

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Терминология

● **Неразвивающаяся беременность** (синоним — замершая беременность) — гибель эмбриона или плода на сроке до 22 нед гестации при отсутствии экспульсии продуктов зачатия из полости матки¹.

Комментарий. Замершую беременность можно рассматривать как один из вариантов выкидыша, однако в отличие от самопроизвольного прерывания гестации при этом не наблюдают спонтанное опорожнение полости матки. В 2020 году рабочая группа Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European society of human reproduction and embryology, ESHRE) подчеркнула, что говорить в целом о выкидыше целесообразно только при локализации зародыша в матке².

● На основании результатов УЗИ выделяют два типа неразвивающейся беременности: анэмбрионию и раннюю гибель эмбриона (плода).

● **Анэмбриония** (в англоязычной медицинской литературе — blighted ovum, «испорченная яйцеклетка») — состояние, при котором после зачатия эмбрион изначально не развивается или останавливается в развитии с последующей полной реабсорбцией. В этом случае при УЗИ наблюдают феномен «пустого» плодного яйца.

Комментарий. Феномен «пустого» плодного яйца можно встретить также при малом сроке развивающейся беременности, поэтому в сомнительных случаях сонографические исследования необходимо повторить.

В 2015 году рабочая группа ESHRE предложила также использовать термин «выкидыш с желточным мешком» (yolk sac miscarriage) для ситуаций, когда при УЗИ не наблюдают эмбрион, но отмечают наличие желточного мешка³. Этот диагноз пока не нашёл широкого признания в российской и мировой клинической практике.

● **Раннюю гибель эмбриона** (плода) диагностируют при УЗИ, если у эмбриона в полости матки отсутствует сердцебиение.

Комментарий. Французские клинические рекомендации определяют раннюю гибель эмбриона (плода) как прекращение роста плодного яйца/эмбриона и и/или прекращение сердечной деятельности плода на сроке до 14 нед гестации⁴.

Ряд экспертов называют раннюю гибель эмбриона **несостоявшимся выкидышем** (missed abortion), подразумевая, что это состояние — лишь этап невынашивания беременности.

● В Международной классификации болезней 10-го пересмотра для неразвивающейся беременности предусмотрены перечисленные ниже коды.

● O02.0 Погибшее плодное яйцо и непузырный занос.

● O02.1 Несостоявшийся выкидыш. Ранняя гибель плода с задержкой в матке.

Комментарий. По мнению некоторых специалистов, термин «несостоявшийся выкидыш» (missed abortion) использовать нежелательно⁵.

1.2. Эпидемиология

● Распространённость замершей беременности составляет около 2% при одноплодных гестациях; при наличии близнецов — вдвое выше⁶.

Комментарий. По данным крупного британского исследования, показатель достигает 2,8% при УЗ-скрининге на сроке 10–13 нед (из них 62,5% — ранняя гибель, 37,5% — анэмбрионии)⁷, а после инвазивного тестирования — 1,18–2,01% в зависимости от использованного метода⁸.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

● Выявление и коррекция причин неразвивающейся беременности могут предупредить привычное невынашивание.

Комментарий. Неразвивающаяся беременность, как и репродуктивные потери в целом, — многофакторное и полиэтиологичное состояние, точные механизмы которого не всегда удаётся установить. Это затрудняет предупреждение неблагоприятных исходов в дальнейшем.

● Этиологические факторы неразвивающейся беременности сходны с таковыми для выкидышей на ранних сроках беременности в целом. В качестве **основных причин** выделяют⁹:

- генетические;
- анатомические;

- инфекционные;
- эндокринные;
- токсические;
- иммунные.

2.1 Факторы риска

- **Поздний репродуктивный возраст матери** — наиболее значимый фактор риска ранних репродуктивных потерь, что обусловлено увеличением вероятности хромосомных аномалий.

Комментарий. По данным норвежского проспективного когортного исследования национального регистра беременных (более 421 тыс. участниц) риск репродуктивных потерь был самым низким (10%) в возрастной группе 25–29 лет, достигнув 53% у беременных в возрасте 45 лет и старше¹⁰. Предполагают, что возраст отца и его соматический статус также могут оказывать влияние на развитие замершей беременности¹¹.

- **Репродуктивные потери в анамнезе** независимо от возраста матери также значимо увеличивают риск неразвивающейся беременности¹⁰.

Комментарий. Скорее всего ассоциация осложнённого акушерско-гинекологического анамнеза и неразвивающейся беременности обусловлена сохранением причин, послуживших причинами репродуктивных потерь в прошлом, которые не были выявлены и устранены.

- С репродуктивными потерями ассоциированы употребление беременной **алкоголя, кофеина** (4–5 чашек кофе), **курение** (более 10 сигарет в день), а также использование **кокаина**.

Комментарий. К факторам риска неразвивающейся беременности относят также высокий уровень загрязнения воздуха, влияние стресса и др.^{12,13} Замершая беременность может быть сопряжена с **пассивным курением**, воздействием **тяжёлых металлов** и **фталатов**^{14,15}, однако для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования.

- **Токсины** и профессиональные **вредности** — ионизирующее излучение, пестициды, вдыхание анестезиологических газов — повышают риск выкидыша на ранних сроках беременности.

- **Хронические заболевания матери**, в том числе антифосфолипидный синдром (АФС), синдром поликистоза яичников, заболевания щитовидной железы, некомпенсированный сахарный диабет, ассоциированы с повышенным риском репродуктивных потерь.

- **Инфекции**, передаваемые половым путём, и некоторые иные инфекционные заболевания матери повышают риск выкидышей на ранних сроках беременности.

- С нарушением течения ранней беременности ассоциирован приём таких **лекарственных препаратов**, как цитостатики, противогрибковые средства, нестероидные противовоспалительные средства, ретиноиды, антидепрессанты.

- **Ожирение** и **дефицит микронутриентов** в целом влияют не только на здоровье женщины, но и на исходы беременности¹⁶.

Комментарий. Содержание **витамина D** в сыворотке значительно снижено, а **соотношение кальций/холекальциферол** — повышено у пациенток с неразвивающейся беременностью по сравнению с женщинами без осложнённого течения гестации. Предполагают, что оценка этих параметров может стать маркёром беременности повышенного риска.

По данным отечественного исследования (2019) **гипомагниемия** ассоциирована с наличием в анамнезе спорадических эпизодов неразвивающейся беременности, тогда как нутриентный статус при привычном невынашивании был сопоставим с таковым контрольной группы¹⁷.

- С невынашиванием беременности ассоциированы такие **аномалии развития** и **органические заболевания** половых органов, как врождённые **пороки развития** матки, **миома** матки, внутриматочные **синехии**, а также наличие в анамнезе операций на шейке матки.

- Неполноценная секреторная трансформация эндометрия в условиях **недостаточности лютеиновой фазы**, сдвиг имплантационного окна или неадекватная реакция на **прогестерон** со стороны органов-мишеней — распространённые причины потерь беременности в I триместре.

2.2. Причины неразвивающейся беременности

2.2.1. Генетические аномалии

- Большинство специалистов считают ведущей причиной неразвивающейся беременности **генетический фактор**. Как правило, при развитии эмбриона мутации возникают **de novo** — именно поэтому генетическое консультирование на этапе прегравидарной подготовки не всегда позволяет предупредить неблагоприятный исход.

Комментарий. Российское клиническое исследование, посвящённое морфофункциональной диагностике причин неразвивающейся беременности в I триместре, показало, что наличие **полиморфных ворсин**

хориона с гидropическими изменениями гиповаскуляризированной гипоплазированной стромы, истончением хориального синцития — **косвенное отражение хромосомных нарушений** в трофобласте¹⁸.

