

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК-618.2:616.94-037-084-085-07

ХАФИЗОВА ДИЛНОЗА БАХОДУРОВНА

**Клинико-морфологические аспекты эффективности
предгравидарной подготовки женщин с
репродуктивными потерями.**

5А510101 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени
магистра по медицинском наукам

Научный руководитель : доц,д.м.н.,Ихтиярова Г.А.

БУХАРА – 2021
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПС	Перинатальная смертность
АТФ	Аденозинтрифосфат
АГП	Аntenатальная гибель плода
АФП	Алфа фетопротеин
СОРП	Синдром отставание роста плода
ВПГ	вирус простого герпеса
ГН	Гормональные нарушения
ДС	Дыхательная система
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ППИ	Плодово плацентарный индекс
ОРЗ	Острые респираторные заболевания
ИФН	Интерфероны
ИМТ	Индекс массы тела
ИИ	Инфекционный индекс
ИВИ	Инфекционно-воспалительные изменения
ФПН	Фетоплацентарная недостаточность
МВС	Мочевыделительная система
НБ	Неразвивающаяся беременность
ОНРП	Отслойка нормально расположенной плаценты
ПГ	Прогестерон
ПЛ	Плацентарный лактоген
РНиВГ	Расщелина неба и верхний губы
УПМ	Условно патогенные микроорганизмы
ХГ	Хорионический гонадотропин
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦНС	Центральная нервная система

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
I Глава. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКА С ОЦЕНКАМИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ	13
1.1 Современные состояния вопроса диагностики и этиопатогенеза репродуктивных потерь.	13
1.2 Роль генитальных инфекции при репродуктивных потерь.	23
1.3 Морфофункциональное состояние плаценты при внутриутробных потерь плода.	31
1.4 Клинико-морфологическая оценка эффективности прегравидарной подготовки.	39
ГЛАВА II .МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Клиническая характеристика материала	43
2.2. Методы исследования.	46
2.2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин.	46
2.2.2.Акушерское исследование	46
2.2.3 Ультразвуковое доплеровское исследование	47
2.2.4.Определение гематологических показателей	48
2.2.5. Определение биохимических показателей	49
2.3.Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала	49
2.4. Морфологические исследование последа	50
2.5.Предгравидарная подготовка	51
2.6. Статистическая обработка	52

ГЛАВА III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА	53
3.1 Определение факторов риска перинатальных осложнений по данным ретроспективного анализа	53
3.2 Сравнительная характеристика клинических аспектов течения родов у беременных с репродуктивными потерями плода	58
3.3 Морфофункциональное состояние плаценты у женщин с репродуктивными потерями плода	61
ГЛАВА IV ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	82

ВВЕДЕНИЕ (аннотация магистерской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ввиду широкой распространенности репродуктивных потерь это проблема сегодня особо актуальна, оставаясь одной из ведущих в акушерстве. По мнению некоторых ученых, репродуктивные потери чаще наблюдается у юных беременных - до 20 лет или беременных старше 30 лет.

По данным разных специалистов, до 23% диагностированных беременностей завершается спонтанным абортom. Таким образом, проблема репродуктивных потерь является не только медицинской, но и социальной проблемой (уменьшение прироста населения, повышение уровня перинатальной и детской смертности, отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщин).

Одним из приоритетных направлений современной медицины остаётся изучение влияния экстрагенитальных заболеваний у женщин на течение беременности и родов, на развитие плода и новорожденного, его адаптивные возможности, заболеваемость и смертность. Нарушение гестационной перестройки различных систем материнского организма в ранние сроки беременности имеет неодинаковые последствия и может приводить как к развитию осложнений, так и к репродуктивным потерям при отсутствии оптимальных условий прогрессирования гестации (Ешимбетова Г.З., 2019; Милованов А.П., Болтовская М.Н., 2018; Тетруашвили Н.К., 2018).

Одним из осложнений беременности, требующей досрочного родоразрешения, является репродуктивной потерь плода (РПП), которая может проявляться в различные сроки гестации. Частота репродуктивных потерь достаточно высока и составляет от 10 до 20%, в Англии – 2,8%, в США – 15%, в странах СНГ – 15-25%, в Узбекистане – 16,4%. При этом частота репродуктивной потерь плода в первом триместре составляет 68,6%, во втором – 21,3%, в третьем – 10,1% (М.У. Назирова, 2021; В.А. Кулавский и соавт., 2017; М.Х. Каттаходжаева и соавт., 2018). Несмотря на значительные

успехи, достигнутые в антенатальной охране плода, в ряде случаев под влиянием различных неблагоприятных факторов наступает внутриутробная его смерть в различные сроки гестации, что диктует необходимость досрочного родоразрешения женщины (Гаспарян Н.Д. и соавт,2019; Аюпова Ф.М. и соавт,2018; Дикке Г.Б. и соавт,2017).

