 14 , 18 , 20 , 21 ]. Несмотря на важность эндометрия/децидуальной оболочки для ранней беременности, очень мало известно о том, как антифосфолипидные антитела [aPL] влияют на функцию EnSC. Поэтому целью данного исследования было определить влияние aPL на децидуализацию, воспаление и старение EnSC, а также задействованные механизмы. Кроме того, мы также исследовали, оказывают ли два стандартных метода

лечения беременных женщин с АФС, низкомолекулярный гепарин [НМГ] и ацетилсалициловая кислота [АСК] [ 22 ], какое-либо защитное действие.

Используя комбинацию клеточной линии человеческих стволовых клеток эндотелия [EnSC], первичных человеческих EnSC и мышинной модели децидуализации и антифосфолипидного синдрома [АФС], мы продемонстрировали, что антифосфолипидные антитела [aPL] значительно усиливают децидуализацию EnSC, ускоряют старение EnSC и вызывают воспаление EnSC. Децидуализация EnSC и воспалительные реакции на aPL опосредованы активацией сигнальных путей TLR4 и p38 MAP-киназы [MAPK], в то время как усиление сигналов активных форм кислорода [ROS] в EnSC имеет важное значение для усиления децидуализации и старения в ответ на aPL. Наконец, мы сообщаем, что низкомолекулярный гепарин [НМГ] способен снизить вызванное aPL усиление децидуализации EnSC и воспаления.

Дифференцировка эндометриальных стромальных клеток полностью зависит от интеграции сигнальных путей циклического аденозинмонофосфата и прогестерона, что приводит к скоординированным изменениям как на уровне транскриптома, так и протеома. В результате децидуализированные стромальные клетки приобретают уникальные функциональные свойства, позволяющие им модулировать инвазию трофобласта, противостоять окислительному и воспалительному стрессу, а также снижать выраженность локальных иммунных реакций со стороны материнского организма [114; 116].

У человека процесс децидуализации начинается в середине лютеиновой фазы менструального цикла и, что принципиально важно, протекает независимо от факта наступления беременности. Данное обстоятельство послужило основанием для гипотезы о том, что биохимическое и молекулярное исследование биоптатов эндометрия, полученных в строго определённый период менструального цикла вне

беременности, может обладать прогностической ценностью в отношении последующих репродуктивных исходов [118; 119; 122; 123].

Нарушение процессов децидуализации, связанное с недостаточной или несвоевременной дифференцировкой эндометрия, может приводить к дефектам имплантации и её патологическому отторжению. Таким образом, любые сбои в реализации программы децидуализации и/или в межклеточном взаимодействии на границе мать–плод способны вызывать дисбаланс в профилях экспрессии генов и белков, что ассоциируется с развитием акушерских осложнений [117; 118; 120; 121; 122; 123; 125].

Ряд исследований показал, что выявляемые изменения экспрессии генов и белков не всегда позволяют чётко идентифицировать конкретные подтипы поражённых клеток. Вместе с тем анализ компонентов сигнальных каскадов продемонстрировал тесную связь между нарушениями репродуктивной функции и дефектами передачи сигналов прогестерона в эндометрии [126; 127; 128; 129; 130; 132], что указывает на функциональную несостоятельность эндометриальных стромальных клеток. Дополнительно предполагается участие и других сигнальных путей, тесно интегрированных с процессом децидуализации, вклад которых может способствовать формированию патологических состояний эндометрия.

Таким образом, гормонально регулируемая трансформация эндометриальных стромальных клеток в децидуальные стромальные клетки имеет принципиальное значение для формирования рецептивного эндометрия, осуществления селективных механизмов имплантации и достижения иммунологической толерантности по отношению к аллогенному плоду. Современные данные литературы подчёркивают ключевую роль децидуальных стромальных клеток в формировании локального микроокружения за счёт их прямого и опосредованного влияния на привлечение, пространственное распределение и функциональную активность иммунных клеток, процессы тканевого

ремоделирования и плацентации [126; 127]. Это позволяет объяснить связь между нарушением сроков и качества дифференцировки децидуальных стромальных клеток и развитием тяжёлых акушерских патологий, включая плацентарную недостаточность и антифосфолипидный синдром, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом для репродуктивного здоровья женщины [131].

#### **1.4. Нарушения рецептивности эндометрия и процессов эмбриональной имплантации при антифосфолипидном синдроме**

Ранняя репродуктивная недостаточность относится к числу наиболее распространённых осложнений гестационного процесса, при этом лишь около 30% зачатий завершаются рождением живого ребёнка. Формирование благоприятного исхода беременности в решающей степени определяется эффективной имплантацией трофобласта и функциональной рецептивностью эндометрия, нарушение которых рассматривается как ключевое звено патогенеза репродуктивных потерь [16; 131; 134; 144].

По данным Roberts и Lowe (2012), до 70% зачатий прекращают своё развитие ещё до достижения плодом срока жизнеспособности, что подчёркивает ведущую роль ранних гестационных нарушений в структуре репродуктивных потерь [166]. Более половины беременностей прерываются на доклинических стадиях вследствие дефектной имплантации либо раннего выкидыша [13; 14; 15; 139; 144; 147]. Установлено, что около 25% клинически подтверждённых беременностей завершаются самопроизвольным прерыванием, причём более 90% потерь приходится на первый триместр гестации [134–138; 142; 146].

Ключевым этапом установления беременности является имплантация — сложный многофакторный процесс, основанный на координированном взаимодействии между бластоцистой и эндометрием. Центральным понятием, определяющим успешность данного этапа, является «окно имплантации», представляющее собой строго ограниченный по времени период максимальной рецептивности

эндометрия, окружённый фазами его относительной рефрактерности и селективности [140; 141; 143].

Рецептивность эндометрия следует рассматривать как интегральное биологическое состояние, обеспечивающее адгезию, инвазию и последующее развитие эмбриона в полости матки. У большинства женщин окно имплантации продолжается от 3 до 6 дней в секреторной фазе менструального цикла. Однако при наличии воспалительных, сосудистых, иммунных или гормональных нарушений данный интервал может смещаться или сокращаться, что препятствует нормальной имплантации и создаёт предпосылки для бесплодия и невынашивания беременности [149; 152].

В контексте антифосфолипидного синдрома особое значение приобретает влияние аутоиммунных и тромбофилических механизмов на рецептивность эндометрия. АФС ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы гемостаза, нарушением локального иммунного баланса и воспалительными изменениями в эндометрии, что может приводить к дефектам имплантации ещё до формирования плаценты. Таким образом, ранняя репродуктивная недостаточность при АФС может рассматриваться как следствие не только тромбоза плацентарных сосудов, но и первичной функциональной несостоятельности эндометрия.

Современные достижения репродуктивной медицины направлены на раннюю диагностику нарушений рецептивности эндометрия и разработку новых терапевтических стратегий, способствующих успешному установлению беременности и снижению частоты ранних репродуктивных потерь [145]. Это имеет особое значение для пациенток с АФС, у которых имплантационные дефекты могут предшествовать клиническим проявлениям плацентарной недостаточности.

Изучение рецептивности эндометрия и характеристик окна имплантации продолжается более восьми десятилетий, начиная с

классических работ Rock и Bartlett, описавших морфологические изменения эндометрия в период имплантации. В последние годы внедрение молекулярно-генетических, иммунологических и протеомных технологий позволило существенно углубить представления о взаимодействии эмбриона и эндометрия, что привело к пересмотру патогенетических концепций ранних репродуктивных потерь [147].

Несмотря на накопленные знания о физиологических и патофизиологических механизмах имплантации, вопросы, касающиеся маточных факторов потери плода, остаются во многом нерешёнными. В частности, при антифосфолипидном синдроме недостаточно изучены механизмы влияния аутоантител на эндометриальную рецептивность и ранние этапы плацентации, что затрудняет разработку эффективных профилактических подходов [144].

Хотя существование ограниченного временного окна, в течение которого возможны адгезия и инвазия эмбриона, не вызывает сомнений, надёжные и клинически валидированные методы оценки рецептивности эндометрия до настоящего времени не стандартизированы. У женщин с эндометриозом, патологией маточных труб и синдромом поликистозных яичников рецептивность эндометрия часто нарушена, что приводит к бесплодию и невынашиванию беременности. Вопрос о степени и механизмах нарушения рецептивности эндометрия при АФС остаётся открытым. Создание достоверных маркёров и предикторов дефектной рецептивности эндометрия является одной из приоритетных задач современной репродуктивной медицины, однако их диагностическая и прогностическая значимость при АФС требует дальнейшего подтверждения [140; 141].

Следует подчеркнуть, что эндометрий является одним из наиболее динамичных и функционально адаптивных органов женской репродуктивной системы. Его основная функция заключается в обеспечении успешной имплантации эмбриона в строго ограниченный

временной интервал менструального цикла. Углублённое изучение взаимодействия между эндометрием и эмбрионом, включая сосудистые, иммунные и молекулярные механизмы, имеет принципиальное значение для понимания патогенеза плацентарной недостаточности при АФС. Комплексная оценка морфофункционального состояния эндометрия может рассматриваться как ключевой элемент в повышении эффективности имплантации и улучшении репродуктивных исходов у пациенток с антифосфолипидным синдромом [150].

### **1.5. Морфологические особенности ультразвуковой анатомии эндометрия в раннем послеабортном периоде**

Появление трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) существенно изменило клинические и научные подходы к оценке ранних сроков беременности, позволив визуализировать ранние эмбриональные структуры, уточнить критерии жизнеспособности и повысить точность диагностики угрозы прерывания. Знание ультразвуковых признаков физиологически развивающейся беременности и понимание ограничений метода являются необходимыми условиями для своевременного выявления ранних неблагоприятных исходов и оптимизации акушерской тактики. ТВУЗИ фактически вытеснило большинство ранее применявшихся методов оценки развития беременности в I триместре, а данные ранней сонографии (в том числе морфометрия желточного мешка) подтвердили анатомические исследования, согласно которым одними из первых визуализируемых структур являются внезародышевые полости и вторичный желточный мешок [163; 164; 165].

Несмотря на широкое внедрение ультразвуковых технологий, следует подчеркнуть, что ни один из изолированных эхографических признаков I триместра не обладает универсально высокой прогностической ценностью для достоверного предсказания исхода беременности с самых ранних сроков. Аналогично, доплерометрические



исследования в I триместре часто не выявляют устойчивых нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременностей, которые впоследствии заканчиваются выкидышем, что ограничивает возможности раннего скрининга только на основании параметров кровотока [163; 164; 165].

Частота репродуктивных потерь у человека остаётся высокой: вероятность зачатия с исходом в живорождение в одном цикле оценивается менее чем в 30%, при этом значительная доля зачатий утрачивается до 12 недель гестации [21; 164; 165]. Доклинические потери варьируют в широких пределах, а после раннего клинического распознавания беременности риск потерь закономерно уменьшается по мере увеличения срока гестации: максимальная уязвимость отмечается до 8 недель, тогда как после 8 недель вероятность потери жизнеспособной беременности существенно снижается, а после 16 недель становится минимальной [155]. В то же время риск репродуктивных потерь возрастает с увеличением возраста матери, что подчёркивает роль сочетанного влияния генетических, сосудистых и иммунологических факторов [156].

Внедрение ТВУЗИ обеспечило возможность раннего подтверждения маточной беременности, детальной оценки эмбриональных структур, распознавания осложнений ранних сроков и формирования критериев диагностики нежизнеспособной беременности [157]. Анализ сонографических признаков раннего гестационного мешка показал, что к числу наиболее ранних визуализируемых структур относятся целомическая полость и вторичный желточный мешок [7; 158]. В связи с этим опубликован значительный массив исследований, посвящённых потенциальной прогностической значимости отсутствия или наличия эмбриона, размеров и формы плодного яйца, параметров желточного мешка и ранних эмбриональных показателей как возможных предикторов неблагоприятного исхода беременности [166; 167; 168]. Большинство работ демонстрирует ассоциацию между атипичной сонографической

картиной ранних структур и повышенной частотой невынашивания, однако клиническая применимость таких признаков зависит от гестационного срока, используемых порогов и сопутствующих факторов риска.

При анализе причин ранней потери беременности важнейшее место занимают хромосомные аномалии: исследования продуктов зачатия показывают, что на их долю приходится более половины случаев гибели плода [13; 14; 15; 134–139; 142; 144; 146; 147]. Вместе с тем ультразвуковая оценка в большинстве наблюдений ограничивалась отдельными параметрами (например, наличием эмбрионального полюса, несоответствием копчико-теменного размера ожидаемому сроку, признаками трофобластической болезни, анэмбрионией), тогда как данные об особенностях желточного мешка и о комплексной ультразвуковой характеристике репродуктивных органов при антифосфолипидном синдроме остаются крайне ограниченными [140; 141]. Это особенно значимо, поскольку при АФС патогенез репродуктивных потерь не сводится исключительно к генетическим факторам и включает иммуновоспалительные механизмы, эндотелиальную дисфункцию, нарушения микроциркуляции и ранние дефекты плацентации, что в дальнейшем реализуется в плацентарной недостаточности.

Отдельные авторы предпринимали попытки сопоставления специфических ультразвуковых находок с определёнными вариантами аномального кариотипа. Однако интерпретация таких данных ограничивалась методологическими трудностями, включая риск материнской контаминации материала продуктов зачатия при отсутствии молекулярного контроля и малое число наблюдений, в которых одновременно были доступны сонографические и цитогенетические характеристики [140; 141].

Оценка состояния матки и эндометрия после прерывания беременности имеет существенное значение для понимания последующих

репродуктивных исходов, особенно у пациенток с привычным невынашиванием и/или аутоиммунно-тромбофилическими состояниями. Циклическая регенерация эндометрия, регулируемая стероидными гормонами яичников, является критическим условием формирования рецептивности и имплантации; данный процесс тесно связан с динамическим ремоделированием сосудистой сети эндометрия. Периваскулярные клеточные популяции (включая перициты микрососудов и адвентициальные клетки крупных сосудов) демонстрируют свойства, близкие к мезенхимальным стволовым клеткам, что позволяет рассматривать их как потенциальные участники процессов восстановления эндометрия и маточной ткани [140; 141].

С практической точки зрения привычное невынашивание целесообразно исследовать в межгестационный период, до наступления следующей беременности, поскольку именно в это время возможно наиболее корректно оценить маточную восприимчивость и факторы, регулирующие имплантацию, включая перфузию матки [140]. В литературе обсуждается гипотеза о том, что недостаточная маточная перфузия способна способствовать дефектной имплантации и ранним потерям беременности, однако данная концепция наиболее применима к абортam неясного генеза и требует осторожной интерпретации. До беременности кровоток в маточных артериях характеризуется относительно высокой резистентностью, а трансвагинальная импульсная доплерография позволяет неинвазивно оценивать параметры маточного кровообращения [84; 140; 141]. В рамках физиологического цикла показатели резистентности и пульсационные индексы, как правило, снижаются в лютеиновой фазе, что совпадает по времени с предполагаемым окном имплантации [134–138; 142; 146].

На этой основе высказывалось предположение, что измерение индексов в маточных и спиральных артериях в середине лютеиновой фазы может способствовать выявлению пациенток с привычным

невынашиванием, ассоциированным с нарушением маточного кровотока [13; 14; 15; 139; 144; 147]. Для пациенток с АФС данное направление приобретает дополнительную патогенетическую значимость, поскольку синдром сопровождается эндотелиальной дисфункцией и склонностью к микроциркуляторным нарушениям; в совокупности это может создавать предпосылки к ранним дефектам плацентации и формированию плацентарной недостаточности.

Самопроизвольный выкидыш является одной из частых причин экстренной госпитализации в гинекологический стационар, при этом ультразвуковое исследование играет ведущую роль в диагностике невынашивания и выборе консервативной либо хирургической тактики. Попытки стандартизации ультразвуковых критериев оценки эндометрия предпринимались профильными профессиональными сообществами, однако единый подход к диагностике неполного выкидыша и объективной оценке состояния эндометрия после прерывания беременности остаётся дискуссионным [140; 141]. Традиционно ориентируются на толщину эндометрия и наличие/характер эхо-сигнала срединной линии, но общепринятого порогового значения толщины эндометрия для диагностики неполного выкидыша не установлено, а в ряде исследований пороги не использовались вовсе [13; 14; 15; 139; 144; 147; 140; 141].

В литературе предложены различные пороговые значения толщины эндометрия, призванные упростить диагностику. Однако продемонстрированные показатели чувствительности и специфичности при различных cut-off значениях неоднородны, что ограничивает универсальность данных критериев [140; 141]. В качестве альтернативы измерению толщины эндометрия обсуждался субъективный морфологический анализ эндометрия, предполагающий учёт эхоструктуры и наличия неоднородных включений. При этом точность и воспроизводимость субъективной ультразвуковой оценки как

диагностического стандарта не получили убедительной формальной валидации [166].

Допплерография может дополнять диагностику неполного выкидыша, однако доказательная база её эффективности в данном контексте ограничена, а отсутствие кровотока не исключает наличие патологических тканей [13; 14; 15; 139; 144; 147]. Таким образом, УЗ-оценка послеабортного эндометрия должна рассматриваться как компонент комплексного клинико-инструментального подхода.

Отдельного внимания заслуживают данные о возможных структурных изменениях эндометрия после механического воздействия: сообщалось, что повреждение эндометрия способно сопровождаться снижением железистого компонента и увеличением доли коллагеновых волокон, что потенциально может изменять механические свойства ткани и снижать её функциональную адаптивность [13; 14; 15; 139; 144; 147; 140; 141]. На этой основе выдвигается предположение о связи постабортных изменений с формированием менее благоприятного эндометриального микроокружения для последующей имплантации [168]. Важно, что эндометриальные изменения могут предшествовать выраженным клиническим проявлениям и явному изменению толщины эндометрия, что осложняет раннюю диагностику [134–138; 142; 146].

С позиций рецептивности эндометрия особое значение имеет достаточная эндометриальная и субэндометриальная перфузия: предполагается, что гипоксия, обусловленная неадекватным кровотоком, может сопровождаться снижением рецептивности, ухудшением имплантации и повышением частоты ранних репродуктивных потерь [13; 14; 15; 134–138; 139; 142; 144; 147]. Для пациенток с АФС данная модель патогенеза приобретает дополнительную актуальность вследствие характерных для синдрома нарушений микроциркуляции и склонности к тромбовоспалительным процессам, что может формировать ранний субстрат плацентарной недостаточности.