- Выделяют следующие причины хромосомных аномалий¹⁹.
- Сбой мейотического деления: нерасхождение гомологичных хромосом, что приводит к появлению моносомии или трисомии. Нерасхождение хромосом в яйцеклетках и сперматозоидах может произойти в любом периоде мейотического деления.
- Аномальный процесс кроссинговера при мейотическом делении гамет (например, обмен участками негомологичных хромосом).
- Проблемы, возникающие при оплодотворении: оплодотворение ооцита двумя сперматозоидами (диспермия), в результате чего возникает триплоидный эмбрион.
- Нарушения первых митотических делений: полная тетраплоидия, возникающая при первом делении митоза, приводит к удвоению хромосом и отсутствию разделения цитоплазмы.
- Возникновение мозаицизма на этапе митотического деления эмбриона при аномальном расхождении хромосом в клетках эмбриона, начиная со второго клеточного деления после образования зиготы.

Комментарий. В поиске специфичных для неразвивающейся беременности генетических нарушений интерес представляет иранская работа (2014), в которой у состоявших в **родственном браке** супругов после 4 эпизодов неразвивающейся беременности на сроках 8–10 нед гестации было произведено **хромосомное исследование**. С помощью техники G-бэндинга с высоким разрешением выявили **гетероморфизм хромосомы 9 в одном и том же локусе у обоих партнёров** (46,XX — 9p11-q13 и 46,XY — 9p11-q13)²⁰.

- Хромосомные аномалии и фрагментация ДНК **сперматозоидов** могут препятствовать как зачатию, так и нормальному течению беременности^{21,22}.

2.2.2. Молекулярные процессы

- **Иммунная система** обеспечивает нормальное течение процессов оплодотворения, имплантации и плацентации. Нарушение иммунной толерантности организма матери к семиаллогенному плоду приводит к неблагоприятным исходам беременности.

Комментарий. Предполагают, что при нормальном кариотипе плода человеческие лейкоцитарные антигены E (human leukocyte antigens E, **HLA-E**) и **НК-лимфоциты** — основные звенья патогенеза анэмбрионии, часто обуславливающие ранние репродуктивные потери²³. По данным индонезийских исследователей, экспрессия HLA-E во вневорсинчатом трофобласте была ниже, а содержание НК-лимфоцитов в трофобласте и децидуальной ткани — выше у пациенток с неразвивающейся беременностью по сравнению с контрольной группой женщин с доношенной беременностью²⁴.

- До 10% неразвивающейся беременности связаны с системными **аутоиммунными состояниями**, приводящими к развитию АФС.

Комментарий. Патофизиологические процессы при спонтанном прерывании беременности у пациенток с АФС скорее всего связаны с воспалением хориона/плаценты и нарушением нормальной функции трофобласта, а не с протромботическими явлениями²⁵.

- Точный механизм неразвивающейся беременности при дефектах на молекулярном уровне к настоящему времени не описан. Установлено, что нарушения таких биологических процессов, как **ангиогенез, апоптоз и воспаление**, дисбаланс их регуляторных путей, а также возникновение **гипоксии** играют важную роль в патогенезе неразвивающейся беременности.

Комментарий. При оценке **экспрессии рецепторов эстрогена** в железах эндометрия выявлено её достоверное повышение на сроках 5–6 и 7–8 нед у пациенток с неразвивающейся беременностью при сопоставлении с группами сравнения на аналогичных сроках гестации ($p < 0,01$). В то же время экспрессия рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в ворсинах хориона в группах с нормально протекающей беременностью была достоверно выше ($p < 0,01$), что связано с нормальным развитием и функционированием **сосудистого русла**. При сопоставлении данных основной группы с контрольной на 7–8 нед гестации выявляли достоверное снижение экспрессии СЭФР²⁶.

- Один из вероятных патогенетических механизмов сохранения погибшего эмбриона или пустого плодного яйца в полости матки — **ареактивность миометрия**, что может быть следствием структурно-функциональной неполноценности эндометрия (неадекватной трансформации, недостаточности рецепторного аппарата) в зоне имплантации и высокой пролиферативной способности ворсинчатого хориона, что приводит к его глубокой инвазии.

Комментарий. Развитию неразвивающейся беременности могут способствовать **неполноценность иммунных реакций отторжения** наполовину чужеродного плодного яйца и сократительная гипофункция миометрия (дефекты ферментативно-белкового метаболизма и отсутствие гормональной поддержки со стороны погибшего плодного яйца)²⁷.

2.2.3. Инфекционные заболевания

- В структуре причин репродуктивных потерь около 15% занимают **инфекционные процессы**²⁸.

Комментарий. При **парвовирусной инфекции В19** во время беременности примерно в 8% наблюдают неблагоприятный исход²⁹. У пациенток с сифилисом, не получающих терапию, этот показатель достигает 21%³⁰. Большую опасность представляют инфекции группы TORCH, особенно при одновременном инфицировании двумя или тремя патогенами этой группы³¹. Следует отметить, что убедительных данных о влиянии **вируса иммунодефицита человека** на развитие неразвивающейся беременности пока не получено³².

2.2.4. Врождённые и приобретённые заболевания органов женской репродуктивной системы

- **Анатомические изменения матки**, обусловленные миоматозными узлами, полипами, сращениями или врождёнными аномалиями, могут приводить к НРБ, однако их влияние во многом зависит от характера нарушения. Как правило, их выявляют уже после эпизода прерывания беременности.

Комментарий. В исследовании, включившем 104 женщин с привычным невынашиванием беременности, наиболее частыми причинами, которые, вероятно, способствовали репродуктивным потерям, были внутриматочные сращения (синдром Ашермана) — 15%, миоматозные узлы — 14%, перегородка матки — 3% и полипы эндометрия — 2%³³. При этом в метаанализе пяти исследований, включающих более 21 тыс. пациенток, не было выявлено связи между миомой матки и неразвивающейся беременностью³⁴.

2.2.5. Эндокринные нарушения

- **Сахарный диабет 1-го и 2-го типов** может приводить к неразвивающейся беременности.

Комментарий. Компенсированный сахарный диабет 2-го типа практически не влияет на прогноз беременности. Именно поэтому необходимо **корректировать углеводный обмен** на этапе прегравидарной подготовки, а также обеспечивать нормальную концентрацию глюкозы в плазме крови во время гестации.

- **Синдром поликистоза яичников** ассоциирован с неблагоприятными репродуктивными исходами, включая неразвивающуюся беременность.

Комментарий. У пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне синдрома поликистоза яичников, помимо метаболических нарушений, подтверждены изменения количественного и качественного состава **тучных клеток** в образцах децидуальной ткани³⁵.

- **Инсулинорезистентность** может способствовать неразвивающейся беременности из-за увеличения концентрации циркулирующего тестостерона и **гипергомоцистеинемии**.

Комментарий. **Гипергомоцистеинемия** ассоциирована с нарушением кровоснабжения эндометрия и целостности сосудов, что усиливает оксидативный стресс в эндотелии сосудов и, таким образом, обуславливает нарушение развития эмбриона³⁶.

- **Риск репродуктивных потерь** значительно возрастает у пациенток с **избыточной массой тела и ожирением**.

Комментарий. Несмотря на множество исследований, патогенез неразвивающейся беременности при эндокринно-обменных нарушениях до конца не установлен. Предполагают, что они могут отрицательно влиять на качество ооцитов и эмбриона и сопряжены с гормональными изменениями, препятствующими нормальному течению гестационного периода. Причиной репродуктивных потерь также может служить нарушение рецептивности эндометрия, повышенная экспрессия цитокинов и недостаточное кровоснабжение эндометрия и плаценты³⁷, а также дефицит витамина D из-за депонирования его в жировой ткани.