Репродуктивные потери у человека составляют около 50% по отношению к общему числу зачатий. Частота невынашивания беременности остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении нарушений репродукции человека. В настоящее время различные виды самопроизвольного прерывания беременности рассматривают в качестве мультифакторных заболеваний (Rull K., 2018; Vaiman D., 2019), развитие которых может быть запущено комбинацией нескольких факторов. Индивидуальный вклад каждого фактора может быть незначительным, и только их сумма ведет к развитию заболевания. Причины ранних эмбриональных потерь многочисленны и разнообразны. Аномалии кариотипа плода выявляются при остановке развития и при естественно наступившей беременности, и при вспомогательных репродуктивных технологиях.

С первых лет независимости нашей Республики руководством страны проведены конкретные целевые мероприятия по организации новой качественной медицинской помощи населению, внедрены эффективные модели здравоохранения достигнуты весомые успехи. В результате проводимых мероприятий на высокий уровень поднялось не только практическое здравоохранение, но и медицинская наука, в частности акушерство и гинекология. Но хотелось отметить, что наряду с успехами имелись проблемы в системе здравоохранения. Среди них важными явились проблемы с перинатальной и репродуктивной потерью плода в различных сроках гестации, формирования угрозы прерывания беременности, диагностикой синдрома потери плода, дифференцированным подходом к прерыванию беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в

различные сроки гестации. В стратегии действий по 5 приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы определены «дальнейшие реализации комплексных мер по укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства, расширению доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности». Исходя из этого, особое внимание уделяется укреплению здоровья населения и профилактике угрозы прерывания беременности, особенно репродуктивной потери плода в различные сроки гестации.

На мировом уровне место репродуктивной потери плода в структуре акушерских патологий остается важной проблемой теоретической и практической медицины. Известно, что этиология репродуктивной потери разнообразна и зависит от закладки аномального эмбриона, неблагоприятных условий его нормального развития и других факторов. Основными причинами остановки роста развития плода являются хромосомные aberrации, эндокринные нарушения, вне и внутриклеточные полиинфекции, иммунный конфликт, гемостазологические нарушения, аномалии органов малого таза женщин, генитальные и экстрагенитальные заболевания. В настоящее время считается, что остановка развития эмбриона происходит при сроке беременности 6-8 недель, экспульсия плодного яйца на 10-12 неделе. Проведенный анализ показал, что большинство исследований посвящены этиопатогенетическим, клинко-диагностическим аспектам проблемы, но работ посвященных морфологическим, клинко-микробиологическим аспектом репродуктивной потери плода их взаимосвязи между собой, дифференцированным подходом к прерыванию беременности у женщин с репродуктивной потерей плода в различных сроках гестации мало и не взаимосвязаны между собой. Клиническое, социальное и экономическое преимущество определенного подхода к прерыванию беременности

прирепродуктивной потери плода у женщин до конца не установлены. В связи с этим проведение клинико-диагностических, морфологических и микробиологических исследований по этой проблеме остается актуальным и приоритетным направлением.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан № 91 от 29 марта 2012 года « О мерах по дальнейшему укреплению материально- технической базы и совершенствований и Указа Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 « О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» а также в других нормативно правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан.

В мире по проблеме репродуктивной потери плода (РПП) по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе: раннее доклиническое выявления признаков угрозы у беременных; эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов в патогенезе развития РПП; выявление прогностической значимости факторов риска развития осложнений при РПП; разработка алгоритмов ведения беременных с данной патологией и предотвращении развитие гестационных и пренатальных осложнений.