Развитие ультразвуковых технологий стимулировало поиск неинвазивных методов оценки эндометриальной рецептивности в режиме реального времени. Предложены параметры, основанные на 3D-сканировании и доплеровской оценке кровоснабжения, включая показатели, отражающие степень васкуляризации и интенсивность кровотока в исследуемой области, а также интегральные индексы, рассматриваемые как маркёры локальной перфузии [134–138; 142]. Сообщалось, что элементы раннего плацентарного кровотока могут быть выявлены вагинальным 3D-УЗИ уже на ранних сроках, что теоретически открывает возможности раннего мониторинга формирования маточно-плацентарного кровообращения [134–138; 142]. Однако большинство исследований сосредоточено на прогнозировании эффективности вспомогательных репродуктивных технологий, тогда как данные об использовании совокупности параметров (включая характеристики желточного мешка, послеабортного эндометрия и плодных оболочек) для оценки риска привычного выкидыша при АФС практически отсутствуют [13; 14; 15; 139; 144; 147].

Следует учитывать, что успешная беременность является результатом взаимодействия качества гамет и эмбриона с адекватной рецептивностью эндометрия. Поскольку инвазивные методики оценки рецептивности обладают временными и практическими ограничениями, перспективным направлением рассматривается применение 3D-доплеровской оценки параметров эндометриального кровоснабжения как неинвазивного инструмента клинического мониторинга [40–42]. При этом в литературе приводятся противоречивые данные о прогностической значимости толщины и морфологии эндометрия, что требует строгой стандартизации критериев и уточнения условий их применения [14; 13; 15; 19].

Плацентация начинается с инвазии ворсин хориона в базальную децидуальную оболочку; элементы формирующейся плаценты могут

визуализироваться при УЗ-исследовании в сроки I триместра. Имеются данные о корреляции между параметрами плацентарного кровотока *in vivo* и показателями перфузии, а также наблюдения о снижении некоторых индексов васкуляризации у части женщин, перенесших невынашивание [21; 42]. Учитывая патогенез АФС, включающий эндотелиальную дисфункцию, нарушения микроциркуляции и тромбовоспалительные реакции, ранняя динамика параметров маточно-плацентарной перфузии может иметь потенциальную значимость для прогнозирования плацентарной недостаточности и неблагоприятных исходов, однако данный вопрос требует целенаправленных исследований именно в когорте пациенток с АФС.

Анализ литературы показывает, что проблема антифосфолипидного синдрома и репродуктивных потерь сохраняет высокую актуальность и остаётся предметом междисциплинарного внимания. Большинство публикаций сфокусировано на тактике ведения и лечении осложнений, тогда как вопросы патогенеза ранних потерь беременности и отдалённых последствий, включая состояние эндометрия в постабортном периоде, в том числе на фоне терапии АФС, освещены недостаточно [13; 14; 15; 134–139; 142; 144; 146; 147].

Совершенствование клинических подходов при АФС требует не только оптимизации акушерско-гинекологической помощи, но и улучшения профилактики, реабилитации и мониторинга послеабортного состояния. Несмотря на сходство отдельных терапевтических стратегий при различной этиологии невынашивания, при АФС тактика может принципиально отличаться вследствие специфики патогенетических механизмов (аутоиммунный компонент, эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции и формирование плацентарной недостаточности) [13; 14; 15; 134–139; 142; 144; 146; 147].

Одним из факторов неблагоприятных исходов остаётся поздняя диагностика угрожающего состояния и недостаточная оценка степени

риска. Учитывая, что значительная часть пациенток с АФС при своевременном ведении может иметь благоприятный исход беременности, приоритетным направлением является разработка многофакторных систем оценки риска, ориентированных на ранние патогенетические звенья заболевания.

Наиболее дискуссионным остаётся вопрос целесообразности использования ультразвуковой диагностики в качестве источника скрининговых маркёров для прогнозирования невынашивания при АФС. Противоречивость данных и отсутствие стандартизированных критериев объясняют различие мнений специалистов. В то же время сочетание клинических факторов, лабораторной верификации АФС и инструментальной оценки маточно-плацентарной перфузии может рассматриваться как перспективное направление при появлении признаков клинического ухудшения и повторяющихся ранних потерь беременности, включая случаи на фоне проводимой терапии [134–138; 142; 146].

Несмотря на прогресс в ревматологии и репродуктологии, сохраняются различия в подходах к ведению женщин с АФС, что обусловлено неоднородностью доказательной базы, ограниченной внедрённостью международных стандартов и необходимостью адаптации рекомендаций к условиям национального здравоохранения.

## **Глава II. Клинико-патогенетические особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом и характер его клинических проявлений**

В исследование были включены женщины, обратившиеся в связи с повторяющимися неудачными попытками пролонгировать беременность; одной из задач являлось определение частоты антифосфолипидного синдрома, показатели которой сопоставимы с данными, представленными в мировой литературе. На момент включения в исследование пациентки



находились на различных сроках гестации. Все участницы были надлежащим образом проинформированы о целях и условиях проведения работы; получено письменное информированное согласие на использование биологического материала. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов, регламентированных Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964) и её последующими пересмотрами, включая редакцию, принятую в Сеуле (2008).

Проспективное исследование; период 2019-2022 гг.

### **I этап.**

Клиническая характеристика  
антифосфолипидного

Основная группа n=137

Контрольная группа n=30

Анализируемые параметры:

- Тромбоэмболические осложнения;

Соматическая  
патология

Проспективное исследование период 2018-2022 гг.

### **II этап.**

Морфологические,  
лабораторно-  
инструментальное  
исследование

Основная группа n=137

Контрольная группа n=30

Анализируемые параметры:

Специальные методы исследования – УЗИ,  
морфологическое исследование

### **III этап.**

Статистическое  
моделирование

Анализируемые параметры:

Специальные методы исследования

- морфологическое исследование;

- репродуктивные потери до 8 недель;

### **Рисунок 1. Дизайн исследования.**

В процессе наблюдения 32 пациентки с антифосфолипидным синдромом были исключены из дальнейшего анализа в связи с благоприятным течением гестации, завершившейся пролонгированием беременности и досрочными родами. Таким образом, на последующих этапах исследования общая выборка составила 167 женщин, из которых 137 пациенток были включены в основную группу, а 30 женщин сформировали контрольную группу.

Для оценки частоты и структуры потери плода на ранних сроках гестации при антифосфолипидном синдроме был выполнен проспективный анализ 137 пациенток с репродуктивными потерями, составивших основную группу исследования. Контрольную группу образовали 30 практически здоровых беременных женщин, обратившихся по поводу медикаментозного прерывания нежелательной беременности на ранних сроках гестации.

Всем участницам исследования была проведена доплерометрическая оценка маточного кровотока. У пациенток основной группы, у которых произошла потеря плода, дополнительно выполнялись штриховые соскобы эндометрия с последующим морфологическим и морфометрическим анализом. У женщин контрольной группы, перенёсших медикаментозный аборт, также осуществлялся забор эндометриального материала, что позволило провести сравнительное исследование полученных морфологических показателей.

В ходе работы были проанализированы демографические и клинико-анамнестические характеристики, включая возраст пациенток, особенности социально-бытового статуса, данные акушерского и гинекологического анамнеза, паритет (нерожавшие, первородящие, повторнородящие, в том числе после одноплодных и многоплодных родов), наличие сопутствующей соматической патологии, а также

антропометрические показатели. Оценка роста и массы тела проводилась с расчётом индекса массы тела по критериям Всемирной организации здравоохранения с использованием данных, полученных до наступления беременности и в период гестации.

Клинико-лабораторное обследование женщин основной и контрольной групп осуществлялось синхронно, в сопоставимые временные интервалы наблюдения. Средний возраст обследованных пациенток составил  $25,72 \pm 0,43$  года в основной группе и  $24,20 \pm 0,53$  года в контрольной группе. Группы были сопоставимы по возрастному составу; женщин моложе 18 лет среди обследованных не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что большинство женщин обеих исследуемых групп находились в пределах активного репродуктивного возраста — от 20 до 30 лет, при этом статистически значимых различий по возрастному признаку между группами выявлено не было. В связи с этим возрастной фактор как самостоятельную причину формирования ранних перинатальных потерь у обследованных пациенток можно считать маловероятным. Известно, что у женщин моложе 30 лет риск невынашивания беременности в ранние сроки в среднем не превышает 10%, тогда как с увеличением возраста данный показатель прогрессивно возрастает и может достигать 20–80%, что в настоящем исследовании не являлось определяющим условием.

Анализ социального статуса показал, что преобладающее число обследованных женщин являлись жительницами районов. Уровень образования в основной и контрольной группах был сопоставимым, при этом большинство пациенток имели среднее образование. Существенных различий по неблагоприятным социально-бытовым факторам не выявлено. В частности, не отмечалось влияния тяжёлого физического труда, профессиональных вредностей с высоким риском токсического воздействия, а также выраженных стрессовых нагрузок. Кроме того, среди

обследованных женщин не зарегистрировано наличие вредных привычек либо склонности к ним.

Изучение репродуктивного анамнеза и паритета выявило принципиальные различия между группами. У пациенток основной группы в анамнезе отмечалось четыре и более беременностей, завершившихся неблагоприятным исходом, что отражает выраженную репродуктивную отягощённость. В то же время у женщин контрольной группы число беременностей, как правило, не превышало трёх, без признаков привычного невынашивания (рис. 2).

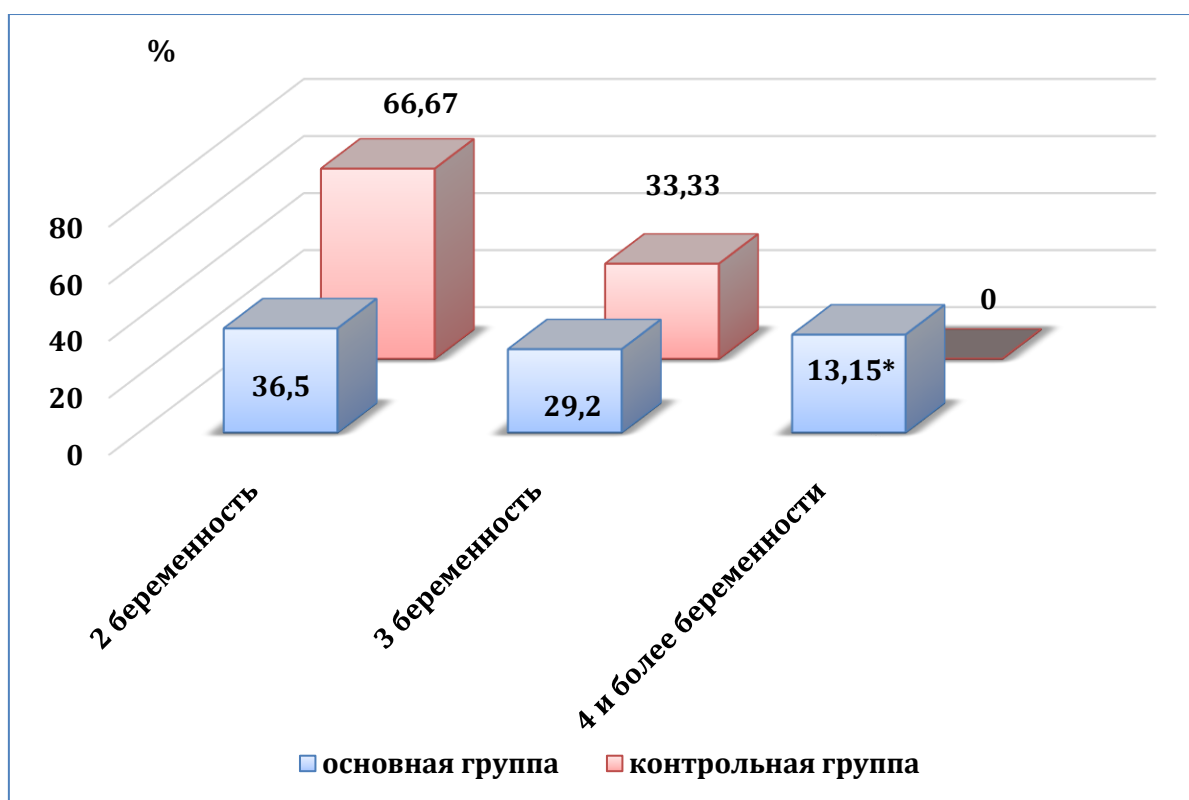


Рисунок 2. Данные демографических показателей.

Анализ акушерского анамнеза выявил крайне высокую частоту неблагоприятных репродуктивных исходов у пациенток основной группы. Так, у 137 женщин было зарегистрировано в общей сложности 444 беременности. При этом благоприятным исходом завершились лишь беременности у 57 пациенток, что составило 12,8% от общего числа наблюдений. У 80 женщин основной группы (58,4%) все беременности,

указанные в анамнезе, заканчивались неблагоприятно, без единого случая успешного исхода.

Наиболее распространённой причиной репродуктивных потерь у пациенток основной группы являлись самопроизвольные аборты, преимущественно на ранних сроках гестации. В то же время в контрольной группе было зафиксировано 70 беременностей, завершившихся своевременными родами с рождением здоровых новорождённых без акушерских и перинатальных осложнений. Неблагоприятных исходов в послеродовом периоде у женщин контрольной группы также не отмечалось.

Совокупная оценка данных акушерского анамнеза свидетельствует о том, что беременные с наличием антифосфолипидного синдрома формируют группу высокого риска развития акушерской патологии уже на ранних этапах гестации.

Анализ гинекологического анамнеза показал отсутствие нарушений становления менструальной функции в обеих исследуемых группах. У большинства женщин основной группы менархе наступало в физиологические сроки — в возрасте 12–14 лет, при этом лишь у 29 пациенток (21,2%) отмечалось более позднее начало менструаций, в возрасте около 16 лет. В контрольной группе своевременное наступление менархе зарегистрировано у 90% женщин, тогда как у 10% наблюдалось его запоздалое формирование, что, однако, не оказало отрицательного влияния на последующую репродуктивную функцию. В обеих группах клинически значимых нарушений менструального цикла выявлено не было.

Изучение структуры гинекологической заболеваемости показало, что воспалительные и фоновые заболевания шейки матки и влагалища (эрозия шейки матки, кольпиты, эндоцервициты и другие воспалительные процессы) встречались достаточно часто и имели сопоставимую

распространённость: у 71,05% женщин основной группы и у 66,7% пациенток контрольной группы.

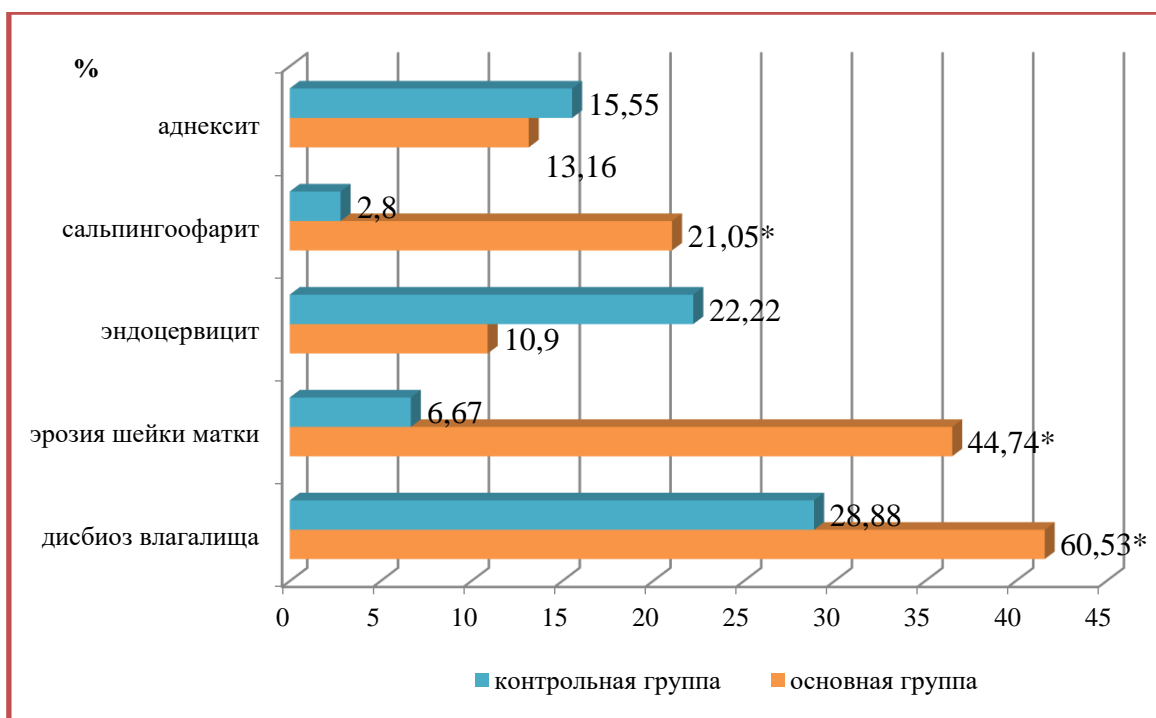


Рисунок 3. Структура гинекологических заболеваний.

Анализ гинекологического анамнеза продемонстрировал преобладание воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы у пациенток основной группы. Вместе с тем следует отметить, что наличие тех или иных воспалительных поражений генитального тракта характерно практически для всех обследованных женщин Ферганской долины, что, вероятно, отражает региональные особенности заболеваемости и не может рассматриваться исключительно как фактор, специфичный для основной группы.

Оценка структуры экстрагенитальной патологии показала, что ведущие позиции среди сопутствующих заболеваний у обследованных женщин занимали варикозная болезнь и патология органов желудочно-кишечного тракта, в частности хронический гастрит и холецистит. Кроме того, у значительной части пациенток обеих групп был выявлен эндемический зоб, что обусловлено географическими и йоддефицитными

особенностями региона проживания. Следует подчеркнуть, что в большинстве наблюдений у женщин как основной, так и контрольной групп диагностировалась железодефицитная анемия. Также обращали на себя внимание высокие показатели хронического пиелонефрита, который регистрировался у значительной доли обследованных пациенток.

### **ГЛАВА III. Клинико-патогенетические особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом и характер его клинических проявлений**

#### **§3.1. Характер клинического течения ранних сроков гестации**

После получения положительного теста на беременность всем участницам исследования выполнялось ультразвуковое исследование с целью подтверждения клинического диагноза маточной беременности. Критерием её наличия считалось визуализируемое плодное яйцо в полости матки с определением эмбриона и регистрацией сердечной деятельности.

Женщины находились под динамическим наблюдением и получали регулярную родовую помощь. На каждом визите осуществлялся целенаправленный сбор информации о течении текущей беременности, включая характер выделений и наличие субъективных жалоб. Ультразвуковое исследование применялось для оценки жизнеспособности эмбриона и соответствия его развития сроку гестации.

Анализ клинических проявлений показал, что наиболее частыми симптомами у пациенток основной группы являлись сетчатое ливедо и признаки угрозы прерывания беременности. Уже на ранних сроках гестации у этих женщин чаще регистрировались кровянистые выделения. Частота токсикоза беременных между группами статистически значимо не различалась, тогда как выраженность вагинального дисбиоза была достоверно выше в основной группе ( $p < 0,001$ ).