- **Заболевания щитовидной железы** нередко диагностируют у пациенток с невынашиванием беременности.

Комментарий. Планирование беременности требует обязательной **компенсации гипотиреоза**. Готовиться к гестации у пациенток с **гипертиреозом** целесообразно только после **радикального лечения**: тиреоидэктомии или терапии радиоактивным йодом. Некоторые исследователи считают, что определение **антител к тиреопероксидазе** может служить самостоятельным маркёром беременности повышенного риска, однако этот вопрос дискуссионен^{36,38}.

- **Гиперпролактинемия** ассоциирована с невынашиванием беременности, включая неразвивающуюся беременность.

Комментарий. До наступления беременности концентрацию пролактина необходимо нормализовать (и добиться сокращения макропролактиномы в размерах при её наличии).

3. ДИАГНОСТИКА

3.1. Физикальное обследование

- Физикальное обследование во время беременности должно соответствовать клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».

Комментарий. Клинические проявления неразвивающейся беременности могут отсутствовать, особенно на ранних сроках гестации. При задержке мёртвого плода свыше 3–4 нед в матке у некоторых пациенток отмечают повышение температуры тела, ухудшение общего самочувствия, боли внизу живота, мажущие выделения из половых путей. Однако даже эти признаки нельзя назвать строго специфичными для неразвивающейся беременности, поэтому основная диагностическая роль принадлежит УЗИ.

- Всем пациенткам после 20-й нед гестации необходимо измерять окружность живота, высоту стояния дна матки с построением гравидограммы. Если показатели «отстают» от срока гестации, то следует назначить дополнительное УЗИ для оценки параметров и состояния плода, маточно-плацентарного кровотока, а также определения количества околоплодных вод.

Комментарий. Для измерения окружности живота надлежит использовать немаркированную ленту, чтобы избежать предвзятых результатов. Несоответствие высота дна матки гестационному сроку может быть при задержке роста плода.

3.2. Инструментальные методы

- УЗИ — наиболее информативный метод диагностики неразвивающейся беременности.

Комментарий. При выполнении сонографического исследования необходимо дифференцировать замершую гестацию от прогрессирующей и исключить внематочную беременность. На ранних сроках предпочтение отдают трансвагинальному УЗИ, при его невозможности сонографию выполняют трансабдоминально.

- Определены следующие УЗ-диагностические критерии неразвивающейся беременности^{39,40}.
- Копчико-теменной размер (КТР) плода 7 мм и более, сердцебиения нет.
- Средний диаметр плодного яйца 25 мм и более, эмбриона нет.

Комментарий. Измерять диаметр плодного яйца необходимо в трёх проекциях, а затем рассчитать его среднее значение. При верификации хотя бы одного из указанных выше критериев диагноз неразвивающейся беременности правомочен, однако наличие этих маркёров должен подтвердить второй специалист функциональной диагностики^{1,40}. Рабочая группа Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рассматривают также возможность повторного обследования пациентки через 7–14 дней (в зависимости от используемого УЗ-доступа) для установления окончательного заключения⁴⁰.

- При повторных УЗИ неразвивающуюся беременность диагностируют, если^{39–41}:
- эмбриона с сердцебиением нет через 2 нед и более после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо без желточного мешка;
- эмбриона с сердцебиением нет через 11 сут и более после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо с желточным мешком.
- Выделяют также прогностические УЗ-критерии неразвивающейся беременности^{39,41}.
- КТР плода менее 7 мм, сердцебиения нет.
- Средний диаметр плодного яйца 16–24 мм, эмбриона нет.
- Отсутствие эмбриона с сердцебиением через 7–10 дней после того, как на УЗИ наблюдали плодное яйцо с желточным мешком.
- Отсутствие эмбриона через 6 и более нед от начала последней менструации.
- Пустой амнион (наблюдают амнион рядом с желточным мешком и отсутствие эмбриона).
- Увеличенный желточный мешок (более 7 мм).
- Маленький плодный мешок относительно размеров эмбриона (разница между средним диаметром плодного мешка и КТР плода менее 5 мм).

Комментарий. Эти признаки позволяют лишь заподозрить неразвивающуюся беременность, для её подтверждения или исключения необходимы динамические УЗИ. Некоторые исследователи указывают, что использовать в качестве прогностического критерия расчёт разницы между диаметром плодного яйца и КТР нецелесообразно⁴², а дополнительную ценность имеет феномен «желточного стебелька» (yolk stalk sign)^{43,44}.

Желточный стебелёк — трубчатая структура, соединяющая желточный мешок и тело эмбриона. На ранних сроках гестации они расположены близко друг к другу, поэтому желточный стебелёк в норме визуализировать не удаётся. Если эмбрион без сердцебиения начинается отделяться от желточного мешка, не достигнув значений КТР 5 мм и более, то в этой ситуации говорят о феномене «желточного стебелька». Результаты исследований подтверждают корреляцию этого признака с замершей беременностью при динамическом наблюдении пациенток^{43,44}.

- При замершей в I триместре беременности возможно выполнение эмбриофетоскопии — метода, обеспечивающего визуализацию и доступ к эмбриону/плоду *in utero*.

Комментарий. Трансцервикальная эмбриофетоскопия обеспечивает морфологическую оценку эмбриона, получение материала для цитогенетического исследования и позволяет избежать контаминации исследуемого образца материнскими тканями⁴⁵. Исследование целесообразно выполнять при привычном невынашивании.

3.3. Лабораторные методы

- При беременности неуточнённой локализации рекомендовано динамическое исследование уровня β -ХГЧ в сочетании с сонографией.

Комментарий. У 8-31% пациенток на ранних сроках гестации при первом визите невозможно точно определить место прикрепления плодного яйца при УЗИ. В этом случае динамическое исследование уровня β -ХГЧ допустимо применять в качестве дополнительного метода для дифференциальной диагностики нормально развивающейся маточной беременности, замершей беременности неясной локализации и прогрессирующей внематочной имплантации плодного яйца.

- Динамическое определение концентраций β -ХГЧ помогает свести к минимуму время, необходимое для оценки жизнеспособности гестации^{46,47}. При потенциально жизнеспособной маточной беременности (до 6-7 нед) среднее время удвоения уровня β -ХГЧ составляет 1,4-2,1 дней. У 85% пациенток каждые 48 ч показатель увеличивается на 66% и более, у 15% — на 53-66%⁴⁸.

Комментарий. Когда размер плодного яйца равен или превышает 3 мм и маточную беременность возможно визуализировать при трансвагинальном УЗИ, концентрация β -ХГЧ составляет 1500-2000 МЕ/л при (иногда 1000 МЕ/л), 6500 МЕ/л — при трансабдоминальном (его выполняют только при невозможности трансвагинального доступа). Из-за различных технических особенностей УЗ-аппаратов и операторозависимости некоторые исследователи считают целесообразным ориентироваться на уровень β -ХГЧ 3000 МЕ/л при выполнении трансвагинальной сонографии⁴⁹. Прогностически благоприятные значения β -ХГЧ при многоплодной беременности не установлены.

При концентрации гормона 2000 МЕ/л и более желточный мешок обычно доступен для УЗ-визуализации, однако отсутствие этой структуры не говорит о неразвивающейся беременности. Согласно французским клиническим рекомендациям, исключить прогрессирующую внутриматочную гестацию можно, если исходный уровень β -ХГЧ составил менее 2000 МЕ/л, а его прирост спустя 48 ч не превышает 15%⁵⁰.

- Определение концентрации прогестерона может помочь в прогнозировании прогрессирующей маточной гестации и неразвивающейся беременности⁵¹.

Комментарий. В рутинном уточнении уровня прогестерона у здоровых женщин в период гестации нет необходимости, однако в сомнительных случаях определение концентрации гормона может быть полезным дополнением к УЗИ⁵¹.