Степень изученности проблемы. Важным морфологическим признаком хромосомной патологии эмбриона является недоразвитие ворсин хориона и нарушение васкуляризации, а при гормональном – нарастающее

ограничение синтеза эстрадиола и прогестерона при значительном увеличении уровня тестостерона, что обуславливает тормозящее влияние на сократительную деятельность миометрия, препятствуя освобождению матки от погибшего плодного яйца (Глуховец Б.И и соавт., 2018). Микстинфекции приводят не только к воспалительно-экссудативной реакции, но и активизации Th1-цитокинов, что способствует снижению функции Th2-цитокинов, ответственных за развитие и инвазию трофобласта, активизации стероидогенеза (Ихтиярова Г.А, 2019). Учитывая полиэтиологичность патологии и разную подготовленность матки к удалению неразвившегося плода в различные сроки гестации, авторы предлагали индивидуальный подход к досрочному родоразрешению в зависимости от причин формирования. Орлова А.В. и соавт. (2020) показали, что одним из возможных механизмов РПП является дисбаланс продукции факторов роста, в частности ИФР-1 – ингибитора апоптоза. Поэтому изучение их в процессе гестации позволит разработать диагностические тесты прогнозирования РПП и проводить патогенетический обоснованную терапию.

Согласно данным литературы (Рахимова Н.ВХ и соавт., 2019), на долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности, мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раза чаще, чем при своевременных. Это диктует необходимость индивидуального подхода к родоразрешению с учетом этиологических факторов и состояния матки.

Развитие регулярной родовой деятельности зависит от многих факторов, среди которых особое значение отводится стероидным гормонам, простагландинам, утеротоникам. Выявлено, что прогестерон регулирует и контролирует состояние миометрия, блокируя возникновение генерализованных сокращений (Краснопольский В.И. и соавт., 2020). По мнению авторов, в большей степени в развитие родовой деятельности и ее нарушения зависят не столько от содержания эстрадиола и прогестерона в

плазме крови, сколько от состояния рецепторного аппарата миометрия и его чувствительности к гормонам (Гаспарян Н.Д. и соавт., 2018)

Несмотря на всестороннее изучение проблемы антенатальной гибели плода, недостаточная изученность и сложность прогностических, лечебно-аспектов в зависимости от причины, а также социально-экономические факторы, делают данную тему весьма актуальной и требует более углубленного изучения, клинико-диагностических, морфологических и микробиологических особенностей в сравнительном аспекте.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Бухарском государственном медицинском институте.

Цель исследования. Оценить клинико-морфологическую эффективность предгравидарной подготовки для улучшения исходов беременности и родов у женщин с репродуктивными потерями.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска приводящих к репродуктивному потерями.
2. Изучить морфологические состояния плаценты после репродуктивных потерь.

3. Оценить эффективность дифференциальной предгравидарной подготовки беременных с отягощенным акушерским анамнезом по потере беременности и создать алгоритм введение беременности и родов у женщин с репродуктивными потерями.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы клинические, клинико-инструментальные, морфологические, биохимические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования; впервые проведено комплексное изучение клинико-инструментальных и морфологических аспектов формирования риска развития репродуктивной потери плода;

Морфологическими исследованиями обосновано место инфекционно-воспалительных изменений плаценты в формировании риска развития репродуктивной потери плода;

Разработан алгоритм дифференцированного подхода предгравидной подготовки в зависимости от причин возникновения репродуктивной потери плода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Использование предложенного прогностического ультразвукового, морфологического критерия развития предгравидарных потерь плода, позволит выделить факторы риска и способствует предотвращению их развития при репродуктивной потере плода.

Разработан и предложен в практику алгоритм дифференцированного подхода к предгравидной подготовке при репродуктивной потере плода

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применена в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, морфологических, микробиологических, статистических методов исследования, а также достаточностью клинического материала, обработкой статистическими методами материалов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами. Кроме того все результаты основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов работы позволили расширять степень теоретических знаний об изучении современного состояния

этиопатогенетических аспектов и механизму формирования репродуктивной потери плода. Показаны клинико-инструментальные микробиологические и морфологические особенности риска развития репродуктивной потери плода.

Практическая значимость работы заключается в том, что рекомендованные методы прерывания беременности позволили снизить риск осложнений и кровотечения у женщин в антенатальной гибели плода. Медикаментозное прерывание способствовало сокращению осложнений по сравнению с хирургическим, оперативным методом прерывания беременности. Кроме того, результаты исследований по индукции и прерыванию беременности при различных патологиях можно использовать как новый источник для выполнения самостоятельных работ студентами медицинских вузов, чтения лекций, проведения практических занятий по предмету акушерство и гинекология.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению прогнозирования, и профилактики осложнений при репродуктивной потере плода.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, из них 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, из которых 6 статей в журналах рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов магистерских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, список использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 85 страниц.