При оценке структуры акушерских осложнений установлено их значительное преобладание в основной группе, прежде всего за счёт

сосудистых проявлений: сетчатое ливедо отмечалось у 23,4% женщин, варикозная болезнь — у 54,7%. Аналогичные изменения встречались и в контрольной группе, однако носили единичный характер и не сопровождались клинической манифестацией антифосфолипидного синдрома. В обеих группах отмечалась высокая распространённость анемии ( $p < 0,05$ ). Другие формы экстрагенитальной патологии на данных сроках беременности не регистрировались.

Показатели общеклинического и биохимического анализа крови у обследованных женщин, несмотря на наличие АФС в основной группе, в целом находились в пределах референсных значений. Однако между группами выявлялись статистически значимые различия отдельных параметров, что подтверждалось корреляционным анализом средней и слабой силы. Достоверность полученных данных подтверждена при числе степеней свободы  $f=165$ , критическом значении  $t$ -критерия Стьюдента 1,975 и уровне значимости  $\alpha=0,05$ .

Практически у всех женщин отмечалась тенденция к снижению уровня гемоглобина уже в ранние сроки беременности, при этом показатели общего анализа крови в целом сохранялись в пределах нормативных значений.

### **§3.2. Особенности гемостазиологических показателей и течение беременности**

Антифосфолипидный синдром, являясь системным аутоиммунным заболеванием, сопровождается высоким риском артериальных и венозных тромбозов, что отражает его прямое влияние на коагуляционный потенциал крови. Антифосфолипидные антитела способны связываться с тромбоцитами и эндотелиальными клетками, индуцируя их активацию и запуск прокоагулянтных механизмов. При этом клиническая реализация тромбоза нередко носит очаговый характер, что позволяет предположить необходимость дополнительного пускового фактора — так называемого



«триггера». В качестве таких факторов рассматриваются инфекционные процессы, повреждение эндотелия и сама беременность.

На лабораторном этапе исследования обязательному анализу подвергались основные показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, протромбиновый индекс, растворимые комплексы фибрин-мономеров, количество тромбоцитов, а также концентрация D-димера, определяемая методом ИФА.

Известно, что беременность уже с ранних сроков сопровождается формированием физиологического гиперкоагуляционного состояния, обеспечивающего защиту от кровопотери. Однако при АФС эта адаптация может нарушаться, что обосновывает необходимость детального изучения системы гемостаза с ранних этапов гестации.

Анализ плазменного звена гемостаза показал, что средние значения показателей находились в пределах нормы, однако у пациенток основной группы они чаще соответствовали верхней границе референсных значений и достоверно отличались от контрольной группы. У отдельных женщин основной группы выявлялось повышение АЧТВ (у 68,6%), ПТИ (у 3,65%), РФМК (у 6,6%) и фибриногена (у 12,4%). Уровни тромбоцитов и D-димера в среднем оставались в пределах нормы.

Одновременно отмечались и случаи снижения отдельных параметров гемостаза: уменьшение АЧТВ и РФМК регистрировалось как в основной, так и в контрольной группах. Корреляционный анализ показал наличие слабой обратной связи между уровнем гемоглобина и показателями коагуляции в контрольной группе, тогда как в основной группе выявлялась прямая корреляция слабой силы.

Таким образом, уже на ранних сроках беременности у пациенток с АФС отмечались признаки нестабильности системы гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции и активации фибринолитического звена,

что может рассматриваться как одно из ключевых патогенетических звеньев ранних репродуктивных потерь.

### **§3.3. Оценка продукции стероидных гормонов и течение ранних сроков гестации при АФС**

Физиологическое течение беременности сопровождается снижением сосудистого тонуса матки и увеличением маточного кровотока, что во многом опосредовано действием стероидных гормонов, прежде всего эстрогенов и прогестерона. Эти гормоны формируют оптимальные условия для имплантации и дальнейшего развития эмбриона.

В настоящем исследовании были проанализированы уровни прогестерона и эстрадиола как ключевых маркеров гормональной поддержки ранней беременности. Референсные значения оценивались с учётом гестационного срока.

Полученные данные свидетельствовали о выраженном нарушении продукции прогестерона у пациенток основной группы: лишь у 9,5% женщин его уровень соответствовал сроку беременности до 8 недель. Уровень эстрадиола при этом оставался в пределах нормы. Наиболее значимое снижение концентрации прогестерона наблюдалось на 8-й неделе гестации ( $p < 0,0001$ ). Корреляционный анализ выявил связь средней силы между уровнем прогестерона и другими показателями у пациенток основной группы ( $r = 0,43$ ).

Таким образом, для женщин с АФС характерна тенденция к прогестероновой недостаточности уже на ранних этапах гестации, что может способствовать нарушению эндометриальной рецептивности, децидуализации и формированию маточно-плацентарного кровотока.

### **§3.4. Характер индекса массы тела и сравнительный анализ**

Индекс массы тела является важным показателем общей соматической готовности женщины к беременности. Как дефицит, так и

избыток массы тела рассматриваются как потенциальные факторы акушерского риска.

В исследовании проведена оценка роста и массы тела с расчётом ИМТ у женщин обеих групп. Средние значения массы тела и роста статистически значимо не различались между группами. Средний ИМТ соответствовал диапазону избыточной массы тела (25–30 кг/м<sup>2</sup>) у большинства обследованных, при этом его распределение было сопоставимым в основной и контрольной группах.

Корреляционный анализ выявил различные типы связей между антропометрическими показателями, однако достоверного влияния ИМТ на течение беременности и развитие осложнений при АФС установлено не было. ИМТ у женщин основной группы существенно не изменялся даже после потери беременности, что позволяет исключить массу тела как ведущий фактор неблагоприятного акушерского исхода в данной когорте.

Проведённое исследование подтвердило, что антифосфолипидный синдром остаётся одной из ведущих причин осложнённого течения беременности, особенно на ранних сроках гестации. Частота АФС среди населения Ферганской долины достигала 14%, что соответствует данным мировой литературы.

У пациенток с АФС выявлена высокая частота акушерских осложнений, сосудистых проявлений, нарушений гемостаза и гормонального дисбаланса, прежде всего прогестероновой недостаточности. Даже на фоне стандартной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии неблагоприятные исходы беременности сохранялись, что указывает на многофакторный характер патогенеза.

Полученные данные обосновывают необходимость комплексного подхода к оценке риска и поиска дополнительных прогностических маркеров, позволяющих повысить эффективность профилактики репродуктивных потерь у женщин с антифосфолипидным синдромом.

## **ГЛАВА IV. Морфометрические характеристики и особенности ультразвуковой анатомии беременности ранних сроков, осложнённой антифосфолипидным синдромом**

§4.1. Морфометрическая характеристика ультразвуковой анатомии плода на сроках гестации до 8 недель

В условиях современной акушерской практики проблема невынашивания беременности продолжает сохранять высокую актуальность, несмотря на значительные достижения в области диагностики и ведения ранних сроков гестации. Внедрение ультразвуковых методов исследования существенно расширило возможности раннего выявления нарушений эмбрионального развития и позволило более точно прогнозировать исход беременности. Однако применение ультразвуковых критериев в качестве предикторов синдрома потери плода при антифосфолипидном синдроме по-прежнему сопряжено с рядом методологических и клинических ограничений.

В настоящем исследовании для оценки ультразвуковой анатомии эмбриона на сроках до 8 недель беременности использовались стандартные морфометрические показатели. К числу анализируемых параметров относились размеры и форма плодного яйца, характеристики желточного мешка, длина эмбриона, а также структурные особенности хориона.

Нормальными ультразвуковыми характеристиками плодного яйца считались его размеры и форма, соответствующие сроку гестации: на 5-й неделе — до 7 мм, на 6-й неделе — в пределах 11–15 мм, на 7–8-й неделях — 20–25 мм. Физиологическим вариантом считалась правильная округлая форма плодного яйца без признаков деформации.

Желточный мешок расценивался как соответствующий норме при диаметре от 3,0 до 4,5 мм, округлой форме, наличии чётко очерченного эхогенного ободка и гипоехогенного центра. К аномальным относили желточные мешки с диаметром менее 2 мм или более 5 мм, а также

образования неправильной овальной или деформированной формы, с признаками дегенеративных изменений, нарушением эхоструктуры (гипер- или гипоехогенный край, гиперэхогенный центр).

Оценка длины эмбриона проводилась с учётом гестационного срока. Нормальными считались следующие диапазоны значений: на 5-й неделе — 9–13 мм, на 6-й неделе — 14–19 мм, на 7–8-й неделях — 20–28 мм. Измерения, выходящие за указанные пределы, расценивались как отклонение от физиологического эмбрионального развития.

Состояние хориона анализировалось, начиная с конца 6-й недели гестации. В качестве нормы принималась толщина хориальной ткани в пределах 7–14 мм при сохранённой однородной эхоструктуре и отсутствии признаков истончения или локальных дефектов.

Сопоставление полученных ультразвуковых данных с результатами, представленными в работах других авторов, основанных на биометрических показателях, позволило выделить различные морфологические типы ранних эмбриональных изменений, рассматриваемых в качестве потенциальных предикторов неблагоприятного исхода беременности. В рамках настоящего исследования основное внимание было сосредоточено на комплексной оценке параметров плодной оболочки, желточного мешка и эмбриона, а также на выявлении случаев отсутствия эмбриональных структур в полости плодного яйца как одного из признаков неразвивающейся беременности.



**Рисунок 4. Данные УЗИ на 5 неделе гестации, характер плодного яйца проявляется деформацией.**

#### **§4.1. Морфометрические особенности ультразвуковой анатомии в сроках до 8 недель гестации**

Анализ эхографических характеристик хориона показал, что у значимой доли пациенток основной группы, у которых беременность сохранялась до 7–8 недель, выявлялись признаки структурной несостоятельности хориальной ткани: истончение и неоднородность экоструктуры. Частота данного феномена составила 30,65%.

Рисунок 4.3. Беременность 7 недель: истончение хориона с деформацией структуры; диаметр желточного мешка (ЖМ) — 5 мм; последующая потеря плода.

При оценке желточного мешка установлено, что у 88 пациенток основной группы (64,2%) диаметр превышал 5,2 мм; максимальное значение составило 7,5 мм у женщины с шестью самопроизвольными репродуктивными потерями в анамнезе. В дальнейшем у большинства этих

пациенток беременность завершилась самопроизвольным абортom, причём у 85 женщин (62,04%) потеря произошла на сроке 6 недель гестации.

Сравнительный анализ морфометрических параметров элементов гестации продемонстрировал их статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой: значение t-критерия Стьюдента составило 23,10 при  $p=0,0001$  (табл. 4).

Таблица 4. Оценка ультразвуковых показателей при трансабдоминальном исследовании

Признаки / группы	Желточный мешок	Плодное яйцо	Размер эмбриона	Размер хориона
Основная группа	5,41±0,06	15,08±0,24	8,43±0,15	4,34±0,03
Контрольная группа	3,28±0,07	12,03±0,79	15,63±0,79	5,75±0,07

Достоверность различий по параметрам плодного яйца составила  $t=3,69$  при  $p=0,0003$ , по размеру эмбриона —  $t=8,95$  при  $p=0,0001$ , по толщине хориона —  $t=18,51$  при  $p=0,0001$ . Следует отметить, что максимальный диаметр желточного мешка при беременности без осложнений и при отклонении от «условно нормального» размера достигал 7,7 мм.

Дополнительно у пациенток основной группы регистрировались качественные эхографические изменения желточного мешка: деформация формы — у 25 (18,2%) женщин, гипоехогенный ободок — у 32 (23,4%), малые размеры — у 2 (1,45%). У 28,18% пациенток основной группы выявлялись гипоехогенные края желточного мешка; при этом эпизодов кровотечения у них не наблюдалось, однако беременность завершалась самопроизвольным абортom до 7 недель, часто с полным отслоением плодного пузыря без задержки его фрагментов в полости матки.

В контрольной группе диаметр желточного мешка варьировал в пределах 3–4 мм; во всех наблюдениях сохранялась правильная округлая

форма без деформаций. Вместе с тем у 4 женщин контрольной группы отмечались истончение и деформация хориона, при этом среднее значение его толщины составило  $5,75 \pm 0,02$ .

Размер эмбриона, согласно данным наблюдения, в обеих группах соответствовал гестационному сроку.

Важно подчеркнуть, что даже при сохранении «условно нормальных» размеров эмбриона благоприятный исход у пациенток основной группы нередко не достигался: беременность завершалась самопроизвольным прерыванием. Вероятным объяснением может служить ранняя дисфункция процессов инвазии трофобласта и формирования трофобластической «пробки» на фоне гиперкоагуляционного потенциала при АФС. В этих условиях фибриноидные отложения и микротромботические изменения в зоне инвазии могут приводить к локальным ишемическим повреждениям, формированию инфарктов и нарушению фиксации плодных структур к эндометрию с последующим отторжением.

К сроку около 6 недель в контрольной группе эмбрион был окружён амниотической полостью, плавно переходящей в стенку хориального мешка; визуализировались ворсины, внедряющиеся в децидуализированный эндометрий, тогда как у пациенток основной группы подобная картина была выражена значительно слабее.

В целом ранние недели гестации имеют критическое значение для формирования эмбрионально-плодовых структур; частота потерь до 8 недель существенно выше по сравнению с более поздними сроками. Большинство опубликованных исследований указывает на потенциальную связь между аномальной ультразвуковой картиной ранних анатомических структур и антифосфолипидными антителами. Вместе с тем при АФС могут наблюдаться как уменьшенные морфометрические параметры, так и значения, соответствующие норме. В нашем исследовании обращало на себя внимание сочетание относительно «малого» плодного яйца с



нормальными темпами роста эмбриона и увеличением желточного мешка. Подобный комплекс признаков ранее описывался как «синдром малого плодного яйца» [13; 14], однако не применительно к АФС. Полученные результаты также указывают, что описанные признаки не демонстрируют прямой связи со специфическими хромосомными аномалиями.

С учётом выявленных закономерностей следующий этап работы был ориентирован на оценку маточного кровотока методом доплерометрии на ранних сроках гестации.

#### **§4.2. Допплерометрическая оценка маточного кровотока на ранних сроках гестации при АФС**

В анализ включены результаты доплерометрического исследования маточного кровотока у всех женщин основной и контрольной групп. Средний срок беременности составил  $6,30 \pm 0,06$  недели в основной группе и  $6,03 \pm 0,15$  недели в контрольной группе; различия были статистически недостоверны ( $t=1,67$ ;  $p=0,096$ ).

Рисунок 4.6. Средний гестационный возраст в группах.

Оценивались следующие показатели гемодинамики: систоло-диастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР).

В основной группе отмечалось атипичное для данного срока появление очень ранней диастолической выемки, что отражает особенности формирования высокорезистентного кровотока.

ИР в обеих маточных артериях в ряде наблюдений снижался до значений порядка 0,48; фиксировалась асимметрия кровотока. В большинстве случаев показатели отличались от контрольной группы статистически значимо; симметричность кровотока обеих артерий регистрировалась менее чем у 35% женщин. При физиологической беременности, согласно литературным данным, характерны иные закономерности сосудистого сопротивления.

По мнению ряда авторов, для контроля гемодинамики целесообразно учитывать ПИ. В настоящем исследовании средние значения ПИ в основной группе составили  $0,62 \pm 0,01$  и  $0,63 \pm 0,01$ , а в контрольной —  $0,68 \pm 0,01$  и  $0,70 \pm 0,01$ ; различия не достигали статистической значимости ( $t=0,71$ ;  $p=0,48$ ). В то же время показатели индекса резистентности демонстрировали достоверные межгрупповые различия.

Таблица 5. Показатели кровотока в маточных артериях

Индикатор	Основная группа (ПМА)	Основная группа (ЛМА)	Контроль (ПМА)	Контроль (ЛМА)
СДО	$3,08 \pm 0,07$	$1,91 \pm 0,01$	$1,92 \pm 0,02$	$1,91 \pm 0,01$
ИР	$0,62 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,01$
ПИ	$0,48 \pm 0,01$	$0,46 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$

Сопоставление данных показало, что ПИ в целом не отличался от контрольных значений, что может отражать относительное сохранение кровотока по данному индексу.

При этом изменения гемодинамики наиболее отчётливо проявлялись на уровне СДО и сопровождались формированием очень ранней диастолической выемки. Выявлена корреляционная связь между диаметром желточного мешка и СДО маточных артерий: в доминантной маточной артерии основной группы зависимость носила слабый характер ( $r=-0,24$ ). Показатели кровотока в спиральных артериях также демонстрировали достоверные межгрупповые различия.

Ультразвуковые технологии позволили значительно уточнить представления о патологии ранней беременности. Принципиально важно, что на малых сроках возможно раздельное изучение маточного и эмбрионального кровообращения; различия кривых скоростей доплерометрии обусловлены особенностями эхогенности и гемодинамики. На 5-й неделе гестации в основной группе наблюдались повышение систолодиастолической скорости и снижение ИР маточных

артерий, что не является типичным для физиологической беременности; в контрольной группе динамика СДО была более равномерной.

К 6-й неделе гестации у пациенток основной группы СДО демонстрировало выраженную нестабильность: отмечалось снижение до  $1,91 \pm 0,01$  см/с и последующий подъём до  $3,08 \pm 0,07$  см/с. ПИ в доминантной и субдоминантной артериях оставался сниженным (в среднем  $0,61 \pm 0,01$  и  $0,63 \pm 0,02$ ).

К середине 6-й недели СДО доминантной маточной артерии в основной группе возрастало и достоверно отличалось от контрольной ( $p=0,0001$ ).

При сравнении групп выявлено, что при физиологической беременности (контроль) ранняя диастолическая выемка формировалась в ожидаемые сроки, тогда как в основной группе отмечалось её отсутствие или «несвоевременное» (очень раннее) появление, что имеет клиническую значимость в контексте прогнозирования ранних потерь ( $p<0,001$ ). Беременность, осложнённая угрозой прерывания, ассоциировалась с более высокой частотой очень раннего формирования выемки уже с преэмбрионального периода (18,97%) в доминантной маточной артерии по сравнению с субдоминантной ( $p<0,001$ ). Нарушение ПИ чаще отмечалось у женщин основной группы с максимальным риском неблагоприятного исхода.

Сравнительный анализ также показал: чем больше число репродуктивных потерь в анамнезе, тем выше вероятность неблагоприятного исхода текущей беременности. Наиболее выраженные гемодинамические изменения регистрировались на 5-й неделе, что подчёркивает ранний характер сосудистой дисфункции при АФС.