Уровень прогестерона в сыворотке крови менее 25 нмоль/л — предиктор нежизнеспособности беременности (менее 3,2 нг/мл или 10,18 нмоль/л позволяет исключить прогрессирующую внутриматочную гестацию⁵⁰), его значение в пределах 25-60 нмоль/л повышает вероятность успешной гестации, а концентрация выше 60 нмоль/л свидетельствует о нормальном её течении⁵².

- Концентрации связанного с беременностью плазменного протеина А (Pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) не используют в качестве маркера замершей беременности⁵³.

Комментарий. PAPP-A — высокомолекулярный цинксодержащий белок, вырабатываемый трофобластом. Его концентрацию определяют в материнском кровотоке в рамках скрининговых мероприятий, а значения используют для расчёта индивидуального риска хромосомных аномалий плода, задержке роста плода, преэклампсии и преждевременных родов (наряду с уровнем β -ХГЧ и результатами УЗИ)⁵⁴.

Согласно некоторым исследованиям, существует корреляция между концентрацией PAPP-A и риском гибели плода. Однако противоречивые сведения о чувствительности и специфичности не позволяют рекомендовать его в качестве маркера неразвивающейся беременности.

- Рутинное исследование метаболитов триптофана и сфинголипидов или определение уровня кисспептина у пациенток не рекомендовано⁵⁵⁻⁵⁷.

Комментарий. Опубликованы данные о возможной прогностической значимости концентраций триптофана, сфинголипидов и кисспептина в материнском кровотоке, однако вопрос о рутинном исследовании до конца не решён.

- При установлении диагноза полного выкидыша следует использовать все необходимые обследования, чтобы исключить недиагностированную внематочную беременность¹.

4. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

• При ведении пациенток с беременностью неопределённой жизнеспособности используют **выжидательную тактику**, при подтверждённой НРБ — **медикаментозную терапию** или **хирургическое лечение**.

Комментарий. При выборе тактики ведения необходимо уделить особое внимание **тщательному и осторожному** разъяснению клинической ситуации пациентке, обеспечивая лучшее понимание диагноза и стремясь **минимизировать** психологическую травму. При определении метода обязателен учёт предпочтений женщины.

4.1. Выжидательная тактика

• При сомнительных данных УЗИ и подозрении на неразвивающуюся беременность показано **динамическое наблюдение** за состоянием пациентки с использованием **УЗИ**. При **кровотечении из половых путей** обязательна **госпитализация** в гинекологический стационар⁵¹.

Комментарий. Надлежит проинформировать пациентку о высокой частоте **хромосомных нарушений** плода при спорадических ранних потерях беременности, разъяснить обоснованность выжидательной тактики и нецелесообразность избыточной лекарственной терапии при сомнительных данных УЗИ. Важно предупредить женщину, что самопроизвольный выкидыш может быть **неполным**, и вероятность хирургического опорожнения матки исключить нельзя.

Нет **никаких данных** в пользу того, что усиление гестагенной поддержки, добавление к терапии эстрогенов или иные вмешательства позволяют улучшить репродуктивные исходы при подозрении на неразвивающуюся беременность. Более того, согласно одной из гипотез высокий уровень прогестерона в децидуальной ткани — один из факторов, ответственных за задержку погибшего эмбриона в полости матки⁵⁸. Назначение гестагенов может быть полезно в I триместре женщинам с **привычным невынашиванием** в анамнезе — тогда показанием служит именно последнее.

• Выжидательная тактика при **подтверждённой** неразвивающейся беременности в Российской Федерации **законодательно не предусмотрена**.

Комментарий. Согласно утверждённому приказом Минздрава РФ №1130н порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (2020) при выявлении медицинских показаний для искусственного прерывания беременности на сроке до 22 нед гестации женщин направляют в гинекологический стационар⁵⁴.

• Зарубежные клиницисты нередко допускают использование **выжидательной тактики** и при **подтверждённой** неразвивающейся беременности, обычно ограничиваясь рамками **I триместра**^{59,60}.

Комментарий. Длительность паузы служит предметом научных дискуссий — в частности, предложено так называемое «правило 2 нед», согласно которому выжидательная тактика рекомендована в течение этого периода⁶¹. Тайваньские специалисты по итогам ретроспективного клинического исследования, включившего 121 пациентку с анэмбрионией, считают эффективным и безопасным ожидание в течение 3 нед⁶².

Тем не менее ведущие российские специалисты полагают, что с учётом риска осложнений, обусловленных длительным нахождением погибшего эмбриона (плода) в матке, необходимо **сразу после констатации** данного осложнения приступать к опорожнению полости матки. Некроз ворсин хориона при неразвивающейся беременности впоследствии приводит к хроническому эндометриту, требующему реабилитационной терапии, ограничения каскада воспалительных цитокинов, восстановления структуры и рецептивности эндометрия⁶³.

• Длительная задержка (более 4–6 нед) погибшего эмбриона (плода) в полости матки отрицательно влияет на репродуктивную функцию и состояние здоровья пациентки, в том числе угрожая её жизни за счёт возможных септических и гемостазиологических осложнений.

Комментарий. Несмотря на отсутствие убедительных данных о потенциальной опасности длительной выжидательной тактики, которые не позволяют сделать однозначные выводы, стоит своевременно эвакуировать продукты зачатия из полости матки. Кроме того, предложенные методы коррекции гемостазиологических нарушений (при их развитии) не обладают высокой эффективностью.

4.2. Медикаментозное опорожнение полости матки

• Медикаментозное опорожнение полости матки — более щадящий метод эвакуации продуктов зачатия, который не требует госпитализации и дополнительных экономических затрат.

Комментарий. В России медикаментозная индукция выкидыша до сих пор не нашла широкого распространения, что связано в первую очередь с расхождениями в регламентирующих документах. В действующих клинических рекомендациях выбор препаратов, доз и схем применения отличаются. Существуют также организационные препятствия: обоснование госпитализации или амбулаторной помощи, различные тарифы оплаты медицинских услуг. Кроме того, для части пациенток психологически тяжело ждать, когда подействует препарат, зная, что эмбрион (плод) погиб.

- Для медикаментозного прерывания беременности используют комбинацию антагониста прогестероновых рецепторов мифепристона с синтетическим аналогом простагландина E1 мизопростолом и изолированное назначение мизопростола.

Комментарий. Оптимальная схема применения препаратов не определена.

- В сроке беременности до 9 нед или 63 сут аменореи (от первого дня последней нормальной менструации) рекомендовано применение мифепристона с последующим назначением мизопростола.

Комментарий. Эта схема регламентирована российскими клиническими рекомендациями «Медикаментозное прерывание беременности» (2015)⁶⁴. Если состояние здоровья женщины позволяет использовать препараты для медикаментозного прерывания беременности с учётом их противопоказаний, то дополнительного оформления заключения врачебной комиссии на данном сроке не требуется.

- Для прерывания беременности пациентка в присутствии врача принимает мифепристон однократно внутрь в дозе 200 мг (1 таблетка) или 600 мг (3 таблетки). В течение 1–2 ч после приёма препарата врач осуществляет динамическое наблюдение за женщиной. Затем пациентку отпускают домой с предоставлением ей контактов, по которым она может (при необходимости) обратиться к медицинскому персоналу.

Комментарий. Мифепристон в дозе 200 мг обладает сопоставимой эффективностью с дозой 600 мг.

- Через 24–48 ч после приёма мифепристона при повторном посещении врача пациентка принимает **второй препарат** из комбинации лекарственных средств: мизопростол 400 мкг (2 таблетки) внутрь при отсутствии менструации **до 49 сут** или 800 мкг (4 таблетки) сублингвально, буккально или вагинально — **от 50 до 63 сут**. В течение 3–4 ч после приёма препарата врач осуществляет динамическое наблюдение за женщиной. После приёма мизопростола у большинства пациенток начинаются кровянистые выделения.