Глава I Современные аспекты репродуктивных потерь и её профилактика с оценками эффективности предгравидарной подготовки.

1.1. Современные состояния вопроса диагностики и этиопатогенеза репродуктивных потерь.

Ввиду широкой распространенности репродуктивных потерь это проблема сегодня особо актуальна, оставаясь одной из ведущих в акушерстве[1,2,5]. По мнению некоторых ученых[3,8,12], репродуктивные потери чаще наблюдается у юных беременных - до 20 лет или беременных старше 30 лет.

По данным разных специалистов[6,13,23], до 23% диагностированных беременностей завершается спонтанным абортom. Таким образом, проблема репродуктивных потерь является не только медицинской, но и социальной проблемой (уменьшение прироста населения, повышение уровня перинатальной и детской смертности, отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщин) [6,13,23].

Одним из приоритетных направлений современной медицины остаётся изучение влияния экстрагенитальных заболеваний у женщин на течение беременности и родов, на развитие плода и новорожденного, его адаптивные возможности, заболеваемость и смертность[24,29,33].

Нарушение гестационной перестройки различных систем материнского организма в ранние сроки беременности имеет неодинаковые последствия и может приводить как к развитию осложнений, так и к репродуктивным потерям при отсутствии оптимальных условий прогрессирования гестации[31,34].

Исследования последних лет значительно изменили существующие представления о механизмах и времени формирования осложнений гестационного процесса[37,40,42].

В комплексе лечебных мероприятий у беременных с выявленными аутоантителами, в качестве терапии гестагенами, возможно использование

препаратов или микронизированого прогестерона или дидрогестерона.

Избыточный вес беременной также является фактором риска внезапной смерти плода. Установлено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) беременной более 25,0 в 4 раза повышается риск РП [41,44,]. Немало работ посвящено изучению взаимосвязи РП и типом сахарного диабета, а также степенью выраженности заболевания [48,49].

Зачастую, патология последа может являться причиной внезапной гибели плода. По данным некоторых авторов, около 10,2% случаев РП связано с патологией пуповины: тонкая пуповина, истинный узел, обвитие пуповиной [50,52]. В структуре антенатальных потерь немалое значение имеет патологическое расположение плаценты, аномалии ее развития [55,57].

Репродуктивные потери у человека составляют около 50% по отношению к общему числу зачатий. Частота невынашивания беременности остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении нарушений репродукции человека. В настоящее время различные виды самопроизвольного прерывания беременности рассматривают в качестве мультифакторных заболеваний (Бочков Н.П., 1985; Rull K., 2012; Vaiman D., 2014), развитие которых может быть запущено комбинацией нескольких факторов. Индивидуальный вклад каждого фактора может быть незначительным, и только их сумма ведет к развитию заболевания. Причины ранних эмбриональных потерь многочисленны и разнообразны. Аномалии кариотипа плода выявляются при остановке развития и при естественно наступившей беременности, и при вспомогательных репродуктивных технологиях [4,35,66,79].

Таким образом, вышеуказанные причины это лишь малая доля изученного по данной проблеме. Сделаны попытки определить общие факторы риска неблагоприятного исхода беременности, к которым относят: многоплодную беременность, синдром отставания роста плода (СОП), мужской пол плода, аномалии развития, преждевременные роды,

беременность, наступившую с использованием репродуктивных технологий [56,58].

Этиологические причины репродуктивных потерь (РП) зависят от многочисленных факторов, однако актуальность изучения проблемы обусловлена высокой частотой невыясненных причин. Одним из основных факторов НБ в ранние сроки является нарушение баланса половых гормонов, метаболизм которых определяется генетическими особенностями. Установлено, что мутантные варианты генов цитохромов P450, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1, влияют на частоту возникновения гиперпластических процессов эндометрия и различных форм рака органов репродуктивной системы, развитие плацентарной патологии [2,28,32,66,78]. Отсутствуют данные, касающиеся полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов в генезе ранних эмбриональных потерь.