Патогенетически такие изменения могут быть обусловлены микротромбозами сосудов, участвующих в кровоснабжении матки, возникающими уже на самых ранних этапах — до полноценной инвазии трофобласта в спиральные артерии. Дополнительным фактором может

выступать гормональный дисбаланс (в частности снижение продукции прогестерона), который, по данным нашего исследования, потенциально связан с воздействием антифосфолипидных антител и может модифицировать сосудистую трансформацию.

Также установлено отставание толщины хориона от гестационного срока (гипоплазия хориона): в основной группе среднее значение составило  $4,34 \pm 0,03$  мм. Согласно данным М.В. Медведева, в норме максимальная толщина хориона на сроках 5–6 недель составляет 4–5 мм; в нашем исследовании выявлено уменьшение более чем на 2 мм относительно ожидаемых значений у части пациенток, нередко без признаков «организации» хориона. Измерение выполнялось в средней трети хориальной ткани.

Дополнительно в основной группе отмечались признаки прерывистой васкуляризации трофобласта и фрагментации хориона с экзогенностью средней интенсивности; в ряде наблюдений рассматривалась возможность ранней оценки формирования межворсинчатого кровообращения, что сопровождалось увеличением СДО.

Гипертонус матки регистрировался у 75 пациенток основной группы (54,7%); в контрольной группе — у 9 женщин (30%). Гиперплазия хориона с гиперэхогенными включениями отмечалась у 42 (30,67%) женщин основной и у 4 (13,3%) контрольной группы. При низком сопротивлении маточных артерий выявлялась более выраженная сосудистая сеть в зоне имплантации; признаки эндоваскулярной инвазии трофобласта чаще регистрировались в контрольной группе, тогда как в основной группе преобладал высокорезистентный кровоток. Нарушения формы плодного яйца и желточного мешка выявлялись в обеих группах.

Таблица 4.4. Чувствительность и специфичность эхографических показателей

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Относительный риск
Гиперэхогенность и гипоплазия хориона	30,7	86,7	1,57
Повышение тонуса матки	54,7	70,0	1,64
Нарушение формы ЖМ	67,9	73,3	2,35
Нарушение формы ПЯ	63,5	70,0	1,98

Клинические признаки угрозы прерывания беременности, как правило, сочетались с эхографическими отклонениями. При интерпретации чувствительности и специфичности можно говорить о практической применимости предложенных критериев; все показатели демонстрировали повышенный относительный риск осложнений, ассоциированных с воздействием антифосфолипидных антител.

Следует подчеркнуть, что в основной группе инструментальные (эхографические) признаки неблагоприятного течения беременности часто фиксировались ранее клинической манифестации: вплоть до момента прерывания беременности выраженные симптомы могли отсутствовать. Это подчёркивает диагностическую ценность ранней УЗ-оценки как компонента мониторинга при АФС.

#### **§4.3. Сравнительная характеристика жёлтого тела при беременности на фоне АФС и при физиологической беременности**

Среди физиологических факторов, определяющих исход ранней беременности, особое место занимает жёлтое тело как ключевой гормон-продуцирующий элемент, обеспечивающий синтез прогестерона и участие в формировании эндокринной поддержки гестации. Значимость прогестерона в первые недели, особенно в презембриональном периоде,

обусловлена его ролью в поддержании децидуализации и стабилизации имплантационного процесса.

Жёлтое тело характеризуется интенсивным физиологическим ангиогенезом в каждом цикле; при наступлении беременности эта сосудистая перестройка приобретает критическую роль. Следовательно, нарушение ангиогенеза и перфузии жёлтого тела потенциально может быть связано с риском самопроизвольного аборта. Изучение влияния АФС на процессы ангиогенеза в жёлтом теле представляет практический интерес, поскольку позволяет уточнить механизмы прогестероновой недостаточности и неблагоприятных исходов.

Применение трансвагинальной цветовой доплерографии и импульсной доплерометрии даёт возможность оценивать гемодинамические характеристики жёлтого тела с ранних сроков, визуализируя интенсивность кровотока в новообразованных внутриовариальных сосудах и различая функционально активные и неактивные структуры.

Для оценки кровотока жёлтого тела объём выборки импульсного доплера устанавливался в зоне максимальной васкуляризации по данным цветового картирования; далее регистрировались кривые скоростей и рассчитывался индекс резистентности (ИР) по формуле:

$$\text{ИР} = (\text{С} - \text{Д}) / \text{С},$$

где С — пиковая систолическая скорость, Д — пиковая диастолическая скорость.

Кровоток жёлтого тела расценивался как физиологический при значениях ИР <0,64. Дополнительно измеряли диаметр жёлтого тела; нормальными считались значения 40–50 мм.

В обеих группах отсутствовали случаи полного отсутствия жёлтого тела. Наблюдения, трактуемые как выраженная гормональная недостаточность, исключались из анализа. Сводные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Морфометрические характеристики и ИР жёлтого тела

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	t	p
Срок беременности	6,3±0,06	6,03±0,15	1,67	0,096
Диаметр жёлтого тела	36,04±0,44	44,83±0,3	16,51	0,0001
ИР	0,75±0,01	0,49±0,01	18,38	0,0001

Локализация жёлтого тела в основной группе составила 67,4% в правом и 32,6% в левом яичнике; в контрольной — 74,3% и 25,7% соответственно. Различия по локализации не оказывали существенного влияния на сосудистые параметры в обеих группах.

Рисунок 4.16. Основные эхографические параметры жёлтого тела.

По эхоструктуре в основной группе чаще выявлялся гиперэхогенный вариант, тогда как в контрольной группе преобладал гипоехогенный тип с более выраженными стенками.

У пациенток основной группы отмечались меньшие размеры жёлтого тела и более высокое сосудистое сопротивление (ИР), что может указывать на недостаточную васкуляризацию и слабую ангиогенную перестройку. Патогенетически это может быть связано с микротромбозами, ишемическими изменениями и формированием инфарктов сосудов жёлтого тела, что потенциально объясняет снижение прогестероновой продукции в ранние сроки.

Таким образом, локализация жёлтого тела не различалась между группами и не демонстрировала диагностической ценности. Вместе с тем уменьшение диаметра и резкое повышение ИР при АФС оказались информативными признаками, ассоциированными с неблагоприятным исходом беременности и ранним угнетением прогестероновой поддержки, вероятно вследствие нарушенного ангиогенеза и недостаточной перфузии.

Результаты исследования указывают на недостаточную представленность в литературе данных о прямой связи между

морфологическим увеличением желточного мешка и наличием антифосфолипидных антител. В настоящей работе показано, что при АФС увеличение диаметра желточного мешка встречается часто, а признаки его деформации и возможного накопления жидкости могут отражать ранние нарушения становления эмбрионально-плодового кровообращения. При этом увеличение желточного мешка само по себе не является абсолютным маркёром неизбежной потери беременности, поскольку у части пациенток сохранялись параметры плодного яйца и эмбриона, соответствующие сроку гестации. Вероятно, выявленные деформации могут выступать не как прямой «причинный» фактор, а как ранний индикатор неблагоприятной перестройки маточно-плацентарного контура или потенциальный триггер ранних репродуктивных потерь.

Полученные данные свидетельствуют о том, что морфологические особенности желточного мешка, плодного яйца и эмбриона могут быть тесно связаны с нарушениями маточного и спирального кровотока ещё до завершения процессов инвазии трофобласта. Это частично расходится с рядом литературных сообщений, где не выявлялась связь между морфологическими признаками и маточным кровотоком [13; 14].

Дополнительно установлена выраженная ассоциация между уменьшением размеров жёлтого тела, ростом индекса резистентности его сосудов, снижением продукции прогестерона и неблагоприятным исходом беременности при АФС.

Следовательно, несмотря на широкое использование ультразвука для уточнения срока гестации и диагностики патологии беременности, его предиктивная роль при АФС остаётся недостаточно определённой; в настоящее время имеются преимущественно косвенные доказательства. Выявленные противоречия и ограниченность данных подтверждают актуальность дальнейших, более детализированных исследований в данном направлении.



## **ГЛАВА V. Сравнительная морфометрическая характеристика ультразвуковой анатомии постабортного эндометрия и анализ морфологических параметров имплантационного процесса**

### **§5.1. Результаты изучения морфометрических особенностей зоны соединения эндометрия у женщин с АФС в Андижанском регионе**

Потери беременности в ранние сроки остаются одной из наиболее трудных проблем современного акушерства. Даже при коррекции выявляемых причинных факторов сохранение желанной беременности не всегда достигается, что указывает на наличие дополнительных патогенетических механизмов. В этой связи особую актуальность приобретает оценка морфометрических и морфофункциональных характеристик эндометрия в раннем постабортном периоде, включая состояние так называемой зоны соединения эндометрия, как возможного маркера нарушенной имплантационной готовности при антифосфолипидном синдроме.

Зона соединения эндометрия (ЗСЭ) представляет собой участок перехода эндометрия во внутренний слой миометрия, морфологически соответствующий уплотнённому гладкомышечному слою с ограниченным содержанием внеклеточного матрикса. Визуализация и количественная оценка ЗСЭ наиболее информативны при трансвагинальном 3D/4D ультразвуковом сканировании. В клинической практике ориентиром нормы считается толщина ЗСЭ менее 12 мм; превышение этого порога при ряде миометриальных и субэндометриальных нарушений рассматривают как неблагоприятный фактор имплантации. Вместе с тем данные о состоянии ЗСЭ при АФС крайне ограничены, тогда как патогенез синдрома предполагает вовлечение маточно-эндометриального звена через эндотелиальную дисфункцию, микротромбозы и нарушения ремоделирования сосудов, определяющих становление децидуальной ткани и будущего плацентарного ложа.

Исследование проведено у женщин обследуемых групп в раннем постабортном периоде. В качестве условно нормативных принимались показатели 4–12 мм на 10–14-е сутки после прерывания беременности, что соответствует первой фазе условного менструального цикла. Оценка состояния ЗСЭ выполнялась во время гинекологического осмотра, поскольку общепринятые рекомендации по строго фиксированному сроку выполнения исследования отсутствуют.

Полученные результаты подтверждают, что ЗСЭ является не только анатомическим ориентиром, но и функционально значимой структурой небеременной матки. По мере накопления доказательной базы параметры толщины и структуры ЗСЭ могут рассматриваться как объективизируемые маркеры состояния эндометрия, отражающие вероятность его имплантационной готовности уже на ранних этапах последующей беременности.

Акушерский анамнез обследованных женщин основной группы демонстрировал закономерность снижения вероятности благоприятного исхода по мере увеличения числа эпизодов привычного невынашивания. В структуре потерь у пациенток с выявленным АФС преобладали повторные самопроизвольные аборты: у большинства женщин фиксировались два эпизода потери, реже — три, и в меньшей доле — четыре и более. Отдельную категорию составляли пациентки с сочетанием самопроизвольного аборта раннего срока и антенатальных либо ранних неонатальных потерь в анамнезе. Такая структура анамнеза отражает хронический характер неблагоприятного репродуктивного профиля при АФС и указывает на постепенное нарастание риска при последующих попытках гестации.

При оценке постабортного эндометрия во взаимосвязи с ЗСЭ у пациенток основной группы выявлялась деформация рисунка переходной зоны: граница эндометрия и внутреннего слоя миометрия имела размытый характер, становилась плохо очерченной, местами приобретая вид

диффузного «перехода» эндометриальной ткани во внутренний миометрий. Такая эхографическая картина может отражать неполноценность постабортной регенерации, нарушение архитектоники субэндометриального слоя, а также последствия сосудистых нарушений, характерных для АФС. Вычисленные показатели относительного риска неблагоприятного исхода при большей выраженности потерь в анамнезе соответствовали высоким значениям, при этом диагностическая модель характеризовалась высокой специфичностью и удовлетворительной чувствительностью, что подтверждает практическую значимость эхографических признаков ЗСЭ для стратификации риска.

В контрольной группе подобные изменения встречались единично. В этих наблюдениях пациентки связывали состояние с несоблюдением реабилитационных мероприятий в постабортном периоде. В целом же контрольная группа демонстрировала более устойчивый регенеративный потенциал эндометрия и более чёткое восстановление зоны соединения, что может быть интерпретировано как более благоприятная предпосылка для восстановления фертильности и формирования полноценного децидуального слоя при последующей беременности.

Следует подчеркнуть, что механизм прерывания беременности при АФС остаётся многофакторным и не исчерпывается только тромботическими событиями. Тем не менее циркуляция антифосфолипидных антител и их участие в формировании синдрома потери плода является доказанным фактом. В литературе неоднократно описана связь антифосфолипидных антител с тромбозом и рецидивирующей гибелью плода, однако точная последовательность событий, определяющая локализацию поражения и первичное звено патогенеза, до конца не установлена. Наши данные позволяют рассматривать эндометрий и субэндометриальную зону как одну из ранних мишеней патологического воздействия при АФС, что клинически проявляется нарушением восстановительных процессов после прерывания

беременности и формированием неблагоприятного морфофункционального фона для последующей имплантации.

По данным ультразвукового исследования у пациенток основной группы отмечались признаки неравномерности эхогенности эндометрия, а также варикозное расширение вен. Морфометрические показатели демонстрировали достоверные межгрупповые различия: в основной группе среднее значение толщины ЗСЭ составляло 5,1 мм, в контрольной — 9,93 мм. Аналогично, толщина эндометрия в основной группе была снижена по сравнению с контролем. Показатели доплерометрии также указывали на выраженную сосудистую дисфункцию: в основной группе регистрировалось повышение индекса резистентности при снижении систоло-диастолического отношения, что соответствует высокорезистентному типу кровотока и вероятному снижению тканевой перфузии.

Динамическое наблюдение показало, что на 5-е сутки постабортного периода у женщин основной группы отмечалось резкое повышение сосудистого сопротивления на фоне неоднородной эхогенности эндометрия. К 14-м суткам сохранялась тенденция к снижению толщины эндометрия по сравнению с контрольной группой, а параметры кровотока оставались достоверно менее благоприятными. Расчёт относительного риска подтверждал повышение вероятности неблагоприятного исхода как на 5-е, так и на 14-е сутки постабортного периода. Чувствительность и специфичность соответствовали уровню средней диагностической информативности, что указывает на необходимость комплексного использования критериев в сочетании с клинико-лабораторными характеристиками АФС.

Корреляционный анализ взаимосвязи толщины эндометрия и параметров ЗСЭ с морфометрическими характеристиками ранней беременности показал наличие прямых и обратных связей слабой и средней силы, что подтверждает участие состояния эндометрия и

субэндометриального слоя в формировании условий для раннего гестационного развития. Прогнозирующая ценность толщины эндометрия при АФС по нашим данным превышала 60%, что позволяет рассматривать этот показатель как один из практикоориентированных маркеров восстановления имплантационной готовности после перенесённой потери беременности.

Оценка размеров матки и эндометрия в раннем постабортном периоде также отражала различия регенеративного потенциала между группами. В основной группе показатели размеров матки и эндометрия оставались более выраженными, что может свидетельствовать о замедлении инволюционных и восстановительных процессов. Полученные результаты согласуются с гипотезой о том, что при АФС постабортное восстановление эндометрия осложняется сосудистыми нарушениями, микротромбозами, ишемией и субклиническим повреждением ткани, что препятствует формированию полноценной рецептивной поверхности.

Следует отметить, что в нашем исследовании ранее выявлялось снижение продукции прогестерона уже на ранних сроках гестации у пациенток с АФС. Однако на этапе постабортного восстановления нельзя однозначно сводить все изменения эндометрия к гормонозависимым механизмам. Вероятно, значимую роль играют регенеративные возможности ткани и степень сосудистого повреждения. Таким образом, при АФС восстановление эндометрия может определяться не только эндокринной поддержкой, но и морфофункциональным состоянием маточного кровотока и качеством ремоделирования субэндометриальной зоны.

В целом полученные данные подтверждают, что комплексная оценка ремоделирования маточных и спиральных артерий, параметров децидуализации, толщины эндометрия и состояния зоны соединения в раннем постабортном периоде может использоваться как компонент прогностической модели при акушерских осложнениях ранних сроков у

женщин с выявленным АФС. Практическая значимость подхода заключается в возможности выделения группы высокого риска ещё до наступления следующей беременности и своевременного планирования персонализированных профилактических мероприятий.

### **§5.2. Сравнительный анализ ультразвуковой оценки рецептивности эндометрия у пациенток после самопроизвольного аборта**

Сравнительная оценка рецептивности эндометрия проводилась по данным ультразвукового исследования. Женщины контрольной группы не имели эпизодов самопроизвольных абортов в анамнезе; ранее они рожали до трёх раз без акушерских осложнений.

Толщину эндометрия определяли, как расстояние между границей задней стенки миометрия и поверхностью передней стенки эндометрия на уровне интимы. Измерение выполняли на расстоянии 1,5–2 см от дна матки в проекции средней продольной оси матки. После восстановления регулярной менструальной функции рассчитывали среднее значение и переводили его в балльную систему: 2–6 мм соответствовали 3 баллам, 7–8 мм — 6 баллам, 9–14 мм — 9 баллам.

Эхографическая структура эндометрия классифицировалась на три типа. Первый тип характеризовался триламинарным строением и отчётливым сигналом по средней линии полости матки. Второй тип соответствовал относительно гомогенному гиперэхогенному эндометрию с нечеткой слоистостью и слабовыраженной средней линией, при сохранении чёткой границы между эндометрием и миометрием. Третий тип представлял собой однородный гиперэхогенный эндометрий без визуализируемой срединной линии и с нечёткими краями. В балльной системе первый тип оценивали в 9 баллов, второй — в 6 баллов, третий — в 3 балла.

Дополнительно выполняли цветовую доплеровскую оценку распределения кровотока в интимае и субинтимае. Субинтимальная область

определялась как зона на расстоянии до 3 мм от края интимы. При первом типе кровотока регистрировали перфузию как в эндометрии, так и в субэндометрии; при втором — кровоток в эндометрии отсутствовал, но сохранялся в субэндометрии; при третьем — кровоток не определялся ни в эндометрии, ни в субэндометрии. Эти варианты также оценивались по девятибалльной шкале: 9, 6 и 3 балла соответственно.

Для оценки объёма эндометрия и показателей васкуляризации использовали энергетический доплер с последующим 3D-контурированием эндометрия, вычислением его объёма и индекса кровотока васкуляризации. Итоговая ультразвуковая оценка рецептивности формировалась путём суммирования баллов по толщине эндометрия и распределению кровотока.

Результаты контрольной группы демонстрировали более благоприятную картину перфузии и морфологии эндометрия. В основной группе суммарные баллы были достоверно ниже, что указывает на более частое наличие морфологических и гемодинамических нарушений эндометрия при АФС.

Рецидивирующий самопроизвольный аборт способен формировать устойчивое повреждение эндометрия и других звеньев репродуктивной системы, а при наличии АФС этот эффект усиливается. Повторные внутриматочные вмешательства при очередной неудачной беременности могут приводить к истончению эндометрия, вторичным нарушениям, аномалиям прикрепления плаценты, преждевременным родам и повышению риска внематочной беременности. Следовательно, восстановление эндометрия является ключевым элементом реабилитации после механического повреждения; при этом и медикаментозное прерывание беременности также не является полностью нейтральным по отношению к эндометрию.