- Если в течение 3–4 ч наблюдения в клинике кровянистые выделения из половых путей не начались, назначают повторную дозу мизопростола 400 мкг перорально или сублингвально и оставляют пациентку под наблюдением ещё на 1–1,5 ч.

Комментарий. По итогам клинических исследований комбинация мифепристон + мизопростол продемонстрировала свою эффективность и безопасность при медикаментозном аборте, показанием для которого служит неразвивающейся беременностью^{65,66}. Голландское прямое сравнительное исследование Triple M (n=344) показало, что это сочетание препаратов превосходит монотерапию мизопростолом у пациенток с неразвивающейся беременностью в сроке 6–14 нед беременности⁶⁷.

- Для медикаментозного опорожнения полости матки в течение **I триместра** рекомендовано изолированное назначение мизопростола.

Комментарий. Монотерапия мизопростолом регламентирована российскими клиническими рекомендациями «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016). Начальная доза мизопростола — 800 мкг вагинально. При неэффективности возможно введение повторной дозы, но не ранее чем через 3 ч после первой дозы и не позднее 7 сут (оптимально — через 48 ч).

Более низкие дозы мизопростола, а также пероральное введение препарата менее эффективны. Рекомендации британского Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National institute for health and care excellence, NICE) также предлагают не использовать мифепристон при опорожнении матки по поводу неразвивающейся беременности⁴⁰. Согласно результатам опроса акушеров-гинекологов мира (2021), единого мнения по оптимальной продолжительности временного интервала между первой и второй дозами мизопростола при отсутствии эффекта от первой пока не выработано⁶⁸.

- В течение 2–6 ч после введения мизопростола обычно возникают сильные схватки и кровотечение.

Комментарий. Мизопростол может вызывать лихорадку, озноб, спастические боли в течение 24 ч после введения. Это не должно быть истолковано как признак инфекции. Предварительное введение нестероидных противовоспалительных препаратов предупреждать такие побочные эффекты. При необходимости могут быть использованы более сильные обезболивающие препараты. Если мизопростол оказался неэффективным, пациентке можно предложить либо выжидательную тактику, либо аспирационный cureтаж.

- При внутриутробной гибели плода на сроке от 12 до 28 нед гестации рекомендовано медикаментозное опорожнение полости матки с использованием комбинации мифепристон + мизопростол (предпочтительнее) или монотерапии мизопростолом.

Комментарий. Российские нормативные документы не регламентируют медикаментозное опорожнение полости матки на сроке **от 12 до 21 нед 6 дней**. Врач может учитывать рекомендации ВОЗ (2018)⁶⁹ и российские клинические рекомендации «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода» (2018), но этот нормативный документ **не регламентирует** ситуацию внутриутробной гибели плода⁷⁰.

- При использовании комбинированной схемы назначают мифепристон в дозе 200 мг перорально с последующим введением через 1–2 сут мизопростола в дозе 400 мкг сублингвально или вагинально каждые 4–6 ч. Минимальный рекомендованный интервал между препаратами составляет 24 ч.

Комментарий. Выбор оптимальных доз и пути введения мизопростола при опорожнении матки при неразвивающейся беременности во II триместре гестации, как и при медикаментозном прерывании беременности, служит предметом дискуссий^{71,72}.

- Монотерапия мизопростолом включает использование его в дозе 400 мкг сублингвально каждые 4–6 ч. В качестве альтернативы предложено интравагинальное введение препарата по той же схеме.

Комментарий. Эксперты ВОЗ теперь не ограничивают максимальное количество повторных доз мизопростола, необходимых для успеха процедуры (в рекомендациях 2012 года оно было равно пяти⁷³), но подчёркивают необходимость осторожности при ведении пациенток с рубцом на матке. Хотя разрыв матки служит редким осложнением медикаментозного лечения неразвивающейся беременности, лечебно-профилактические учреждения должны быть готовы к возможности этой экстренной ситуации, в особенности на более поздних сроках гестации^{74,75}.

Согласно рекомендациям FIGO (2017 год) медикаментозное опорожнение матки после гибели плода на сроке от 13 до 26 нед с использованием только мизопростола включает введение препарата в дозе 200 мкг вагинально (при наличии кровотечения или признаков инфекции допустимы сублингвальный или буккальный пути введения) каждые 4–6 ч⁷⁶.

- Интраамниальное введение гипертонического раствора NaCl или простагландинов, использование окситоцина и других аналогичных средств при опорожнении полости матки при неразвивающейся беременности во II триместре гестации **неприемлемы**.

4.3. Хирургическое опорожнение полости матки

- Хирургическое лечение неразвивающейся беременности позволяет быстро эвакуировать ткани, поражённые воспалительным процессом, при инфицированном выкидыше. Оно может быть предпочтительным при наличии у пациентки таких состояний, как тяжёлая анемия, продолжающееся кровотечение, расстройства гемодинамики и др.

Комментарий. Многие женщины предпочитают хирургическое вмешательство, потому что оно обеспечивает более быстрое завершение беременности.

- Хирургическое лечение не нужно в случае полного самопроизвольного выкидыша.
- Аспирационный кюретаж **имеет преимущества** перед инструментальным выскабливанием полости матки — он менее травматичен и может быть выполнен в амбулаторных условиях под местной парацервикальной анестезией (с использованием седации или без таковой).

Комментарий. Инструментальное опорожнение матки более травматично, требует анестезиологического пособия и экономически более затратно. Кокрейновский систематический обзор подтверждает преимущества вакуумной аспирации перед кюретажем⁷⁷.

- Выскабливание матки **вместе** с аспирационным кюретажем в I триместре беременности **не даёт** никаких дополнительных **преимуществ**.

Комментарий. Антибиотикопрофилактика до хирургической эвакуации продуктов зачатия из матки неэффективна. Данных, позволяющих рекомендовать этот подход после опорожнения полости матки, недостаточно.

- При гибели плода в сроках от 13 нед до 21 нед 6 сут и невозможности медикаментозного прерывания беременности рекомендована эвакуация содержимого полости матки с помощью абортных щипцов после предварительной дилатации шейки матки с использованием медикаментозных средств, механических или осмотических расширителей.

Комментарий. Гистеротомию выполняют при:

- предлежании плаценты;
- отслойке нормально расположенной плаценты;
- тяжёлой преэклампсии и отсутствие условий для влагалищного прерывания беременности;
- невозможности родоразрешения через естественные родовые пути из-за грубого порока развития мочеполовой системы у женщины;
- при противопоказаниях к использованию других методов прерывания беременности.

Необходимость сопутствующей стерилизации не служит показанием к гистеротомии.

5. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОПОРОЖНЕНИЯ ПОЛОСТИ МАТКИ. РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

5.1. Профилактика резус-изоиммунизации

- Несенсибилизированные женщины с резус-отрицательной кровью должны получать **антирезусный иммуноглобулин** в течение 72 ч после первого приёма мизопростола¹.

Комментарий. Клинические рекомендации «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода» (2020) предписывают профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках гестации **непосредственно** после прерывания беременности или при **установлении факта** гибели плода⁷⁸.

- Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител при прерывании беременности в I и II триместрах, антенатальной гибели плода рекомендовано введение **антирезусного иммуноглобулина** внутримышечно **согласно инструкции** к препарату.

Комментарий. После антенатального профилактического введения антирезусного иммуноглобулина в течение 12 нед возможно выявление следовых уровней титра антирезусных антител.