Многолетние исследования показывают, что плацентарная недостаточность (ПН) одна из важнейших причин антенатальной смертности (60,7%). Нередки случаи, когда плод погибает в результате острой ПН (отслойка нормально расположенной плаценты - ОНРП, формирование плацентарных инфарктов), вследствие чего происходит острое нарушение плацентарной перфузии. Тем не менее, хроническая гипоксия плода, приводящая к дисфункции плаценты и ацидозу, являются основным триггером в патогенезе АГП [56,58]. В настоящее время доказана важнейшая роль инфекционной патологии в генезе хронической ПН. Ведущее место занимает вирусная инфекция, приводящая к нарушению формирования сосудистого русла, недостаточности фаз инвазии трофобласта, парадоксальной функции клеток эндотелия и гипоксии [3,45,59,62]. Зарожденное хроническое изменение децидуальной перфузии, дезорганизует компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. При продолжительном или вторичном влиянии

вирусного агента происходит чрезмерная активация компенсаторных механизмов, сменяющихся необратимыми изменениями в плаценте [62,64].

Установлено, что в группе повышенного риска данного осложнения находятся женщины, ведущие малоактивный образ жизни, предпочитающие продолжительный сон, особенно на спине [62,64]. Кроме того, среди медико-биологических факторов особый интерес также вызывают цитогенетические, инфекционные, эндокринные и морфофункциональные [66,67,68].

Многочисленные работы связывают формирование АГП с социально-экономическими, эколого-гигиеническими, а так же медико-биологическими факторами [69,70]. Однако, в большинстве случаев, причина внезапной смерти плода остается неустановленной [71].

Проведены исследования по определению факторов риска НБ в ранние сроки, однако недостаточно изучены прогностические возможности генетических методов исследования. Разработка комплексной программы прогнозирования необходима для дифференцированного подхода к формированию групп повышенного риска НБ в ранние сроки и проведения соответствующих профилактических мероприятий на прегравидарном этапе.

Альтернативой медикаментозной терапии гинекологических заболеваний является использование наиболее физиологичных преформированных лечебных факторов. Пелоидотерапия является немедикаментозным методом лечения, доказана ее эффективность при недостаточности лютеиновой фазы, бесплодии трубного и эндокринного генеза [4,57,78,89]. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии в качестве преконцепционной подготовки женщин с потерей беременности в ранние сроки не изучалась.

При нормальном развитии беременности проявление «блокирующих антител» к отцовским антигенам на ранних сроках гестации способствуют переключению иммунного ответа матери с неблагоприятного для беременности цитотоксического (Th1) на более благоприятный гуморальный (Th2). Полагают, что Th2-цитокины блокируют реакции клеточного

иммунитета, способствуя развитию и инвазии трофобласта, а также стимулируют стероидогенез. Однако совпадение антигенов HLA у супругов приводит к недостаточной иммуностимуляции организма матери, в результате чего снижается выработка блокирующих антител и происходит запуск Т-хелперного ответа по 1 типу (Th1). При этом повышается выработка провоспалительных цитокинов, они в свою очередь активируют цитотоксические свойства NK-клеток (CD 16) и фагоцитарную активность макрофагов, которые могут оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт [4,29,44,78,91].

По данным отечественной и зарубежной литературы, изучаемая дефиниция имеет ряд синонимов: неразвивающаяся беременность, замершая беременность, несостоявшийся выкидыш, внезапная внутриутробная смерть плода. Исследования, посвященные поиску предикторов АГП, ведутся с 70-х годов XX века акушерами, генетиками, эмбриологами, иммунологами, цитологами и патоморфологами [71,72].

Генетические исследования репродуктивной патологии имеют несколько составляющих: идентификация ДНК/РНК маркеров, имеющих прогностическую ценность для оценки риска невынашивания беременности; выявление профилей экспрессии генов, создание метаболических сетей патологии беременности; изучение эпигенетических модификаций генома в процессе эмбрионального развития человека; оценка оли микро-РНК в патогенезе репродуктивных потерь и поиск генов микро-РНК, влияющих на регуляцию экспрессии генов в процессе раннего эмбрионального развития для развития таргетной терапии; применение исследований, основанных на гипотезах, для определения кодирующих локусов и создания неивазивных биомаркеров, применимых в клинических условиях для выявления ранних осложнений беременности.[78,90,94].

Практически все из перечисленных этиологических факторов невынашивания беременности оказывают влияние на морфологические и функцио-

нальные свойства формирующейся плаценты, уровень пролиферации и апоптоза клеток[77,79,84] Обязательным компонентом процессов имплантации и формирования плаценты являются межклеточные взаимодействия с участием нескольких функциональных семейств генов.