В условиях АФС травматизация эндометрия сочетается с тромботическим поражением микроциркуляторного русла, что усугубляет

тканевую ишемию и нарушает восстановление. Параллельно может формироваться гормональная дисфункция, включая изменения стероидогенеза яичников, что повышает риск ранних потерь. В литературе для оценки восстановления эндометрия нередко используют такие косвенные признаки, как длительность послеабортных кровянистых выделений, объём кровопотери и время восстановления менструального цикла. Однако эти критерии не отражают ключевого патогенетического звена при АФС — сосудистого повреждения и нарушения тканевой перфузии, поэтому их информативность ограничена.

Учитывая отсутствие общепринятых критериев оценки рецептивности эндометрия, особенно у пациенток с АФС и повторяющимися абортами, нами предложена балльная концепция, предусматривающая диапазон от минимального до максимального значения с порогом клинически благоприятной рецептивности выше 12 баллов. Чем выше итоговый балл, тем более полноценно формируется эндометриальная рецептивность.

Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с АФС эндометрий чаще демонстрирует сочетание неблагоприятных признаков: изменения эхоструктуры, снижение толщины и нарушения кровотока, что приводит к уменьшению суммарной оценки. Вероятным морфологическим субстратом являются последствия повторной травмы эндометрия с уменьшением железистого эпителия и ростом доли коллагеновых волокон. В условиях АФС патологические изменения усугубляются сосудистой коагулопатией, что может сопровождаться белково-дистрофическими изменениями, аутолизом отдельных участков ткани, отёком стромы, кровоизлияниями, венозным полнокровием и коагуляционным некрозом. Эти процессы меняют трофику эндометрия, уменьшают перфузию и способствуют снижению рецептивности; при каждой повторной неудачной беременности риск дальнейшего ухудшения возрастает.



Важным наблюдением является то, что возраст и индекс массы тела в нашем исследовании не различались между группами, как и выраженные различия по ряду других параметров. Это позволяет рассматривать основную причину различий в рецептивности прежде всего в состоянии эндометрия и субэндометриальной перфузии. Используемые ультразвуковые режимы требуют дальнейшего совершенствования и валидации, однако предложенный подход уже на данном этапе позволяет более полно отразить рецептивное состояние эндометрия и может быть использован для прогнозирования исхода беременности и планирования лечебно-профилактической тактики. Вместе с тем взаимодействие факторов остаётся сложным и требует расширения доказательной базы.

### **§5.3. Морфологический анализ соскобов полости матки у женщин с выявленным АФС**

Несмотря на широкое использование морфометрических и морфологических характеристик матки при физиологических состояниях, данные о структурных параметрах эндометрия при ранней потере беременности, ассоциированной АФС, остаются ограниченными. В отдельных публикациях обсуждаются способы измерения отдельных параметров полости матки, однако точность подобных подходов неоднозначна ввиду сложности геометрии полости. В последние годы исследования, касающиеся АФС-ассоциированного невынашивания, чаще акцентируются на сократительной активности матки, тогда как размеры, состояние полости эндометрия и особенности эндометриальной ткани изучены недостаточно.

Целью данного этапа было исследование результатов гистологических изменений эндометрия у нерожавших и рожавших женщин с повторными беременностями и выявленным АФС после неудачной гестации.

В исследуемых соскобах после прерывания беременности обнаруживались участки ишемии и некроза эндометриальной ткани, множественные кровоизлияния, а также признаки тромботического поражения. Морфологическая картина нередко включала конгломераты некротизированных участков с вовлечением базальной децидуальной ткани. Отмечались очаги псевдоинфаркта и инфаркта, субхориальный тромбоз и тромбы в сосудах различного калибра, при этом количество ворсин хориона могло быть небольшим. Такие признаки согласуются с ключевым патогенетическим механизмом АФС — сосудистым повреждением с гиперкоагуляцией и тромбообразованием, что приводит к нарушению перфузии ткани в зоне имплантации.

Дополнительно рассматривалась роль прямого неблагоприятного влияния антифосфолипидных антител на формирование элементов плодного яйца. В соскобах обнаруживались ворсины хориона, фрагменты эндометрия и элементы трофобласта, преимущественно неинвазирующего цитотрофобласта. В ряде наблюдений отмечались участки одноядерных изолированных клеток с переходом в многоядерные комплексы. Подобные морфологические особенности можно рассматривать как отражение нарушенного инвазивного потенциала трофобласта на фоне эндотелиальной дисфункции и коагуляционных нарушений.

При окраске гематоксилин-эозином выявлялись участки микроворсинчатой поверхности синтициотрофобласта, однако картина васкуляризации ворсин была менее выраженной, отмечалось уменьшение плотности «щеточной каймы». Важным признаком являлось отсутствие морфологических свидетельств инвазии цитотрофобласта в эндотелий маточных сосудов и отсутствие фрагментов цитотрофобластических пробок к сроку 6–8 недель, что можно трактовать как один из морфологических маркеров АФС-ассоциированной несостоятельности ранних этапов плацентации.

У значительной части пациенток обнаруживались множественные кровоизлияния с накоплением эритроцитов и признаками гемолиза. При этом обращал на себя внимание факт отсутствия выраженной воспалительной инфильтрации в зонах кровоизлияний. Также отмечались участки истончения внутреннего слоя эндометрия и распространённое пропитывание эритроцитами. В ряде наблюдений фиксировалась закупорка сосудов без элементов трофобластических пробок уже на преембриональном этапе, что подчёркивает раннее включение тромботического механизма.

Гистопатологические изменения гестационной ткани при рецидивирующей потере беременности, обусловленной АФС, вероятно, связаны с гиперкоагуляционным состоянием, индуцируемым антифосфолипидными антителами, которые поражают маточный кровоток и эндометрий ещё до наступления планируемой беременности. Механизмы, посредством которых антифосфолипидные антитела инициируют дисбаланс гемостаза с преобладанием гиперкоагуляции на столь ранних сроках, остаются предметом дальнейшего изучения.

На основании проведённого морфологического анализа можно выделить ключевые элементы патогенеза невынашивания при АФС: неполноценность децидуализации с участками кровоизлияний; обширные зоны некроза с геморрагическим компонентом и истончением эндометрия; наличие элементов неинвазирующего цитотрофобласта; микродефекты ворсин хориона с недостаточной васкуляризацией и уменьшением плотности микроворсинчатого покрова; отсутствие инвазии трофобласта в маточные сосуды и отсутствие трофобластических пробок; множественные микрокровоизлияния и окклюзия сосудистого просвета с самых ранних этапов.

Обобщая полученные данные, механизм патологического процесса может быть представлен последовательностью событий: структурные изменения ворсин хориона по типу микродеформаций и снижение

васкуляризации; истончение эндометрия и уменьшение просвета сосудов; несостоятельность постабортного эндометрия с длительным сохранением микрокровоизлияний и некрозом; нарушение формирования трофобластической «пробки» и инвазии трофобласта; итоговое снижение эндометриальной рецептивности в критический период имплантации, что способствует повторяющимся неблагоприятным исходам.

Согласно данным литературы, одним из основных органов-мишеней антифосфолипидных антител является плацента, а потери беременности на более поздних сроках традиционно рассматриваются как характерная черта АФС. Вместе с тем рецидивирующие потери в первом триместре также встречаются нередко, и при исключении анатомических и хромосомных аномалий возникает вопрос о роли клинически значимого АФС в ранней гестации. Многие акушерские и соматические заболевания приводят к внутриутробной гипоксии и гибели плода через формирование маточно-плацентарно-плодовой недостаточности. При АФС-ассоциированной патологии, связанной с васкулопатией и тромбозом маточных и спиральных артерий, ключевым остаётся вопрос локализации первичных сосудистых нарушений и времени их возникновения, особенно на самых ранних сроках, когда плацента ещё находится в стадии становления. Достоверных литературных данных по этой проблеме недостаточно, что определило направленность настоящего исследования.

Проведённый анализ показал, что у большинства женщин с АФС репродуктивный анамнез отягощён множественными потерями беременности, причём типичной является высокая кратность эпизодов. Полученные данные согласуются с представлениями о прогрессирующем характере репродуктивного риска при АФС. Вероятным объяснением является формирование стойких морфофункциональных изменений эндометрия и маточного кровотока, которые усугубляются после каждой последующей потери и препятствуют полноценной имплантации.

Установлено, что повторные самопроизвольные прерывания беременности и перинатальные потери предшествуют формированию состояния сниженной эндометриальной рецептивности. Это можно связать с воздействием антифосфолипидных антител на органы-мишени, включая эндометрий, сосуды матки и трофобласт, причём патологические изменения могут начинаться уже в презембриональном периоде. Морфологические и ультразвуковые результаты настоящей главы позволяют рассматривать ранний постабортный эндометрий и субэндометриальную зону как важное звено патогенеза АФС-ассоциированного невынашивания, а комплексная оценка структуры эндометрия, зоны соединения и параметров перфузии — как перспективное направление прогнозирования и профилактики ранних репродуктивных потерь.

#### **§5.4. Результаты морфологической картины инвазии трофобласта и инициации эмбриона**

Матка в комплексе с эндометрием представляет ключевую морфофункциональную основу для имплантации и дальнейшего развития оплодотворённой яйцеклетки. В норме эндометрий проходит последовательную гормон-зависимую перестройку, формируя ограниченный по времени период максимальной восприимчивости («окно имплантации»). Стероидные гормоны яичников обеспечивают рецептивность эндометрия, создавая условия для адгезии бластоцисты, дифференцировки трофобласта и его последующей инвазии. Нарушение любого звена этой каскадной цепи — от молекулярной перестройки плазматической мембраны клеток до тканевых изменений стромы — способно прервать имплантационный процесс и привести к раннему неблагоприятному исходу беременности.

Ранняя гестация в значительной степени поддерживается функцией маточных желез, которые обеспечивают эмбрион питательными и сигнальными факторами до полноценного формирования плацентарного

кровообращения. Однако прямое морфологическое изучение маточных желез в период имплантации остаётся ограниченным, что обуславливает недостаточность данных о закономерностях их морфогенеза и структурной организации в критический период инициации эмбриона.

Развитие современных морфологических и инструментальных методов расширило возможности анализа ранних стадий беременности и позволило сопоставлять функциональные параметры маточного кровотока с особенностями плацентации. Ряд исследователей отмечал, что показатели кровотока в маточных артериях, полученные *in vivo* при ультразвуковой доплерографии в ранние сроки, могут ассоциироваться с последующим развитием осложнений, связанных с плацентарной дисфункцией, включая преэклампсию и синдром ограничения роста плода. Также сообщалось, что значения индекса резистентности маточных артерий, определяемые в промежутке 10–14 недель беременности, коррелируют с массой новорождённого при рождении. С учётом этих данных обоснованным представляется предположение о наличии связи между ранними доплерометрическими характеристиками маточного кровотока и полнотой трофобластической инвазии, поскольку именно недостаточность инвазии и неполноценное ремоделирование спиральных артерий рассматриваются как один из ведущих механизмов формирования плацентарной недостаточности. Дополнительным аргументом служат сообщения о том, что показатели доплерографии в более поздние сроки гестации могут согласовываться с гистологически подтверждённой степенью инвазии трофобласта.

Эндоваскулярная инвазия трофобласта является критическим этапом ранней плацентации. При физиологическом течении беременности эндоваскулярные клетки трофобласта приобретают фенотипические свойства, сходные с эндотелиальными клетками, что обеспечивает их способность внедряться в сосудистую стенку. В ходе этого процесса происходит разрушение мышечно-эластических компонентов сосудов,

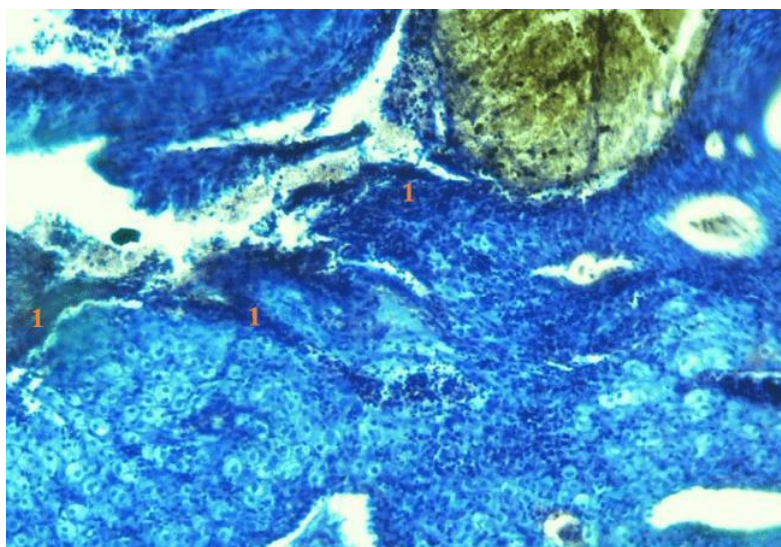
формирование фибриноидного материала и временное «закупоривание» просвета спиральных артерий трофобластическими пробками. Эти структуры имеют важное функциональное значение в раннем периоде, поскольку регулируют поступление материнской крови и создают условия для поэтапного становления маточно-плацентарного кровообращения. При этом сам механизм внедрения эндovasкулярного цитотрофобласта отличается высокой сложностью и сопровождается участием клеток врождённого иммунитета и фагоцитарных элементов, которые обеспечивают утилизацию повреждённых эндотелиальных клеток и remodelирование сосудистой стенки.

В рамках настоящего исследования инвазия трофобласта оценивалась по морфологическим признакам внедрения децидуального эндovasкулярного трофобласта в исследуемых образцах. Следует отметить, что в отдельных случаях точное определение зоны имплантации было затруднено, что связано как с особенностями техники забора материала, так и с ограничениями гистопатологического анализа при фрагментарном характере соскобов.

Гистологическая картина у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне антифосфолипидного синдрома характеризовалась выраженными изменениями децидуальной ткани и эндометрия. В строме выявлялись фибробластоподобные стромальные клетки с признаками белково-дистрофических нарушений (включая гидропическую и гиалиново-капельную дистрофию), а также некробиотические изменения и явления аутолиза отдельных клеточных элементов. Часто отмечались отёк стромы, очаговые и более распространённые лимфоидные изменения, участки инфильтрации макрофагальными клетками, мелкие кровоизлияния, единичные эозинофилы. В поле зрения определялись структуры трофобласта и хорионического эпителия, признаки венозного полнокровия, геморрагические элементы, а также очаги коагуляционного некроза

якорных ворсин с формированием фибриноидного некроза. В отдельных препаратах визуализировались элементы, соответствующие слоям Нитабуха, что может отражать патологическую перестройку зоны контакта между трофобластом и децидуальной оболочкой.

Анализ фрагментов соскобов эндометрия при неразвивающейся беременности у пациенток с АФС выявил устойчивую тенденцию к уменьшению количества эндометриальных желез, а также к нарушению их архитектоники. Отмечались неравномерность формирования складчатости и перестройка железистого рисунка не только вблизи трофобласта, но и в участках, где элементы трофобласта не определялись. В исследуемых образцах основной группы количество эндометриальных желез было резко снижено, тогда как в контрольной группе железистый компонент сохранялся значительно лучше.



**Рисунок 7. Эндоваскулярный трофобласт не демонстрируется, наличие макрофагальных клеток (1). 10 x 40.**

В контексте патогенеза АФС данная находка может рассматриваться как морфологический индикатор хронической ишемизации и нарушенной регенерации эндометрия, вероятно обусловленных эндотелиальной дисфункцией, микротромбозами и стойким расстройством микроциркуляции. Снижение железистого компонента потенциально



уменьшает секреторную поддержку ранней гестации, ослабляя условия для имплантации и раннего эмбрионального развития, что в совокупности может повышать риск ранних репродуктивных потерь.

Анализ полученных данных показал, что частота эндоваскулярной инвазии трофобласта в исследуемых группах, составлявшая 15,4% и 93,3%, отражает крайние варианты биологической вариабельности процессов ранней имплантации. Проведённая количественная оценка глубины трофобластической инвазии и состояния сосудистого русла в зоне имплантации выявила выраженные различия между группами, что подтверждалось их процентным распределением.

Особого внимания заслуживает высокая доля сосудов с инвазивными изменениями и распространением процесса до слоя Нитабуха — признака, рассматриваемого как один из ключевых патоморфологических маркеров антифосфолипидного синдрома. В основной группе данный феномен был зафиксирован у 83,3% пациенток (n=113), тогда как в контрольной группе аналогичные изменения выявлялись лишь у 12,4% женщин (n=17). Такая разница указывает на принципиально различный характер ремоделирования маточно-плацентарного русла уже на ранних сроках гестации.

Полученные результаты позволяют рассматривать изменения доплерометрических показателей маточных артерий как отражение степени трофобластического повреждения и неполноценности инвазии при АФС. Диагностическая значимость выявленных признаков подтверждается высокими показателями чувствительности — 87,6% и специфичности — 83,3%, а также значительным уровнем относительного риска, достигавшим 6,482, что подчёркивает их прогностическую ценность в оценке неблагоприятного исхода беременности.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в тех наблюдениях, где была возможна достоверная идентификация зоны имплантации, у пациенток основной группы преобладала недостаточная

инвазия трофобласта, сопровождавшаяся скудной перитрофобластической васкуляризацией. Данный тип морфологической картины был зафиксирован в 116 случаях, что составило 84,6% наблюдений. В то же время у женщин контрольной группы эндоваскулярный тип инвазии трофобласта выявлялся в 28 случаях (93,3%), что указывает на принципиально иной характер ремоделирования имплантационного ложа.

Расчёт эпидемиологических показателей продемонстрировал высокий относительный риск неблагоприятного исхода беременности у пациенток с АФС, который составил 6,54 при чувствительности метода 84,6% и высокой диагностической эффективности, достигавшей 93,3%. Эти данные подтверждают значимую прогностическую ценность морфологических критериев инвазии трофобласта при ранних гестационных потерях.

При морфологическом анализе элементов прерванной беременности ранних сроков были выявлены выраженные структурные дефекты эндометрия и самого трофобласта. Особое внимание привлекала размытость архитектоники маточных желез, их количественное уменьшение и нарушение пространственной организации, совпадающие с предполагаемыми зонами имплантации. В ряде случаев отсутствовали характерные изгибы и удлинение протоков желез, что расценивалось как проявление функциональной несостоятельности эндометрия. Одновременно формировался слой Нитабуха с выраженным отложением фибрина, а децидуальная ткань демонстрировала признаки некробиотических изменений, фибриноидного некроза якорных ворсин и диффузной лимфоидной инфильтрации.