5.2. Подтверждение эффективности опорожнения матки

- **Ультразвуковое исследование** для оценки эффективности медикаментозного опорожнения матки при неразвивающейся беременности в I триместре гестации может быть выполнено в течение 7–14 сут.

Комментарий. Более раннее обследование приводит к необоснованному увеличению частоты выскабливаний стенок полости матки. Необходимо учитывать указания пациентки на наличие или отсутствие экспульсии элементов плодного яйца.

- После **аспирационного кюретажа** обязателен **ультразвуковой контроль** для исключения задержки в полости матки элементов плодного яйца.
- Дополнительно успех опорожнения матки подтверждает падение уровня β -ХГЧ.

5.3. Морфологическое исследование

- **Гистологическое исследование** abortивного материала **обязательно**.

Комментарий. Выполнение гистологического исследования регламентировано клиническими рекомендациями «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (2016)¹ и приказом Минздрава России от 24 марта 2016 года №179н «О Правилах проведения патологоанатомических исследований»⁷⁹.

- **Основные задачи** гистологического исследования представлены ниже.

- Установление факта маточной беременности.
- Поиск признаков гестационной трофобластической болезни.
- Исключение онкологической трансформации эндометрия.
- Установление причин прерывания беременности.

Комментарий. Именно в такой последовательности **независимо от срока гестации** надлежит осуществлять морфологическое исследование.

- Для **установления причин** неразвивающейся беременности гистологическое исследование abortивного материала должно содержать квалифицированное описание таких параметров, как:

- гравидарные изменения эндометрия (компактного и спонгиозного слоёв);
- степень формирования клубков спиральных артерий и фибриноидных изменений стенок сосудов;
- оценка степени трофобластической инвазии;
- состояние ворсинчатого хориона;
- инволюционно-дистрофические изменения;
- патологические процессы.

Комментарий. По итогам описательной части должно быть сформировано **заключение о причинах нарушения беременности** и даны **рекомендации**, которые в комплексе с клиническими данными определяют дальнейшую тактику ведения пациентки.

- Для уточнения диагноза возможно **иммуногистохимическое исследование** abortивного материала.

5.4. Генетическое исследование

- **Кариотипирование абортуса** рекомендовано при привычном невынашивании беременности.

Комментарий. Результаты кариотипирования абортуса не определяют прогноз в отношении последующей беременности, но выяснение причины выкидыша — важный аргумент в пользу установления хромосомного

набора. Отказ от него ведёт к неполноценной диагностике и чреват ошибками в выборе тактики лечения. Знание этиологии репродуктивной потери имеет не только медицинское значение: устранение неизвестности крайне важно и для морально-психического состояния пары с привычным невынашиванием беременности⁸⁰.

- **Кариотипирование пар** с привычной потерей беременности следует рекомендовать лишь после **индивидуальной оценки рисков**⁸¹.

Комментарий. При спорадической неразвивающейся беременности нет оснований для кариотипирования будущих родителей. При выявлении структурных аномалий хромосом показано **медико-генетическое консультирование** пары. Вероятность выявления сбалансированной транслокации в паре низка (2%), а частота рождения живого ребёнка с генетическими аномалиями при этом состоянии ещё ниже, поэтому кариотипирование всех пар с привычной потерей беременности нецелесообразно.

- При выявлении генетических аномалий у будущих родителей или эмбриона рекомендована **консультация генетика** для оценки шансов рождения здорового потомства.

Комментарий. Если вероятность рождения ребёнка с той или иной генетической аномалией велика, можно предложить экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием или донорство ооцитов и спермы.

6. РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

- Только комплексный подход позволяет сохранить репродуктивное здоровье женщины и избежать в последующем неблагоприятных исходов беременности. Парам после неразвивающейся беременности показана **прегравидарная подготовка** согласно профильному клиническому протоколу MAPC (2020)⁸⁵.

Комментарий. Осложнённое течение **послеабортного периода** у женщин с неразвивающейся беременностью часто связано с неполноценной регенерацией эндометрия после инфицирования матки — как правило, условно-патогенными микроорганизмами или вирусами.

- Ограничений на использование **контрацепции** после неразвивающейся беременности нет.

- После неразвивающейся беременности **нецелесообразно** откладывать зачатие на 6 мес и более.

Комментарий. Ранее эксперты ВОЗ рекомендовали воздерживаться от беременности после выкидыша или искусственного аборта в течение 6 мес⁸². Недавний систематический обзор (2017) показал, что меньший промежуток времени до зачатия не повышает риска повторного выкидыша и преждевременных родов, неразвивающейся беременности, низкой массы тела при рождении и преэклампсии⁸³.

По некоторым данным, зачатие в первые 3 мес после потери гестации на ранних сроках может быть ассоциировано со снижением вероятности повторного выкидыша⁸⁴ и повышением частоты рождения живых детей по сравнению с более поздним наступлением беременности⁸⁵. В то же время следует информировать пациентку, что при интергенетическом интервале менее 7 мес вероятность тревожных и депрессивных состояний возрастает⁸⁶.

- Целесообразность **психологической помощи** после неразвивающейся беременности определяют в индивидуальном порядке⁸⁷.

6.1. Хронический эндометрит

- Следует считать, что у пациенток, перенёвших неразвивающуюся беременность, в **100%** развивается хронический эндометрит, вне зависимости от причин остановки гестации.

Комментарий. Впервые **ключевой постулат**, касающийся практических основ ведения пациенток с неразвивающейся беременностью, был сформулирован в 2006 году на XVIII Конгрессе FIGO, Международной федерации акушеров-гинекологов (Куала-Лумпур, Малайзия). При этом эндометрит мог и не быть причиной неразвивающейся беременности, однако воспалительная реакция всегда сопровождает **отторжение** некротизированных ворсин хориона.

- «Золотой стандарт» диагностики хронического эндометрита — **морфологическое и иммуногистохимическое исследование** эндометрия^{88,89}.

- Первый этап лечения — этиотропная терапия с учётом лекарственной чувствительности инфекта⁹⁰⁻⁹².

Комментарий. При бактериальной этиологии рекомендованы антибиотики⁹³. Активность значимых при хроническом эндометрите вирусов подавляют, воздействуя на местный или общий иммунитет.

- Второй этап лечения состоит в восстановлении морфофункционального потенциала эндометрия — устранении вторичных повреждений и обеспечении регенерации.

Комментарий. Для второго этапа используют препараты половых гормонов, противовоспалительные и метаболические средства, физиотерапевтические методы. Такой подход повышает шансы на наступление и вынашивание беременности⁹⁴⁻⁹⁶.

Для лечения хронического эндометрита в зависимости от предполагаемой этиологии процесса и клинических характеристик часто используют дополнительные виды терапии (эпигенетическую, противовирусную, метаболическую, антиоксидантную, энзимотерапию, иммуномодулирующую, физиотерапию, гормональную поддержку лютеиновой фазы менструального цикла, коррекцию вагинального биоценоза).

6.2. Восстановление эндометрия

• В программу лечения хронического эндометрита рекомендовано включать мероприятия, направленные на восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности.

Комментарий. Хронический эндометрит часто сопровождается дисфункцией эндометрия (эндометриопатия), при которой наблюдают нарушения не только рецептивности, но и секреции гликоделина, интегринов, а также задержку в развитии пиноподий одновременно с изменениями местного иммунитета. На ультраструктурном уровне выявляют признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.

При эндометриопатии лечение и реабилитация женщин должны быть направлены в первую очередь на индукцию регенерации слизистой оболочки матки⁹⁷.

• В российской практике при толщине эндометрия менее 8 мм на 21–24-й день цикла (по данным УЗИ) назначают циклическую терапию эстрогеном и прогестероном^{98,99}.