Физиологическое течение беременности определяется активными процессами деления и дифференцировки клеток и тканей, согласованными в пространстве и во времени. Основными функциональными группами выступают молекулы межклеточной сигнализации, а также факторы, контролирующие пролиферацию клеток, целостность и стабильность ДНК. Однако роль генов системы контроля клеточного цикла и репарации ДНК в возникновении нарушений репродуктивного здоровья человека практически не изучена[89,99].

Высокий риск невынашивания беременности первого триместра ассоциирован с наличием у женщин аллелей 66G гена MTRR и 2756O гена MTR.

Впервые показано, что среди женщин со спонтанным прерыванием беременности частота аллели 75Ю1п гена ERCC2 статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. Наличие аллели 11 OOdеlC гена СНЕК2 в клетках хорионической ткани также ассоциировано с невынашиванием беременности [56,57].

Впервые установлено, что риск остановки в развитии эмбриона(неразвивающейся беременности) повышается при наличии в генотипе женщины полиморфных вариантов генов IL-1J3 nIL-10. При сочетании в генотипе полиморфных вариантов четырех генов цитокинов (IL-1[3,TNF, IL-6, IL-10) повышается риск спонтанного прерывания беременности. В целом, риск невынашивания беременности в первом триместре резко возрастает при наличии в генотипе полиморфных вариантов генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR), провоспалительных цитокинов(1E-1p, IL-6) и SERPINE1. Установлено трех-компонентное (APEX, XPD, TP53) взаимодействие генов системы контроля клеточного цикла и репарации ДНК,

ассоциированное с предрасположенностью к невынашиванию беременности [58,60,61].

При физиологически протекающей беременности ДНК зародышевого происхождения характеризуется гипометилированием. Уровень метилирования CpG-сайтов в генах ERVWE1 и ERVFRDE1 в хорионической ткани снижен по сравнению с децидуальной [44,45].

Риск спонтанного прерывания беременности повышен для женщин, имеющих аллель гена ERCC2. Наличие аллели гена CHEK2 в клетках хорионической ткани ассоциировано с невынашиванием беременности [67,68].

Риск репродуктивных потерь в первом триместре беременности увеличивается при сочетании в генотипе женщины полиморфных вариантов генов фолатного цикла, факторов свертывающей системы крови, провоспалительных цитокинов [70,73].

Снижение уровня экспрессии гена HIF-1 α в хорионической ткани ассоциировано с невынашиванием беременности в первом триместре. Репродуктивные потери в I триместре ассоциированы с повышением уровня экспрессии гена IL-13 как в децидуальной, так и хорионической тканях, а также повышением уровня экспрессии генов IL-6, IL-10 в децидуальной ткани [76,77].

При невынашивании беременности в децидуальной ткани снижается активность экспрессии гена TP53. Согласно современным представлениям до 80% ранних репродуктивных потерь неясной этиологии обусловлено иммунологическими нарушениями, которые принято подразделять на аллоиммунные и аутоиммунные [80,81].

Данное исследование посвящено изучению аутоиммунных механизмов прерывания беременности и в частности антителообразования к прогестерону. Согласно данным американской школы акушеров, занимающихся иммунологией репродукции [82,83], аутоантитела к

прогестерону играют негативную роль в генезе привычного невынашивания беременности.

Иммунологическая реакция во время беременности необходима для распознавания материнским организмом чужеродных ему антигенов плода. В результате на системном и локальном уровнях развиваются механизмы иммуносупрессии, необходимые для иммунологической защиты фетоплацентарного комплекса в течение беременности. Одновременно с этим индуцируются механизмы плацентарного иммуотрофизма, способствующие развитию трофобласта и затем плаценты. Причиной репродуктивных потерь иммунологического генеза может явиться нарушение в деятельности одного или нескольких перечисленных компонентов [87,88].

В последние годы наибольшее внимание исследователей привлечено к аутоиммунным аспектам репродуктивных потерь. Нарушение механизмов иммунологической модуляции в ранние сроки беременности имеет неодинаковые последствия и может приводить как к развитию осложнений, так и к репродуктивным потерям при отсутствии оптимальных условий прогрессирования гестации [4,12,27,83,95]. Выявление молекулярно-генетических детерминант формирования основных патологических состояний при беременности в последние годы способствовали углубленному изучению процессов имплантации и плацентации с целью выявления предикторов нарушений материнско- фетальных взаимодействий [3,26,20,36].