В условиях физиологической беременности удлинение и извитость протоков маточных желез формируют железистый эпителий, тесно контактирующий со стромой, окружающей участок инвазии трофобласта. Данный механизм обеспечивает локальную трофическую поддержку эмбриона на ранних этапах развития. В нашем исследовании подобная

морфологическая организация наблюдалась преимущественно в контрольной группе.

Особенности гемодинамики маточных артерий также коррелировали с характером инвазии трофобласта. Беременности, протекавшие на фоне низкого сосудистого сопротивления маточных артерий (по показателям систоло-диастолического отношения), ассоциировались с существенно более высокой долей сосудов, вовлечённых в эндоваскулярную инвазию трофобласта, по сравнению с наблюдениями, характеризующимися высоким сосудистым сопротивлением. При этом в основной группе чаще выявлялись признаки некротизации хорионического эпителия, коагуляционного некроза якорных ворсин и выраженного фибриноидного некроза в области слоя Нитабуха.

Следует подчеркнуть, что в исследуемых материалах не было обнаружено полноценной цитотрофобластической инвазии в париетальный эндометрий. Развитие осложнений, по-видимому, обусловлено функциональной несостоятельностью стенок спиральных артерий, возникающей на фоне множественных микротромбозов, инфарктов и васкулопатий. Эти изменения являются следствием гиперкоагуляционного состояния, индуцированного антифосфолипидными антителами, которые оказывают системное воздействие на тромбоциты, эндотелиальные клетки, антикоагулянтные и фибринолитические механизмы, а также локальное повреждающее действие на трофобласт и клетки ворсин хориона, подавляя их антикоагулянтный потенциал.

Наблюдаемая реорганизация железистого эпителия в зоне имплантации позволяет по-новому взглянуть на роль маточных желез в процессах децидуализации и ранней плацентации. Под влиянием стероидных гормонов яичников эпителиальные клетки в норме приобретают микроворсинки и формируют короткие плотные межклеточные контакты. Однако при нарушении гормонально-

сосудистого взаимодействия, характерного для АФС, данные процессы искажаются, что проявляется утратой микроворсинок, уплощением клеток и патологической перестройкой межклеточных соединений.

В группе женщин с антифосфолипидным синдромом элементы зачатия были получены после самопроизвольного прерывания беременности и фиксированы непосредственно после отторжения. В контрольной группе аналогичный материал был получен при искусственном прерывании нежеланной беременности. Морфологическая оценка децидуальной оболочки проводилась «вслепую», без знания клинических данных, что повышало объективность анализа. Место имплантации идентифицировали по наличию интерстициального вневорсинчатого трофобласта, окружающего децидуальные сосуды, после чего оценивали степень эндоваскулярной инвазии.

Анализ гистологических срезов основной группы продемонстрировал выраженное уменьшение количества трофобластических пробок и ограниченность инвазии децидуальных сосудов, в то время как в контрольной группе наблюдалась более полноценная и распространённая трофобластическая инвазия. В ряде препаратов основной группы отмечались клетки железистого эпителия в просвете вен, что свидетельствует о нарушении барьерной функции децидуальной ткани.

Особенностью морфологической картины при АФС стало преимущественное вовлечение венозного звена маточного кровообращения. Маточные вены в децидуальной оболочке были расширены, нередко содержали фрагменты синцитиотрофобласта и ассоциировались с формированием тромбов. В зонах выраженного тромбоза выявлялись некроз децидуальной ткани и грубые нарушения децидуализации. Отложение фибрина вдоль венозной стенки было тесно связано с инвазией трофобласта и сопровождалось утратой целостности эндотелия.

В норме децидуализация сопровождается трансформацией стромальных фибробластов в округлые эпителиоидные клетки с увеличением площади и изменением цитоскелета. Эти изменения были характерны для контрольной группы. В основной группе, напротив, децидуализация носила очаговый и неполноценный характер, с формированием слоя Нитабуха и массивным фибриноидным отложением на его поверхности. Выявлялись отёк, некробиотические изменения, лимфомакрофагальная инфильтрация, венозная обструкция и кровоизлияния.

Таким образом, при антифосфолипидном синдроме формируется патологический вариант взаимодействия трофобласта с эндометрием, характеризующийся глубокой, но функционально несостоятельной инвазией с переходом в миометрий, скоплением спиральных артерий в зоне контакта и их последующей окклюзией. Это приводит к отслоению слоя Нитабуха и самопроизвольному прерыванию беременности, что следует рассматривать как один из ключевых патогенетических механизмов АФС.

Ремоделирование эндометрия является обязательным условием для успешной имплантации и дальнейшего роста эмбриона. Любые нарушения этого процесса снижают рецептивность эндометрия и создают предпосылки для ранней гестационной потери. Полученные данные позволяют предположить, что при АФС поражение сосудистого русла предшествует воспалительным изменениям и носит первичный характер.

Несмотря на массивную инвазию эндоваскулярного трофобласта, выраженной воспалительной реакции в децидуальной ткани выявлено не было, что подчёркивает ведущую роль сосудистых и коагуляционных нарушений. С учётом выявленных изменений можно предположить, что оплодотворённая яйцеклетка при АФС сама выступает в роли триггера патологических реакций, инициируя каскад сосудистых и коагуляционных

нарушений ещё до формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока.

В совокупности полученные данные ставят под сомнение традиционное представление о преимущественном поражении только артериального звена при АФС и указывают на недооценённую роль венозного компонента децидуального кровообращения в патогенезе ранних репродуктивных потерь.

## Заключение

Научные исследования, посвящённые взаимосвязи антифосфолипидного синдрома и репродуктивных потерь, подтверждают, что данная патология остаётся в центре внимания специалистов в области ревматологии и репродуктологии. Большинство работ фокусируется преимущественно на терапии уже сформировавшихся осложнений, тогда как механизмы патогенеза отсроченных последствий, особенно в случаях самопроизвольных выкидышей на фоне проводимого лечения, освещены недостаточно. В связи с этим совершенствование тактических подходов ведения пациенток с АФС затрагивает не только акушерско-гинекологические решения, но и вопросы профилактики, восстановительных мероприятий и оптимизации реабилитации в постабортном периоде. Хотя основные принципы комплексной терапии при различной этиологии репродуктивных потерь во многом сходны, при АФС они должны адаптироваться к особенностям его патогенетической структуры, что подчёркивается рядом авторов [11, с. 6–15].

Несмотря на прогресс диагностических технологий и расширение возможностей инструментального мониторинга, практическое ведение женщин с АФС продолжает сопровождаться дискуссиями. Это во многом обусловлено неоднородностью рекомендаций и сохранением несогласованности между международными протоколами и реальной клинической практикой в странах СНГ, где зарубежные стандарты применяются ограниченно и не всегда соответствуют организационным возможностям национальной системы здравоохранения.

Для углублённой оценки влияния АФС на формирование акушерских осложнений нами была сформирована исследовательская выборка из 169 женщин с репродуктивными потерями, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин. Изначально общая численность наблюдения составила 199 участниц. В ходе динамического

наблюдения 32 пациентки с АФС были исключены из дальнейшего анализа вследствие благополучного пролонгирования беременности и наступления досрочных родов, что уменьшило итоговую численность наблюдаемой когорты до 167. В конечном варианте основную группу сформировали 137 пациенток, а контрольную — 30 женщин.

С целью определения частоты, структуры и особенностей ранних гестационных потерь при АФС выполнен проспективный анализ 137 женщин, у которых беременность завершилась утратой плода в ранние сроки (основная группа). Контрольная группа включала 30 здоровых беременных, обратившихся за прерыванием нежеланной беременности в раннем репродуктивном периоде.

Средний возраст обследованных составил  $25,72 \pm 0,43$  года в основной группе и  $24,20 \pm 0,53$  года в контрольной. Группы были сопоставимы по возрасту; пациенток моложе 18 лет в исследовании не зарегистрировано. Полученные данные соответствуют характеристикам контингентов, описанным другими авторами [9, с. 42–45].

Социально-демографические параметры между группами достоверно не различались: преобладали жительницы сельских районов, что согласуется с данными ряда наблюдений. Женщины основной группы, как правило, имели 4 и более эпизодов потери беременности. Анализ акушерского анамнеза показал крайне высокий удельный вес неудачных беременностей: у 137 пациенток суммарно зарегистрировано 444 беременности. Благополучные исходы были отмечены лишь у 57 женщин (12,8%). При этом у 80 пациенток (58,4%) в анамнезе отсутствовали случаи успешного завершения беременности, что отражает тяжесть репродуктивного прогноза при данной патологии.

Оценка гинекологического анамнеза показала, что нарушения становления менархе в исследуемых группах в целом не выявлялись: у большинства женщин менархе наступало своевременно — в 12–14 лет. Позднее формирование менструальной функции (в 16 лет) отмечено у 29



пациенток основной группы (21,2%). В контрольной группе у 90% женщин менархе также формировалось в срок, а у 10% наблюдалось запоздалое начало, однако данный фактор не сопровождался нарушением репродуктивной реализации. Аналогичные сведения приводятся в работах Хамашты для контингентов женщин с АФС.

Гинекологический статус в анамнезе указывал на высокую распространённость воспалительных заболеваний гениталий и доброкачественных патологий шейки матки: такие состояния отмечались у 97 женщин основной группы и у 20 пациенток контрольной группы (70,8% против 66,7%;  $\chi^2=0,201$ ;  $p=0,655$ ), при этом выявлялась связь средней силы. В структуре экстрагенитальной патологии достоверно чаще регистрировался хронический пиелонефрит (72,3% против 93,3%;  $\chi^2=5,99$ ;  $p=0,015$ ;  $p<0,05$ ) при слабой силе связи.

Анализ клинического течения ранних сроков беременности показал, что наиболее частыми проявлениями у пациенток с АФС являлись сетчатое ливедо и клинические признаки угрозы прерывания. Данная комбинация встречалась достоверно чаще в основной группе (54,7% против 16,7%;  $\chi^2=14,299$ ;  $p<0,001$ ), что подтверждает доминирование сосудистого компонента в ранних проявлениях патологии.

Исследование показателей свертывающей системы, характеризующих плазменное звено гемостаза, продемонстрировало, что большинство параметров сохранялись в пределах референсных значений, однако в основной группе они чаще соответствовали верхней границе нормы и статистически отличались от контрольных значений. При этом даже при нормальных средних величинах у части пациенток основной группы фиксировались сдвиги, указывающие на функциональную напряжённость гемостаза. Так, удлинение АЧТВ выявлено у 94 пациенток, что составило 68,6% от числа обследованных основной группы ( $\chi^2=47,089$ ;  $p<0,001$ ) при относительно сильной связи ( $r=0,53$ ). Повышение ПТИ встречалось у 5 беременных (3,65%), увеличение РФМК — у 9 (6,6%),

фибриногена — у 17 (12,4%). Показатели тромбоцитарного звена и концентрация D-димера в среднем оставались в пределах нормы.

Следует отметить, что у женщин основной группы признаки гиперкоагуляции проявлялись уже на ранних сроках гестации. Несмотря на то, что фибриноген и D-димер не превышали нормативных диапазонов, общая направленность изменений отражала усиление фибринолитической активности. Формально показатели АЧТВ и D-димера статистически не отличались от контрольной группы, однако в основной группе встречались эпизоды их повышения. Наличие у части пациенток сочетания удлинения АЧТВ и роста отдельных маркеров гемостаза подтверждает активацию внутреннего пути свертывания и формирование гиперкоагуляционного фенотипа, вариабельного по выраженности. Полученные данные частично расходятся с результатами зарубежных наблюдений (Бренч, Хамашта), что, вероятно, связано с региональными условиями проживания и отличиями в клинико-популяционных характеристиках обследованных.

Для оценки эндокринного сопровождения ранней беременности исследованы уровни прогестерона и эстрадиола как маркеров формирования рецептивности эндометрия и ранней инициации бластоцисты. За нормативные принимались показатели, соответствующие сроку беременности. Нарушение продукции прогестерона, не соответствующее гестационному сроку, выявлено в основной группе: лишь у 13 женщин (9,5%) уровень прогестерона соответствовал физиологической норме для сроков до 8 недель. Нарушений со стороны эстрадиола не зарегистрировано; его значения сохранялись в пределах 0,2–4 нмоль/л.

Таким образом, среди исследованных стероидных гормонов именно прогестерон демонстрировал наиболее выраженные межгрупповые различия: его средний уровень у пациенток основной группы был ниже, чем в контроле. Концентрации гормонов в сыворотке крови характеризовались значительной вариабельностью у женщин обеих групп,

однако максимальная разница отмечалась именно по прогестерону. Наиболее значимое снижение концентрации прогестерона фиксировалось у пациенток основной группы, особенно на 8-й неделе гестации ( $P \leq 0,001$ ). Кроме того, для показателей гормонального профиля в основной группе выявлена корреляционная связь средней силы ( $r=0,43$ ). Отмечено уменьшение уровня прогестерона почти на 10 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), что подтверждает клиническую значимость выявленной гормональной недостаточности.

Комплексное изучение прогестерона и эстрадиола у женщин с АФС обосновано тем, что беременность физиологически сопровождается динамической перестройкой стероидогенеза, а характер этих изменений при АФС может выступать одним из условий формирования фетоплацентарной недостаточности. Эндогенные стероидные гормоны являются ключевыми регуляторами нормального течения беременности, поэтому мониторингирование их концентраций представляет собой важный инструмент контроля становления фетоплацентарной функции ( $p < 0,001$ ).

В рамках анализа потенциальных модифицируемых факторов учитывались антропометрические показатели, отражающие образ жизни и метаболический фон, в частности индекс массы тела. Средняя масса тела составила  $69,36 \pm 0,30$  в основной группе и  $69,52 \pm 0,59$  в контрольной, статистически значимых различий не выявлено. Средний рост составил  $1,63 \pm 0,01$  и  $1,62 \pm 0,01$  соответственно, также без достоверных различий. Средние значения ИМТ составили  $26,22 \pm 0,18$  в основной группе и  $26,46 \pm 0,28$  в контрольной, что соответствует категории избыточной массы тела. Корреляционный анализ показал разнонаправленные связи различной силы: по росту зарегистрирована прямая сильная зависимость ( $r=0,8$ ), по весу — обратная слабая ( $r=-0,2$ ), по ИМТ — обратная умеренная ( $r=-0,7$ ). В целом контингент обследованных женщин характеризовался средним ростом при склонности к полноте.

Наиболее частой категорией распределения массы тела в обеих группах являлся диапазон  $ИМТ \geq 25$  и  $< 30$ : в основной группе — 89 женщин, в контрольной — 23 (64,96% против 76,67%;  $\chi^2=1,526$ ;  $p=0,217$ ). Следовательно, достоверных различий по ИМТ между группами не выявлено; у пациенток основной группы ИМТ не демонстрировал выраженной динамики даже после репродуктивной потери и сохранялся в сопоставимых значениях. Учитывая отсутствие женщин с выраженным ожирением, а также недостоверность межгрупповых отличий по массе тела, фактор ИМТ можно рассматривать как фоновый, но не определяющий в формировании наиболее тяжёлого неблагоприятного исхода при АФС.

В исследовании применялась ультразвуковая оценка параметров ранней гестации. В качестве нормативных ориентиров использовались значения размеров плодного яйца: на 5-й неделе — до 7 мм, на 6-й — 11–15 мм, на 7–8-й — 20–25 мм при правильной округлой форме. Для желточного мешка физиологическими считались показатели диаметра 3–4,5 мм при чёткой округлой конфигурации, эхогенном крае и гипоехогенном центре. Диаметр менее 2 мм или более 5 мм, деформация формы и признаки дегенеративных изменений (гипер-/гипоехогенные края, гиперэхогенный центр) расценивались как аномальные. Нормальные значения длины эмбриона составляли 9–13 мм на 5-й неделе, 14–19 мм на 6-й и 20–28 мм на 7–8-й неделях. Состояние хориона оценивалось с конца 6-й недели; нормой считали толщину 7–14 мм при однородной структуре и отсутствии истончения.

Анализ показал, что у женщин основной группы, пролонгировавших беременность до 7–8 недель, истончение и неоднородность хориона фиксировались в 30,65% случаев. При оценке желточного мешка у 88 женщин (64,2%) его размеры превышали 5,2 мм; максимальное значение 7,5 мм зарегистрировано у пациентки с шестью самопроизвольными потерями. У данных женщин самопроизвольное прерывание беременности

наступало преимущественно на 6-й неделе — у 85 (62,04%). Параметры элементов гестации достоверно отличались от контрольных значений ( $t=23,10$ ;  $p=0,0001$ ). Отдельно различия по показателю плодного яйца составили  $t=3,69$  при  $p=0,0003$ , по размеру эмбриона —  $t=8,95$  при  $p=0,0001$ , по толщине/размеру хориона —  $t=18,51$  при  $p=0,0001$ .

Дополнительно в основной группе выявлялись деформации желточного мешка у 25 женщин (18,2%), гипозхогенный ободок — у 32 (23,4%), малые размеры — у 2 (1,45%). У 28,18% пациенток основной группы отмечались гипозхогенные края желточного мешка; при этом кровотечения отсутствовали, однако беременность завершалась самопроизвольным абортом до 7 недель с полным отслоением плодного пузыря без задержки тканей. В контрольной группе диаметр желточного мешка варьировал от 3 до 4 мм при сохранённой круглой форме; истончение и деформация хориона отмечены у 4 женщин со средним значением  $5,75 \pm 0,02$ . Размер эмбриона в обеих группах в целом соответствовал гестационному возрасту, однако даже при нормальной эмбриональной биометрии у женщин с АФС благоприятный исход часто не реализовывался. Это позволяет предположить участие механизмов нарушения формирования трофобластической пробки, отложения фибриноида и усиления коагуляционного потенциала, приводящих к микроинфарктам в зоне ранней инвазии и последующему отторжению плодного яйца.

Оценка маточного кровотока в ранние сроки с использованием доплерометрии показала, что у женщин основной группы выявлялось нетипичное для срока беременности очень раннее формирование диастолической выемки и выраженная асимметрия кровотока. Индекс резистентности обеих маточных артерий достигал значений до 0,48, симметрия кровотока отмечалась менее чем у 35% наблюдаемых. На фоне повышения резистентности в основной группе характер диастолической выемки отличался от контрольной. Показатели пульсационного индекса

демонстрировали тенденцию к снижению: в основной группе ПИ составлял  $0,62 \pm 0,01$  и  $0,63 \pm 0,01$ , в контрольной —  $0,68 \pm 0,01$  и  $0,70 \pm 0,0$ ; при этом  $t=0,71$  и  $p=0,48$ , а индекс резистентности различался достоверно. Изменения гемодинамики преимущественно проявлялись в колебаниях СДО; выявлена связь между размером желточного мешка и СДО маточных артерий ( $r=-0,24$ ), что указывает на влияние сосудистого компонента на ультразвуковые параметры ранней гестации.