Комментарий. Препараты эстрадиола рекомендуют назначать трансдермально в индивидуально подобранных дозировках (доза может составлять 1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки), причём не только в первую, но и во вторую половину цикла. С 14–16-го дня к лечению добавляют гестагены.

Литература

1. Письмо Минздрава России от 07.06.2016 №15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения».
2. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy; Kirk E., Ankum P. et al. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. Hum. Reprod. Open. 2020;2020(4):hoaa055. [PMID: 33354626]
3. Kolte A.M., Bernardi L.A., Christiansen O.B. et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum. Reprod. 2015;30(3):495-8. [PMID: 25376455]
4. Huchon C., Deffieux X., Beucher G. et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016;201:18-26. [PMID: 27039249]
5. Pridjian G., Moawad A.H. Missed abortion: still appropriate terminology? Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;161(2):261-2. [PMID: 2764043]
6. Sebire N.J., Thornton S., Hughes K. et al. The prevalence and consequences of missed abortion in twin pregnancies at 10 to 14 weeks of gestation. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997;104(7):847-8. [PMID: 9236654]
7. Pandya P.P., Snijders R.J., Psara N. et al. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996;7(3):170-3. [PMID: 8705407]
8. Niederstrasser S.L., Hammer K., Möllers M. et al. Fetal loss following invasive prenatal testing: a comparison of transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis. J. Perinat. Med. 2017;45(2):193-198. [PMID: 27416616]
9. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
10. Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H. et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study // BMJ (Clinical research ed.). 2019. Vol. 364. P. 1869. [PMID: 30894356]
11. Kasman A.M., Zhang C.A., Li S. et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data // Hum. Reprod. 2021. Vol. 36. №3. P. 785–793. [PMID: 33336240]
12. Zhang L., Liu W., Hou K. et al. Air pollution-induced missed abortion risk for pregnancies // Nature Sustainability. 2019. Vol. 2. №11. C. 1011–1017.

13. Qu F., Wu Y., Zhu Y.H. et al. The association between psychological stress and miscarriage: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. №1. P. 1–8. [PMID: 28496110]
14. Zhao R., Wu Y., Zhao F., et al. The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9388. [PMID: 29390543]
15. He J., Chang K., Liu S. et al. Phthalate levels in urine of pregnant women and their associated missed abortion risk. 2021;21(1):100476. [PMID: 33387725]
16. Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Гуревич Н.Л., Черкасова Т.М., Поленок Е.Г. Эффективность прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности // *Бюллетень медицинской науки*. 2020. №3. С. 21–23.
17. Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Сафарова Г.А. и др. Нутриентный статус женщин с неразвивающейся беременностью // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019. Т. 18. №6. С. 46–50.
18. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т. 62. №3. С.83–87.
19. Гонтарь Ю.В., Ильин И.Е., Парницкая О.И. Роль цитогенетического обследования семейной пары и абортивного материала при случае замершей беременности // *Вестник проблем биологии и медицины*. 2014. Т. 1. №3. С. 73–78.
20. Baghbani F., Salmeh M., Hassanzadeh-Nazarabadi M. Association of heteromorphism of chromosome 9 and recurrent abortion (ultrasound diagnosed blighted ovum): A case report // *Iran. J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 12. №5. P. 357–360. [PMID: 25031581]
21. Ibrahim Y., Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss // *Transl. Androl. Urol.* 2018. Vol. 7. №3. P. S317–S327. [PMID: 30159238]
22. Авадиева Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике // *Вестник урологии*. 2019. Т.7. №1. С. 7–11.
23. Баклейчева М.О., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э. Роль экспрессии HLA I класса (G, E и C) в ранних репродуктивных потерях // *Акушерство и гинекология*. 2020. №2. С. 30–36.
24. Sulistyowati S., Rahadian F., Respati S., Soetrisno S. Blighted Ovum: Roles of human leukocyte antigen-E and natural killer cells // *Bali Med. J.* 2017. Vol. 6. №2. P. 381–385.
25. Ордянец И.М., Барабашева С.С. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018. №3. С. 92–96.
26. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014. Т. 63. №4. С. 60–68.
27. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Арндт И.Г., Евдокимова Е.П., Чернавский В.В. Клинико-диагностические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2020. Т. 22. №10. С. 6–9.
28. Frazier T., Hogue C.J.R., Bonney E.A. et al. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion // *Psychoneuroendocrinology* 2018. Vol. 92. P. 142–154. [PMID: 29628283]
29. Xiong Y.Q., Tan J., Liu Y.M. et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Virol.* 2019. Vol.114. P. 12–20. [PMID: 30897374]
30. Gomez G.B., Kamb M.L., Newman L.M. et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Bull. World Health Organ.* 2013. Vol. 91. P. 217–226. [PMID: 23476094]
31. Rasti S., Ghasemi F.S., Abdoli A. et al. ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women // *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2016. Vol. 56. №2. P.73–78. [PMID: 26499091]
32. Wedi C.O.O., Kirtley S., Hopewell S. et al. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet HIV*. 2016. Vol. 3. №1. P. e33–e48. [PMID: 26762992]
33. Young B.K. A multidisciplinary approach to pregnancy loss: the pregnancy loss prevention center // *J. Perinat. Med.* 2018. Vol. 47. №1. P. 41–44. [PMID: 29858908]
34. Sundermann A.C., Velez Edwards D.R., Bray M.J. et al. Leiomyomas Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 130. №5. P. 1065–1072. [PMID: 29016496]

35. Енькова В.В., Хоперская О.В., Енькова Е.В. и др. Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1): 107-117.
36. Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview // Int. J. Appl. Basic Med. Res. 2016. Vol. 6. №2. P. 79–83. [PMID: 27127734]
37. Cavalcante M.B., Sarno M., Peixoto A.B. et al. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019. Vol. 45. №1. C. 30–38. [PMID: 30156037]
38. Masand D., Patel J. Prevalence of hypothyroidism in unexplained recurrent miscarriages // J. Evol. Med. Dent. Sci. 2014. Vol. 3. P. 767–77.
39. Murugan VA, Murphy BO, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. Ultrasonography. 2020 Apr;39(2):178-189. doi: 10.14366/usg.19043. Epub 2019 Oct 16. [PMID: 32036643].
40. NICE guideline [NG126]. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Published date: 17 April 2019 URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>
41. Preisler J, Kopeika J, Ismail L, Vathanan V, Farren J, Abdallah Y, Battacharjee P, Van Holsbeke C, Bottomley C, Gould D, Johnson S, Stalder C, Van Calster B, Hamilton J, Timmerman D, Bourne T. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. BMJ. 2015 Sep 23;351:h4579. [PMID: 26400869]
42. Kapfhamer J.D., Palaniappan S., Summers K. et al. Difference between mean gestational sac diameter and crown-rump length as a marker of first-trimester pregnancy loss after in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2018;109(1):130-136. [PMID: 29175064]
43. Filly M.R., Callen P.W., Tugce Yegul N., Filly R.A. The yolk stalk sign: evidence of death in small embryos without heartbeats. J. Ultrasound Med. 2010;29(2):237-41. [PMID: 20103794]
44. Acuña J., Rukh S., Adhikari S. Point-of-care ultrasound identification of yolk stalk sign in a case of failed first trimester pregnancy. World J. Emerg. Med. 2018;9(2):149-151. [PMID: 29576830]
45. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.
46. Puget C., Joueidi Y., Bauville E. et al. Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018;220:100-105. [PMID: 29202392]
47. Hamza A., Meyberg-Solomayer G., Juhasz-Böss I. et al. Diagnostic Methods of Ectopic Pregnancy and Early Pregnancy Loss: a Review of the Literature. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016;76(4):377-382. [PMID: 27134292]
48. Queensland Clinical Guideline: Early pregnancy loss. 2017. — URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0033/139947/g-epl.pdf
49. Levine D. Waiting, not rushing, to diagnose a failed pregnancy. Ultrasound Q. 2014;30(1):11-2. [PMID: 24901773]
50. Lavoué V., Huchon C., Deffieux X. et al. Recommandations françaises pour les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine). J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2014;43(10):776-93.
51. Whittaker P.G., Schreiber C.A., Sammel M.D. Gestational hormone trajectories and early pregnancy failure: a reassessment. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018;16(1):95. [PMID: 30309358]
52. Management of early pregnancy miscarriage. Clinical practice guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Programmes, Health Service Executive. April 2012, Guideline No. 10 Revision date: April 2014. - 24 p — URL: <https://studylib.net/doc/8685717/management-of-early-pregnancy-miscarriage>
53. Hadizadeh-Talasaz Z., Taghipour A., Mousavi-Vahed S.H., Roudsari R.L. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to fetal loss: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Reprod. Biomed. 2020;18(6):395-406. [PMID: 32754675]
54. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Минздрава РФ № 1130н от 20 октября 2020 года.
55. Savaris R.F. Kisspeptin as a biomarker for miscarriage: let's wait! Fertil. Steril. 2018;109(1):67. [PMID: 29129377]
56. Fei H., Hou J., Wu Z. et al. Plasma metabolomic profile and potential biomarkers for missed abortion. Biomed. Chromatogr. 2016;30(12):1942-1952. [PMID: 27229294]