Трудности, связанные с исследованиями морфологического субстрата, являющегося непосредственным индикатором неблагополучия в системе мать-плацента-плод с ранних сроков беременности, диктуют необходимость разработки и внедрения в практику методов лабораторного мониторинга с целью выявления признаков дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза для оценки риска реализации патологических состояний. В связи с вышеизложенным, поиск универсальных биомаркеров нарушения ключевых

событий постимплантационного и плацентарного этапов, в том числе иммунологической регуляции, функционального состояния эндотелия и неполноценности процессов ангиогенеза не теряет своей актуальности [18,45,76,68, 94].

С общепринятых позиций, под аутоиммунными состояниями понимают ряд симптомов и заболеваний, возникающих вследствие неконтролируемой активности иммунных реакций, направленных против собственных структур организма. В нормальных условиях существует иммунологическая толерантность к собственным клеткам, т.к. в пре- и постнатальном периоде клеточные клоны, возникающие против собственных структур, блокируются или разрушаются. Однако при определенных условиях эта толерантность может нарушаться, что ведет к развитию патологического процесса [2,33,54,89,96].

Наличие аутоантител является нормальным физиологическим и жизненно-необходимым компонентом, обеспечивающим существование организма. Аутоиммунная катастрофа возникает в тех ситуациях, когда количество, эпитопная специфичность и аффинность аутоантител превышают допустимые границы [76,77].

Аутоантитела обнаруживаются при многих заболеваниях скорее как реальность, чем как причина, тем не менее, при таких заболеваниях как антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит и др. аутоантитела играют основную патогенетическую роль. Вероятно, понимание механизмов иммунологического взаимодействия во время беременности позволит определить место и роль антителообразования к гормонам в генезе репродуктивных потерь. Считается, что на долю аутоиммунизации приходится до 22% привычного невынашивания беременности иммунного генеза [56,57,59].

Научные исследования роли антител к стероидам проводились с начала 30 годов XX века, когда была сформулирована концепция аллергии на

гормоны яичников[60,61]. В дальнейшем, в 70-80 годы прошлого столетия разрабатывались контрацептивные средства на основе моноклональных антипрогестероновых антител [66,67]. Тем не менее, несмотря на многолетние исследования в этой области успехи создания вакцин на основе прогестерона нельзя признать обнадеживающими.

Более того, появились публикации о роли аутоантител к прогестерону в генезе предменструального синдрома, дисменореи, аутоиммунного дерматита [68,69]. Исследования роли патологической сенсibilизации к прогестерону при привычном невынашивании беременности стали проводиться только в последние годы [70,72]. При высоком уровне антител к прогестерону могут нарушаться механизмы, обеспечивающие процессы имплантации, формирования трофобласта, развития беременности.

[74,76] впервые выделили антипрогестероновые антитела IgM и подробно исследовали их структуру. R.R. Roby и соавт. (2016) определяя с помощью иммуноферментного анализа антитела к прогестерону и эстрадиолу IgG, IgM и IgE, установили высокую частоту наличия аутоантител у пациенток с астмой, мигренями, дерматитом и дисменореей.

В работе [78,80] на основании трансдермальных тестов, проведенных во II фазу менструального цикла, женщинам с самопроизвольными репродуктивными потерями в анамнезе выявлена сенсibilизация к прогестерону в 69% случаев. По мнению авторов, причинами аутосенсibilизации явились предшествующие репродуктивные потери, а также прием препаратов гестагенового ряда в анамнезе.

Таким образом, возможность как спонтанного, так и индуцированного появления аутоантител к прогестерону делает актуальной изучение проблемы влияния патологической аутосенсibilизации к этому гормону на репродуктивную функцию женщины.

Исследование патогенеза ранних репродуктивных потерь позволило обосновать целесообразность использования термина «потеря

беременности», а не привычный выкидыш. Установлено, что первом триместре в 75% случаев наблюдений сначала происходит гибель эмбриона, и лишь потом возможны проявления угрозы прерывания или выкидыш. Благодаря возможностям ультразвукового исследования диагноз неразвивающейся беременности или анэмбрионии нередко ставится до появления клинических симптомов прерывания [5,45,67,89].