На 5-й неделе у женщин основной группы отмечалось увеличение систоло-диастолической скорости и снижение индекса резистентности, что нехарактерно для физиологической беременности, тогда как в контроле наблюдалось более равномерное изменение СДО. На 6-й неделе СДО в маточных артериях демонстрировало разнонаправленную динамику: в одном из показателей оно снижалось до  $1,91 \pm 0,01$  см/с и повышалось до  $3,08 \pm 0,07$  см/с. ПИ в доминантной и субдоминантной маточных артериях составил  $0,61 \pm 0,01$  и  $0,63 \pm 0,02$ . У пациенток, у которых впоследствии произошла ранняя потеря плода, значительно чаще выявлялось отсутствие диастолической выемки либо её чрезмерно раннее появление по сравнению с контролем ( $P<0,001$ ). При угрозе прерывания беременности сохранность очень раннего формирования диастолической выемки с преэмбрионального периода составляла 18,97% в доминантной маточной артерии и была выше, чем в субдоминантной ( $P<0,001$ ). По ПИ отмечались выраженные расхождения, включая асимметрию, более характерную для неблагоприятного исхода. Чем больше число репродуктивных потерь в анамнезе, тем выше риск неудачного исхода текущей беременности.

Дополнительно зарегистрировано отставание толщины хориона от срока гестации: в основной группе значение составляло  $4,34 \pm 0,03$ , тогда как, по данным М.В. Медведева, максимальная толщина хориона в норме соответствует сроку гестации и на 5–6-й неделе обычно составляет 4–5 мм; в нашем наблюдении выявлено уменьшение толщины более чем на 2 мм. Морфологическая картина сопровождалась признаками

фрагментированного хориона, прерывистой васкуляризации и нарушением становления межворсинчатого кровообращения на фоне увеличения СДО.

В клиническом плане у 75 женщин основной группы отмечался гипертонус матки (54,7%), в контрольной — у 9 (30%) ( $\chi^2=6,028$ ;  $p=0,015$ ). Признаки гиперплазии хориона с гиперэхогенными участками зарегистрированы у 42 женщин основной группы (30,67%) и у 4 контрольной (13,3%) ( $\chi^2=3,701$ ;  $p=0,055$ ). При низком сопротивлении маточных артерий наблюдалось более выраженное сосудистое сплетение в зоне имплантации; эндоваскулярная инвазия трофобласта чаще регистрировалась в контроле по сравнению с ситуацией высокого сосудистого сопротивления в основной группе.

Оценка особенностей желтого тела и параметров его кровотока показала, что применение доплерометрии и цветной доплерографии позволяет выявлять гемодинамические признаки, потенциально связанные с угнетением продукции прогестерона. В основной группе отмечалось уменьшение размеров желтого тела и повышение индекса резистентности, что может отражать слабую васкуляризацию, ишемию, некротические изменения и недостаточность ангиогенеза. При этом локализация желтого тела достоверно не различалась между группами, тогда как размер и скорость кровотока демонстрировали прогностическую значимость. Зафиксировано статистически значимое увеличение индекса резистентности кровотока желтого тела при АФС у женщин, у которых беременность завершилась самопроизвольной потерей плода.

В постабортном периоде оценка зоны соединения эндометрия проводилась на ранних этапах восстановления. Нормативными принимались значения 4–12 мм на 10–14-й день после аборта (условная 1-я фаза цикла). Относительный риск неблагоприятного исхода при большом числе репродуктивных потерь в анамнезе составил  $RR=1,743$  при чувствительности 73,8% и специфичности 93,3%. При этом у 2 женщин

контрольной группы (6,7%) наблюдались изменения, сходные с основной группой, что они связывали с нарушением реабилитационных рекомендаций.

По данным литературы толщина эндометрия менее 15 мм рассматривается как признак полного удаления элементов гестационной ткани после спонтанного либо медикаментозного аборта [18, с. 23], однако в наших наблюдениях этот критерий не подтвердился. УЗ-оценка выявила неоднородность эхогенности эндометрия и признаки варикозного расширения вен. Толщина зоны соединения эндометрия достоверно различалась: в основной группе — 5,1 мм, в контрольной — 9,93 мм. На 5-е сутки постабортного периода у пациенток с АФС отмечалось резкое повышение индекса резистентности при снижении СДО и неравномерное усиление эхогенности. На 14-е сутки регистрировалось достоверное уменьшение толщины эндометрия по сравнению с контролем; СДО было ниже, ИР оставался повышенным.

Показатели относительного риска составили 2,23 на 5-е сутки и 2,52 на 14-е. Чувствительность и специфичность на 5-е сутки достигали 70,8% и 66,7%, а на 14-е — 62,1% и 83,3%. Корреляционный анализ толщины эндометрия и зоны соединения с размерами хориона, эмбриона и плодного яйца на 14-е сутки выявил прямые и обратные связи средней и слабой силы ( $r=0,38$ ;  $r=0,20$ ;  $r=-0,21$ ). Прогностическая ценность толщины эндометрия при АФС по нашим данным превышала 60%. Регенерация эндометрия преимущественно приходилась на 7-е сутки постабортного периода. Учитывая снижение прогестерона с ранних этапов гестации, нельзя однозначно утверждать гормонозависимый характер восстановительных изменений, что позволяет рассматривать регенерацию как процесс, определяемый также тканевыми репаративными механизмами.

Для ультразвуковой оценки рецептивности эндометрия применялась бальная система, включавшая анализ толщины эндометрия и распределения кровотока. Толщину определяли на расстоянии 1,5–2 см от



дна матки по средней продольной оси. Использовалась трёхуровневая шкала: 2–6 мм — 3 балла, 7–8 мм — 6 баллов, 9–14 мм — 9 баллов. Структуру эндометрия подразделяли на три типа (триламнарный; относительно гомогенный гиперэхогенный с нечеткими слоями; однородный гиперэхогенный без срединной линии), которым соответствовали 9, 6 и 3 балла. По характеру кровотока также применяли 9-балльный подход: максимальные значения соответствовали кровотоку в эндометрии и субэндометрии, промежуточные — кровотоку только в субэндометрии, минимальные — отсутствию кровотока. Итоговый балл формировали суммированием параметров. В контрольной группе распределение кровотока соответствовало норме. Статистический анализ показал выраженные различия:  $t=19,28$  для баллов по кровотоку,  $t=17,89$  для оценки толщины и  $t=18,65$  для суммарного балла.

Рецидивирующие самопроизвольные выкидыши, особенно на фоне АФС, могут приводить к повреждению эндометрия и формированию хронических нарушений его структуры, ухудшающих репродуктивный прогноз. Повторные вмешательства (включая выскабливание) увеличивают риск истончения эндометрия, вторичных осложнений, а также аномалий плацентаии и неблагоприятных исходов. При этом медикаментозное прерывание беременности также не является полностью безопасным в отношении эндометриального повреждения. В условиях АФС травматизация эндометрия сочетается с тромботическим поражением сосудов, что способно провоцировать гормональную дисрегуляцию стероидогенеза и увеличивать вероятность ранних потерь гормонального генеза. В рамках нашего исследования предложена система суммарной балльной оценки (от 6 до 18), где более высокий результат отражал лучшую рецептивность эндометрия. В основной группе суммарные баллы были ниже, чем в контроле, что указывает на сочетание морфологических изменений, гемодинамических нарушений и истончения эндометрия у пациенток с АФС.

Морфологическая интерпретация данных подтверждает, что при АФС могут формироваться изменения, способные нарушать эндоваскулярную трофобластическую инвазию: некробиотические процессы, отёк, фибриноидный некроз, венозная недостаточность, кровоизлияния и лимфомакрофагальная инфильтрация в децидуальной ткани, а также признаки формирования слоя Нитабуха с фибриноидными отложениями. Следовательно, предложенная ультразвуковая система, основанная на ключевых характеристиках эндометрия, может обеспечивать более полное отражение его рецептивности и в перспективе использоваться для прогноза исхода беременности и планирования терапии. Вместе с тем взаимодействие факторов остаётся недостаточно изученным, что требует дальнейших исследований.

Морфометрический анализ эхографических параметров ранней гестации показал, что при антифосфолипидном синдроме патологическое влияние реализуется прежде всего на уровне плодного яйца и хориона при относительном сохранении темпов роста эмбриона. Для таких беременностей типичны ранняя деформация плодного яйца, истончение хориона, очаги инфарктов и микродефекты хориальной ткани, что отражает нарушение регионарного гемостаза. Ранняя утрата беременности чаще диагностировалась при повреждении плодного пузыря при сохранённой организации структур, при этом специфичность признака составила 63,5%, что соответствует высокому относительному риску неблагоприятного исхода.

При АФС отмечается сниженное качество желточного мешка и его преждевременная регрессия, причём данный признак отличается большей специфичностью. Одновременно у части пациенток выявлялось увеличение диаметра желточного мешка, которое в основной группе выступало предиктором ранней потери плода и одним из ключевых критериев прогнозирования невынашивания. Даже при сохранённой морфологической организации эмбриона расширенный желточный мешок

может рассматриваться как триггер ранних гестационных потерь: чувствительность составила 67,9%, специфичность — 73,3%.

Состояние эндометрия и зоны его соединения с миометрием характеризовалось совокупностью морфометрических признаков: деформацией ультразвукового рисунка зоны соединения эндометрия (ЗСЭ) и миометрия, размытостью и «распластанностью» границы с частичным распространением в толщу миометрия, что отражает нарушение маточного и спирального кровотока. В области ЗСЭ визуализировались участки с плохо очерченным миометрием и гиперэхогенными включениями. Гемодинамически изменения сопровождались выраженным повышением индекса резистентности и снижением СДО на фоне ухудшения рецептивности эндометрия. Морфологический субстрат данных нарушений представлен обширными зонами некроза с кровоизлияниями, истончением эндометрия и вкраплениями крови в эндометриоидную ткань.

Для АФС характерны сосудистые и тканевые изменения децидуальной области: выраженная инвазия трофобласта в маточные вены вблизи децидуальной стромы, сочетанная с расстройством децидуализации, а также поражение сосудов децидуа, спиральных артерий и маточных желез. Типичны стертость децидуализационного ответа и наличие кровоизлияний, приводящих к некрозу децидуальной оболочки с геморрагическими компонентами, истончению эндометрия, микродефектам ворсин хориона и уменьшению плотности щеточной каймы. В раннем постабортном периоде при АФС сохраняется несостоятельность эндометрия с длительной персистенцией микрокровоизлияний и некротических изменений, что снижает чувствительность эндометрия в фазу инвазии трофобласта и формирует предпосылки для повторных неудачных попыток вынашивания.

Наиболее информативным комплексом для оценки морфологических нарушений децидуальной оболочки у пациенток с АФС при ранних репродуктивных потерях является сочетание гистологического

анализа (в том числе выявление слоя Нитабуха) с ультразвуковой оценкой зоны соединения эндометрия и её рецептивности. У пациенток, у которых суммарные баллы по двум указанным блокам показателей (в совокупности с балльной оценкой кровотока) были ниже 14, прогноз беременности, как правило, оказывался неблагоприятным.

У 122 женщин с АФС зафиксировано снижение уровня прогестерона, что характеризовалось чувствительностью 89,1% и специфичностью 100% при высоком относительном риске 3,0. Полученные результаты отражают угнетение яичникового стероидогенеза, ассоциированное с нарушениями гемодинамики.

При невынашивании беременности в ранние сроки у пациенток с диагностированным АФС целесообразно выполнять ультразвуковую оценку зоны соединения эндометрия и её рецептивности с применением разработанной балльной шкалы.

В соответствии с алгоритмом обследования обосновано проведение пролонгированной постабортной реабилитации, направленной на восстановление морфофункциональной активности эндометрия и улучшение его рецептивных свойств.

Для повышения вероятности благоприятного исхода беременности при АФС рекомендуется планирование зачатия после более продолжительной и системной прегравидарной подготовки.

По результатам исследования разработан и предложен алгоритм ведения пациенток с выявленным антифосфолипидным синдромом и ранними репродуктивными потерями.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Белокриницкая Т. Е. и др. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № S6. С. 338–357.
2. 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, 2015. С. 189–198.
3. Амриева Д. Х., Ольмесова А. Р., Склярова С. А., Петров Ю. А. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 8. С. 100–103.
4. Батрак Н. В., Малышкина А. И., Крошкина Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 12. С. 10–14.
5. Батрак Н. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В. Факторы риска и иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания. Иваново: АО «Ивановский издательский дом», 2020. 120 с.
6. Беляева М. А., Бобров С. А., Лапин С. В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 3. С. 118–123.
7. Биржанова Г. Т., Бикташева Х. М. Мировые тренды в обследовании и терапии привычного невынашивания беременности // Репродуктивная медицина. 2018. № 3. С. 46–50.
8. Бондаренко К. Р., Доброхотова Э. Ю. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2019. Т. 2. № 3. С. 169.

9. Борзова Н. Ю., Иваненкова Н. И., Малышкина А. И. Привычный выкидыш: новые подходы в лечении // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 5. С. 42–45.
10. Веропотвелян Н. П., Веропотвелян П. Н. Привычное невынашивание беременности, ассоциированное с иммунологическими факторами // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015. № 4(40). С. 84–92.
11. Волкова М. В., Куднер Е. В., Генералов И. И., Роггенбук Д. Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии // Вестник ВГМУ. 2015. Т. 14. № 3. С. 6–15.
12. Гриневич Т. Н., Ляликов С. А., Басинский В. А. и др. Особенности гистологического строения плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности в зависимости от полиморфных вариантов генов систем металлопротеиназ и гемостаза // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2020. Т. 17. № 2. С. 158–169.
13. Доброхотова Э., Маркова Э. А. Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики? // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2020. Т. 3. № 4. С. 267–274.
14. Доброхотова Ю. Э., Бахарева И. В., Малушенко С. В. и др. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2016. № 7. С. 5–10.
15. Доброхотова Ю. Э. Питание во время беременности // Русский медицинский журнал. 2017. Т. 25. № 15. С. 1102–1106.
16. Досова С. Ю., Евстифеева Е. А., Филиппченкова С. И., Стольников И. И. Психозомоциональное состояние и личностные характеристики женщин с привычным невынашиванием беременности // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 2. С. 107–110.

17. Гри Ж.-К. и др. Антифосфолипидный синдром и беременность // Акушерство и гинекология. 2018. № 10. С. 5–11.
18. Женское здоровье: руководство для врачей первичного звена / под ред. А. Конолли, А. Бриттон; пер. с англ.; общ. ред. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 504 с.
19. Зубков В. В. Особенности питания женщины во время беременности // Медицинский совет. 2017. № 13. С. 86–92.
20. Коваленко Я. А., Крутова В. А., Наумова Н. В., Чуприненко Л. М. Эффективность программы ЭКО и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 6. С. 59–64.
21. Макацария А. Д., Серов В. Н., Гри Ж. К., Шкода А. С. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромбозы // Акушерство и гинекология. 2019. № 9. С. 5–14.
22. Макацария А. Д., Червеняк Ф. А., Бицадзе В. О. Беременность высокого риска. М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”», 2015. С. 42, 53, 67.
23. Овчинников Р. И., Гамидов С. И., Попова А. Ю. и др. Привычное невынашивание беременности — что зависит от мужчины? // Акушерство и гинекология. 2016. № 12. С. 15–23.
24. Озолина Л. А. Коррекция изменений гемостаза при привычном невынашивании беременности на фоне хронической вирусной инфекции // Медицинский совет. 2017. № 13. С. 110–117.
25. Пестрикова Т. Ю. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) // Гинекология. 2018. Т. 20. № 6. С. 36–42.
26. Подзолкова Н. М., Скворцова М. Ю., Шевелева Т. В. Невынашивание беременности: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с.

- 27.Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности // Медицинский совет. 2020. № 3. С. 74–77.
- 28.Пустотина О. А., Остроменский В. В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 26–33.
- 29.Савельева Г. М., Аксененко В. А., Андреева М. Д. и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1) // Акушерство и гинекология. 2017. № 11. С. 44–55.
- 30.Савченко Т. Н., Алешкин В. А., Доброхотова Ю. Э. и др. Особенности иммунного статуса беременных с герпесвирусной инфекцией // Фарматека. 2017. № 12(345). С. 46–50.
- 31.Сарибегова В. А., Тетруашвили Н. К., Кречетова Л. В. и др. Течение и исходы беременности у женщин с идиопатическим привычным выкидышем при использовании иммуноцитотерапии // Акушерство и гинекология. 2017. № 8. С. 68–73.
- 32.Сафонова М. В., Лысенко О. Ф. Диагностика и анализ факторов, отражающих состояние психологической готовности беременных женщин к материнству // Вестник Красноярского ГПУ им. В. П. Астафьева. 2018. № 2(44). С. 126–136.
- 33.Сахно Л. В. и др. Фенотипические и функциональные особенности альтернативно активированных макрофагов: возможное использование в регенеративной медицине // Иммунология. 2015. Т. 36. № 4. С. 242–245.
- 34.Смирнова А. А., Зыряева Н. А., Жорданидзе Д. О. и др. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. Вып. 5. С. 75–82.