57. Wu Z., Jin L., Zheng W. et al. NMR-based serum metabolomics study reveals a innovative diagnostic model for missed abortion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;496(2):679-685. [PMID: 29353036]
58. Laskarin G., Gulic T., Glavan Gacarin L. et al. Assessing whether progesterone-matured dendritic cells are responsible for retention of fertilization products in missed abortion. *Med. Hypotheses.* 2018;118:169-173. [PMID: 3003760]
59. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet. Gynecol.* 2018;132(5):e197-e207. [PMID: 30157093]
60. Al-Ma'ani W., Solomayer E.F., Hammadeh M. Expectant versus surgical management of first-trimester miscarriage: a randomised controlled study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;289(5):1011-5. [PMID: 24240972]
61. Casikar I., Bignardi T., Riemke J. et al. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the '2-week rule'. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010;35(2):223-7. [PMID: 20049981]
62. Huang Y.T., Horng S.G., Lee F.K., Tseng Y.T. Management of anembryonic pregnancy loss: an observational study. *J. Chin. Med. Assoc.* 2010;73(3):150-5. [PMID: 20231000]
63. Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Димитрова В. И. и др. Неразвивающаяся беременность / 3-е изд. Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 184 с.
64. КР «Медикаментозное прерывание беременности» (2015)
65. Schreiber C.A., Creinin M.D., Atrio J. et al. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(23):2161-2170. [PMID: 29874535]
66. Chu J.J., Devall A.J., Beeson L.E. et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10253):770-778. [PMID: 32853559]
67. Hamel C., Coppus S., van den Berg J. et al. Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial. *EClinicalMedicine.* 2021;32:100716. [PMID: 33681738]
68. Mizrahi Y., Shoham G., Leong M. et al. Misoprostol treatment for early pregnancy loss: an international survey. *Reprod. Biomed. Online.* 2021;42(5):997-1005 [PMID: 33785303]
69. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018. 54 p.
70. КР «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода» (2018). URL: <https://spnavigator.ru/document/c7e0dac4-1ec2-4c03-9dcc-02efd5fc67e6>
71. Lemmers M., Verschoor M.A., Kim B.V. et al. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;6(6):CD002253. [PMID: 31206170]
72. Whitehouse K., Brant A., Sporstol Fonhus M. et al. Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis. *Contracept X.* 2020;2:100037. [PMID: 32954250]
73. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. 2012. Geneva, WHO Press. 132 p.
74. Datta S., Minocha S. How much misoprostol is safe? — First reported case of second-trimester uterine rupture after a single low dose. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016;36(4):549-51. [PMID: 26467469]
75. Elmezaien M.M.A.A., Ahmed R.H.M. Intravesical fetus after second-trimester uterine rupture: a case report. *EJMCR.* 2021; 5(2): 55-58.
76. Morris J.L., Winikoff B., Dabash R. et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2017;138(3):363-366. [PMID: 28643396]
77. Tunçalp O., Gülmezoglu A.M., Souza J.P. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;2010(9):CD001993. [PMID: 20824830]
78. КР «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода» (2020) URL: <https://spnavigator.ru/document/02637b2c-5525-47b7-b8c6-e2046445186e>
79. Приказ Минздрава РФ от 24 марта 2016 года №179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований».
80. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Раевская О.А., Дьяконов С.А. Генетические исследования при невынашивании беременности // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2018. №5. С. 121–124.

81. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J. et al. recurrent pregnancy loss: ESHRE guideline // Hum. Reprod. Open. 2018. Vol. 2018. №2. P. hoy004. [PMID: 31486805]
82. World Health Organization Report of a WHO technical consultation on birth spacing, Geneva Switzerland 13-15 June 2005. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/birth_spacing.pdf
83. Kangatharan C., Labram S., Bhattacharya S. Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2017. Mar 1. Vol. 23. №2. P. 221–231. [PMID: 27864302]
84. Sundermann A.C., Hartmann K.E., Jones S.H. et al. Interpregnancy interval after pregnancy loss and risk of repeat miscarriage. Obstet. Gynecol. 2017;130(6):1312–1318. [PMID: 29112656]
85. Schliep K.C., Mitchell E.M., Mumford S.L. et al. Trying to conceive after an early pregnancy loss: an assessment on how long couples should wait. Obstet. Gynecol. 2016;127(2):204–12. [PMID: 26942344]
86. Gong X., Hao J., Tao F. et al. Pregnancy loss and anxiety and depression during subsequent pregnancies: data from the C-ABC study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 166. №1. P. 30–36. [PMID: 23146315]
87. Hendriks E., MacNaughton H., Castillo MacKenzie M. First trimester bleeding: evaluation and management. Am. Fam. Physician. 2019;99(3):166–174. [PMID: 30702252]
88. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. Арх. патол. 2017. Т.79. №6 С. 22–29. [PMID: 29265074]
89. Liu Y., Chen X., Huang J. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure // Fertil Steril. 2018;109(№5):832–839. [PMID: 29778382]
90. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // Am. J. Reprod. Immunol. 2017. Vol. 78. №5. P. 10.1111/aji.12719. [PMID: 28608596]
91. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nikas Y. et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series // BMC Womens Health. 2018. Vol. 18. №1. P. 197. [PMID: 30518370]
92. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // Hum Reprod. 2015. Vol. 30. №2. P. 323–330. [PMID: 25385744]
93. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception // Am. J. Reprod. Immunol. 2018. Vol. 79. №1. P. 10.1111/aji.12782. [PMID: 29135053]
94. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N. et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis // In Vivo. 2019. Vol. 33. №2. P. 515–521. [PMID: 30804135]
95. Ковалева Ю.В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. // Вопр. Курортот. Физиотер. Леч. Физ. Культ. 2017. Т. 94. №3. P. 32–38. [PMID: 28884736]
96. Скоропацкая О.А., Ремнева О.В., Яворская С.Д., Левченко И.М. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито- и физиотерапии. Вопр. Курортот. Физиотер. Леч. Физ. Культ. 2018;95(4):41–47. [PMID: 30168513]
97. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В. и др. Маркёры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 2018. №2. С. 65–73.
98. Шестакова И.Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. 2009. Т. 11. №4. С. 55–58.
99. Шестакова И.Г. Сложные вопросы использования эстрогенов в репродуктивном возрасте // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014. №4 (21). С. 55–60.