35. Тетруашвили Н. К. Привычный выкидыш // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4(18). С. 70–87.
36. Тетруашвили Н. К., Агаджанова А. А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 68–72.
37. Ткаченко О. Ю. и др. Сравнительный анализ иммунологических методов детекции антифосфолипидных антител // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 1. С. 40–44.
38. Ткаченко О. Ю., Лапин С. В., Мазинг А. В. и др. Новые методы выявления антифосфолипидных антител // Доктор.Ру. 2019. № 10(165). С. 57–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-57-62.
39. Ткаченко Т. Ю., Лапин С. В., Лазарева Н. М. Сравнительный анализ информативности тест-систем разных производителей для определения антифосфолипидных антител для диагностики антифосфолипидного синдрома // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 5. С. 145.
40. Унанян А. Л., Пивазян Л. Г., Закарян А. А. и др. Привычное невынашивание беременности в современном мире (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2021. Т. 8. № 1. С. 12–19.
41. Филькова А. А. и др. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 18. № 3. С. 120–129.
42. Чепанов С. В., Шляхтенко Т. Н., Зайнулина М. С. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. 2014. Т. 7. С. 29–32.
43. Чепанов С. В., Соколов Д. И., Шляхтенко Т. Н. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов

- для внутривенного введения при акушерской патологии // Акушерство и гинекология. 2016. Т. 5. С. 82–89.
44. Hooker A. B., de Leeuw R. A., Twisk J. W. R., et al. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial // Human Reproduction. 2021. Vol. 36(1). P. 70–81.
45. Sundermann A. C., Velez Edwards D. R., Slaughter J. C., et al. Week-by-week alcohol consumption in early pregnancy and spontaneous abortion risk: a prospective cohort study // American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2021. Vol. 224(1).
46. Devall A. J., Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2020. Vol. 69. P. 30–39.
47. Kolte A. M., Olsen L. R., Mikkelsen E. M., et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss // Human Reproduction. 2015. Vol. 30(4). P. 777–782. DOI: 10.1093/humrep/dev014.
48. Bender A. R., Christiansen O. B., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss // Human Reproduction. 2018. Issue 2. P. 7812–7816. hoy004.
49. Ageno W., Crowther M., Baglin T., et al. Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: a recommendation from the SSC of the ISTH // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013. Vol. 11(1). P. 177–179.
50. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management // Lupus. 2013. Vol. 22(1). P. 6–17.
51. Arachchillage D. R., et al. Anti-protein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic

- phenotype in antiphospholipid syndrome // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 12(11). P. 1801–1809.
52. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis // *Gynecological Endocrinology*. 2014. Vol. 30(1). P. 34–37.
53. Allanson B., Jennings B., Jacques A., et al. Infection and fetal loss in the mid-second trimester of pregnancy // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010. Vol. 50(3). P. 221–225.
54. Chighizola B., Andreoli L., Gerosa M., Tincani A., Ruffatti A., Meroni P. L. The treatment of anti-phospholipid syndrome: a comprehensive clinical approach // *Journal of Autoimmunity*. 2018. Vol. 90. P. 1–27.
55. Becarevic M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016. Vol. 42(4). P. 552–557.
56. Berger P. The molecular relationship between antigenic domains and epitopes on hCG // *Molecular Immunology*. 2016. Vol. 76. P. 134–145.
57. Bezati E., Wu X. X., Quinn A. S., Taatjes D. J., Rand J. H. A new trick for an ancient drug: quinine dissociates antiphospholipid immune complexes // *Lupus*. 2015. Vol. 24(1). P. 32–41.
58. Borba V. V. Prolactin and autoimmunity // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. Mode of access.
59. Breen K., et al. Endothelial and platelet microparticles in patients with antiphospholipid antibodies // *Thrombosis Research*. 2015. Vol. 135(2). P. 368–374.
60. Yeh C. C., Horng H. C., Wang P. H. Recurrent miscarriage: are NK cell subsets a good predictor? // *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019. Vol. 82(5). P. 443.
61. Contini C., Rotondo J. C., Magagnoli F., et al. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by

- spontaneous miscarriage // *The Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. 234(1). P. 100–107.
62. Garbers C., et al. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition // *Current Opinion in Immunology*. 2015. Vol. 34. P. 75–82.
63. Kim C. J., Romero R., Chaemsaithong P., et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015. Vol. 213. Suppl. 4. P. S29–S52.
64. Atabekoglu C. S., Fükür Y. E., Kalafat E., et al. The association between adenomyosis and recurrent miscarriage // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. Vol. 250. P. 107–111.
65. Speth C., et al. Complement and platelets: mutual interference in the immune network // *Molecular Immunology*. 2015. Vol. 67(1). P. 108–118.
66. Viall C. A., et al. Development of a simple, cost-effective, semi-correlative light and electron microscopy method to allow the immunoelectron localisation of non-uniformly distributed placental proteins // *Placenta*. 2014. Vol. 35(3). P. 224–226.
67. Chaturvedi S., Brodsky R. A., McCrae K. R. Complement in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 449.
68. Chen L., Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis // *Clinical Endocrinology*. 2011. Vol. 74(4). P. 513–519.
69. Cheng S. B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2015. Vol. 73(6). P. 487–500.
70. Ciampaglia W. Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015. Vol. 94. Suppl. 161. P. 17–27.

71. Rondas D., et al. Citrullinated glucose-regulated protein 78 is an autoantigen in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64(2). P. 573–586.
72. Andreoli L., et al. Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against  $\beta$ 2-glycoprotein I domain 1 and domain 4/5: ratio of anti-domain 1 to anti-domain 4/5 as a useful new biomarker // *Arthritis & Rheumatology*. 2015. Vol. 67(8). P. 2196–2204.
73. Andreoli L., et al. Clinical significance of IgA anti-cardiolipin and IgA anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies // *Current Rheumatology Reports*. 2013. Vol. 15(7). P. 8023. Mode of access.
74. Cohen H., Arachchilage D. R., Middeldorp S., Beyer-Westendorf J., Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14. P. 1673–1676.
75. Cohen H., Hunt B. J., Efthymiou M., et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3 non-inferiority trial // *Lancet Haematology*. 2016. Vol. 3. P. e426–e436.
76. Bouvier S., et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study // *Blood*. 2014. Vol. 123(3). P. 404–413.
77. De Ziegler D., Frydman R. F. Recurrent pregnancy losses: a lasting cause of infertility // *Fertility and Sterility*. 2021. Vol. 115(3). P. 531–532.
78. Zhou D., Huang C., Lin Z., et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways // *Cell Signaling*. 2014. Vol. 26(2). P. 192–197.
79. De Craemer A. S., Musial J., Devreese K. M. Role of anti-domain 1- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14(9). P. 1779–1787.

- 80.Deng Y., Tsao B. P. Advances in lupus genetics and epigenetics // Current Opinion in Rheumatology. 2014. Vol. 26(5). P. 482–492.
- 81.Detanico T., Guo W., Wysocki L. J. Predominant role for activation-induced cytidine deaminase in generating IgG anti-nucleosomal antibodies of murine SLE // Journal of Autoimmunity. 2015. Vol. 58. P. 67–77.
- 82.Dimitriadis E., Nie G., Hannan N. J., Paiva P., Salamonsen L. A. Local regulation of implantation at the human fetal–maternal interface // International Journal of Developmental Biology. 2010. Vol. 54. P. 313–322.
- 83.Strumpf E., Lang A., Austin N., et al. Prevalence and clinical, social, and health care predictors of miscarriage // BMC Pregnancy and Childbirth. 2021. Vol. 21(1). P. 185.
- 84.Esteve-Valverde E., et al. Obstetric antiphospholipid syndrome // Revista Clínica Española. 2016. Vol. 216(3). P. 135–145.
- 85.Evans J., Salamonsen L. A., Winship A., et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease // Nature Reviews Endocrinology. 2016. Vol. 12. P. 654–666.
- 86.Pereira de Sousa F. L., Chaiwangyen W., Morales-Prieto D. M., et al. Involvement of STAT1 in proliferation and invasiveness of trophoblastic cells // Reproductive Biology. 2017. Vol. 17(3). P. 218–224.
- 87.Wang F., Zhang S., Jeon R., et al. Interferon gamma induces reversible metabolic reprogramming of M1 macrophages to sustain cell viability and proinflammatory activity // Medicine. 2018. Vol. 30. P. 303–316.
- 88.Tsao F. Y., Wu M. Y., Chang Y. L., et al. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions // Journal of the Formosan Medical Association. 2018. Vol. 117. P. 204–211.

- 89.Di Prima F. A. F., Valenti O., Hyseni E., et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art // *Journal of Prenatal Medicine*. 2011. Vol. 5(2). P. 41–53.
- 90.Recalde G., et al. Contribution of sex steroids and prolactin to the modulation of T and B cells during autoimmunity // *Autoimmunity Reviews*. 2018. Vol. 17(5). P. 504–512.
- 91.Galamb A., Petho B., Fekete D., et al. A mehereg anatomiai rendellenessegei habitusalis vetelokben [Uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss] // *Orvosi Hetilap*. 2015. Vol. 156(27). P. 1081–1084.
- 92.Garrido-Gimenez C., et al. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management // *Postgraduate Medical Journal*. 2015. Vol. 91(1073). P. 151–162.
- 93.Flynn H., Yan J., Saravelos S. H., Li T. C. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014. Vol. 40(1). P. 109–116.
- 94.Wu H., Ning Y. Y., Yu Q., et al. Identification of key molecules in recurrent miscarriage based on bioinformatics analysis // *Comb Chem High Throughput Screen*. 2021. P. 2340.
- 95.Zhang H. X., Qin Y. Z., Liu W. H., Hao R. Hypothyroidism and first trimester spontaneous miscarriages // *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2014. Vol. 41(2). P. 182–185.
- 96.Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium // *Reproductive Medicine and Biology*. 2018. Vol. 17(3). P. 220–227.
- 97.Chen I., Lalani S., Xie R. H., et al. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes // *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 109(1). P. 142–147.

98. Vomstein K., Feil K., Strobel L., et al. Immunological risk factors in recurrent pregnancy loss: guidelines versus current state of the art // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10(4). P. 869.
99. Ding J., Yang C., Cheng Y., et al. Trophoblast-derived IL-6 serves as an important factor for normal pregnancy by activating Stat3-mediated M2 macrophage polarization // *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 90. P. 106788.
100. Ding J., Yang C., Zhang Y., et al. M2 macrophage-derived G-CSF promotes trophoblast EMT, invasion and migration via activating PI3K/Akt/Erk1/2 pathway to mediate normal pregnancy // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021. Vol. 25(4). P. 2136–2147.
101. Ding J., Yin T., Yan N., et al. FasI on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: a potential cause of recurrent miscarriage // *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 43(6). P. 2376–2386.
102. Berlac J. F., Hartwell D., Skovlund C. W., et al. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2017. Vol. 96(6). P. 751–760.
103. Qian J., Zhang N., Lin J., et al. Distinct pattern of Th17–Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion // *Bioscience Trends*. 2018. Vol. 12(2). P. 157–167.
104. Xie J., Jiang L., Sadhukhan A., et al. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: a meta-analysis // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020. Vol. 83(6). e13238.
105. Wheeler K. C., Jena M. K., Pradhan B. S., et al. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the deciduas // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13(1). e0191040.
106. Oku K., et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome // *Autoimmunity Reviews*. 2016. Vol. 15(10). P. 1001–1004.



107. Tanimura K., Saito S., Nakatsuka M., et al. Obstetric antiphospholipid syndrome is not associated with an increased risk of subclinical atherosclerosis // (First published 24 June 2020). P. 1437–1445.
108. Khalid A. S., et al. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic // Irish Medical Journal. 2013. Vol. 106(4). P. 107–110.
109. Khizroeva J., Bitsadze V., Tincani A., Makatsariya A., Arslanbekova M., Babaeva N., et al. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2013. Vol. 106(4). P. 107–110.
110. Roberts S. C., Kaskutas L. A., et al. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage // Substance Use & Misuse. 2014. Vol. 49(11). P. 606.
111. Roberts S. C., Avalos L. A., Kaskutas L. A., et al. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage // Substance Use & Misuse. 2014. Vol. 49(11). P. 1437–1445.
112. Xu L., Li Y., Sang Y., et al. Crosstalk between trophoblasts and decidual immune cells: the cornerstone of maternal-fetal immunotolerance // Frontiers in Immunology. 2021. Vol. 12. P. 642–692.
113. Legault K. J., Ugarte A., Crowther M. A., Ruiz-Irastorza G. Prevention of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome: different from the general population? // Current Rheumatology Reports. 2016. Vol. 18(5). P. 26.
114. Brown M. B., von Chamier M., Allam A. B., Reyes L. M1/M2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy // Frontiers in Immunology. 2014. Vol. 5. P. 606.

115. Tur-Torres M. H., Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017. Vol. 42. P. 11–25.
116. Jena M. K., Nayak N., Chen K., Nayak N. R. Role of macrophages in pregnancy and related complications // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2019. Vol. 67(5). P. 295–309.
117. Lemmers M., Verschoor M. A., Hooker A. B., et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31(1). P. 34–45.
118. Van Mourik M. S., Macklon N. S., Heijnen C. J. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment // *Journal of Leukocyte Biology*. 2009. Vol. 85(1). P. 4–19.
119. Machado A., et al. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and BV-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation // *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. Vol. 14(6). P. 12004–12012.
120. Makatsariya A., Bitsadze V., Khizroeva J., et al. Neonatal thrombosis // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020. (Mar 23). P. 1–9.
121. van Hoorn M. E., Hague W. M., van Pampus M. G., Bezemer D., de Vries J. I. P. (FRUIT investigators). Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016. Vol. 197. P. 168–173.
122. Merashli M., Noureldine M. H., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update // *European Journal of Clinical Investigation*. 2015. Vol. 45(6). P. 653–662.

123. Myers B., Neal R., Myers O., Ruparelia M. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant: a warning // *Obstetric Medicine*. 2016. Vol. 9. P. 40–42.
124. Ali N., Elbarazi I., Ghazal-Aswad S., et al. Impact of recurrent miscarriage on maternal outcomes in subsequent pregnancy: The Mutaba'ah Study // *International Journal of Women's Health*. 2020. Vol. 12. P. 1171–1179.
125. Gomez-Lopez N., Romero R., Garcia-Flores V., et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: a mechanism for microbial killing in the amniotic cavity // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017. Vol. 78(4).
126. Mevorach-Zussman N., Bolotin A., Shalev H., et al. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study // *Journal of Medical Perinatology*. 2012. Vol. 40(5). P. 495–501.
127. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment // *Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 17(3). P. 257–267.
128. Nelson-Piercy C., Maccallum P., Mackillop L. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: Green-top guideline № 37a (RCOG) // 2015 (April).
129. Ning F. The role of decidual macrophages during normal and pathological pregnancy // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016. Vol. 75(3). P. 298–309.
130. Balogun O. O., da Silva Lopes K., Ota E., et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. № 5. CD004073.
131. Ofer-Shiber S., Molad Y. Frequency of vascular and pregnancy morbidity in patients with low vs moderate-to-high titers of

- antiphospholipid antibodies // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015. Vol. 26. P. 261–266.
132. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H., Nishigaki A., Yasuda K., Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014. Vol. 40. P. 1180–1187.
133. Chen P. C., Tseng T. C., Hsieh J. Y., Lin H. W. Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease // *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 2074–2076.
134. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis // *Fertility and Sterility*. 2021. Vol. 115(3). P. 546–560.
135. Uciechowski P., Dempke (Interleukin-6: a master player in the cytokine network) // *Oncology*. 2020. Vol. 98(3). P. 131–137.
136. Zigon P., et al. Detection of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies and their potential diagnostic value // *Clinical and Developmental Immunology*. 2013. Vol. 2013. P. 4042.
137. Plaisier M. Decidualisation and angiogenesis // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011. Vol. 25. P. 259–271.
138. Plantone D., Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review // *Clinical Drug Investigation*. 2018. Vol. 38. P. 653–671.
139. Tasadduq R., Ajmal L., Batool F., et al. Interplay of immune components and their association with recurrent pregnancy loss // *Human Immunology*. 2021. Vol. 82(3). P. 162–169.
140. Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C., et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 613–622.

141. Ali S., Majid S., Ali M. N., et al. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss // *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 90. P. 107118.
142. Amrane S., McConnell R. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss // *Seminars in Perinatology*. 2019. Vol. 43(2). P. 80–83.
143. El-Shazly S., Makhseed M., Azizieh F., Raghupathy R. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004. Vol. 52(1). P. 45–52.
144. Lee S. K., Kim C. J., Kim D. J., Kang J. H. Immune cells in the female reproductive tract // *Immune Network*. 2015. Vol. 15(1). P. 16–26.
145. Lalani S., Choudhry A. J., Firth B., et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction*. 2018. Vol. 33(10). P. 1854–1865.
146. Lob S., Amann N., Kuhn C., et al. Interleukin-1 $\beta$  is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas // *Journal of Reproductive Immunology*. 2021. Vol. 144. P. 103283.
147. Blois S. M., Klapp B. F., Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells // *Journal of Reproductive Immunology*. 2011. Vol. 88(2). P. 86–92.
148. Schreiber K., Hunt B. J. Pregnancy and antiphospholipid syndrome // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016. Vol. 42(7). P. 780–788.
149. Schreiber K., Breen K., Cohen H., et al. Hydroxychloroquine to improve pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017. Vol. 43. P. 562–571.

150. Schreiber K., Breen K., Cohen H., et al. Hydroxychloroquine to improve pregnancy outcome... protocol of a multinational randomized controlled trial // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017. Vol. 43(6). P. 562–571.
151. Schreiber K., Radin M., Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 6. P. 397–403.
152. Schreiber K., Sciascia S., de Groot P. G., et al. Antiphospholipid syndrome // *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. Vol. 4. 17103. Erratum: 2018. Vol. 4. 18005. PMID: 29321641.
153. Schreiber K., Sciascia S., de Groot P. G., et al. Antiphospholipid syndrome // *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. Vol. 4. P. 17103–17103.
154. Sciascia S., Hunt B. J., Talavera-Garcia E., Lliso G., Khamashta M. A., Cuadrado M. J. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016. Vol. 214(2). P. 273.e1–273.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.09.078.
155. Kitaori T., et al. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 2015. Vol. 24(14). P. 1505–1519.
156. Tektonidou M. G., Andreoli L., Limper M., Amoura Z., Cervera R., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. Vol. 78(10). P. 1296–1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213.
157. Turocy J. M., Rackow B. W. Uterine factor in recurrent pregnancy loss // *Seminars in Perinatology*. 2019. Vol. 43(2). P. 74–79.
158. Maggiore U. L. R., Ferrero S., Mangili G., et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis,

- complications and outcomes // Human Reproduction Update. 2016. Vol. 22(1). P. 100–103.
159. Viall C. A., et al. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature // Autoimmunity Reviews. 2015. Vol. 14(5). P. 446–471.
  160. Vreede A. P., Bockenstedt P. L., Knight J. S. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists // Current Opinion in Rheumatology. 2017. Vol. 29(5). P. 458–466.
  161. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells // Frontiers in Immunology. 2020. Vol. 11. P. 2025.
  162. Wang W. J., Hao C. F., Lin Q. D. Dysregulation of macrophage activation by decidual regulatory T cells in unexplained recurrent miscarriage patients // Journal of Reproductive Immunology. 2011. Vol. 92(1–2). P. 97–102.
  163. Watad A., et al. Autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): an update // Lupus. 2017. Vol. 26(7). P. 675–681.
  164. Yao Y., Xu X. H., Jin L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy // Frontiers in Immunology. 2019. Vol. 10. P. 792–794.
  165. Sammaritano L. R. Antiphospholipid syndrome // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2020. Vol. 34(1). P. 101463.
  166. Roberts C. J., Lowe C. R. Where have all the conceptions gone? // Problems of Birth Defects. 2012. P. 148–150.
  167. Guerriero S., Condous G., van den Bosch T., Valentin L., Leone F. P. G., et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and

- measurements: a consensus opinion from the IDEA group // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 (28 June). doi:10.1002/uog.15955.
168. Song W.-L., Zhao Y.-H., Shi S.-J., Liu X.-Y., Zheng G.-Y., Morosky C., Jiao Y., Wang X.-J. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia // *Medicine*. 2019. doi:10.1097/MD.00000000000015193.