Инфекционные аспекты невынашивания. Среди причин преждевременного прерывания беременности одно из лидирующих мест занимают инфекционные заболевания [6,43,77,84]. Невынашивание может быть следствием воспалительных заболеваний органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы, а также непосредственно инфекции генитального тракта (дисбиоза влагалища, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)).[3,22,38,56]

Мнения исследователей, занимающихся данной проблемой, сфокусированы на том, что указанные этиологические причины в отдельности не всегда провоцируют танатогенез, однако сочетание их может послужить триггером в развитии внутриутробной смерти плода [77,78,79].

1.2 Роль генитальных инфекции при репродуктивных потерь.

В последние годы в физиологическом течении беременности большое внимание стали уделять нормальному микробиоценозу различных биотопов организма, обеспечивающему формирование колонизационной резистентности слизистых [1,2,3]. Однако нарушения микробиоценоза биотопов могут происходить под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов (стресс, применение лекарственных препаратов, гормональные нарушения, хронические соматические заболевания, иммуносупрессия и др.), что обуславливает развитие дисбиозов, характеризующихся нарушением соотношения микроорганизмов, с повышением содержания условно-патогенной микрофлоры в определенном биотопе и с изменением микрoэкологического гомеостаза в целом. Тем не

менее в литературе нет единого мнения о частоте и характере различных форм дисбиотических изменений влагалища при невынашивании беременности [3,18,37,57], что, возможно, обусловлено отсутствием патогенетического подхода к изучению микрофлоры. До настоящего времени микробиоценоз влагалища оценивают только по характеру микрофлоры просветной области и без учета влияния на нее локальных факторов противoinфекционной защиты.

Нарушения микробиоценоза, приводящие к увеличению уровня условно-патогенных микроорганизмов, запускают каскад иммунологических реакций на локальном и системном уровнях. Установленными факторами, стимулирующими синтез цитокинов в моноцитах, макрофагах, являются микроорганизмы и их продукты. В свою очередь, увеличение провоспалительных цитокинов может приводить к нарушению формирования гестационной иммуносупрессии, обусловленной усилением продукции Т-хелперов 1 типа и сопровождающейся патологией процессов имплантации, роста и развития эмбриона [8,10,45,78]. Микробиоценоз влагалища нельзя рассматривать как изолированный биотоп. Гормоны гестации влияют на кислотность среды и тем самым нарушают микробное равновесие биоценозов всех слизистых оболочек беременной. Выраженный дисбиоз кишечника и полости рта, как правило, не учитываемый акушерами-гинекологами, может быть причиной не только патологического течения беременности и родов, но и определять формирование кишечного биоценоза новорожденных [6,29,44,76].

Известно, что при воздействии неблагоприятных факторов среды, хронических воспалительных процессов, инфекционных заболеваний, нерациональном питании и др. могут индуцироваться стойкие изменения в иммунной системе женщин. Если беременность наступает на фоне таких изменений, они могут привести к патологии развития плода.[8,34,65].

Важную роль может играть и феномен эпигенетического материнского

иммунного импринтинга[11,29,36,71], который зависит от трансплацентарного поступления избытка или недостатка определенных антител от матери к плоду.[11,43,85].

Ведущая роль внутриутробной инфекции в структуре причин репродуктивных потерь (перинатальной гибели плода, невынашивания беременности) определяет актуальность всестороннего изучения данной проблемы и, в частности поиска, новых методов реабилитации женщин, имеющих данный неблагоприятный анамнез[13,14], Внутриутробные инфекции являются причиной всего спектра патологии: инфекционных заболеваний плода, пороков его развития, мертворождений, невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода. [14,17,18].

Предгравидарная подготовка женщин с репродуктивными потерями, обусловленными внутриутробным инфицированием, включающая использование МРТ, обеспечивает более эффективную их реабилитацию благодаря нормализации функционирования иммунной системы что обуславливает в последующем снижение частоты репродуктивных потерь в ранних и поздних сроках и увеличение частоты рождения здоровых детей по сравнению с традиционным методом терапии.[19,20,21].

В связи с вышесказанным, целью нашего исследования стало выявление факторов риска повторных репродуктивных потерь у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе на этапе подготовки к последующей гестации и разработка дифференцированного подхода к тактике ведения беременности на основании комплексного клинического и лабораторного обследования состояния фетоплацентарной системы для снижения перинатальной заболеваемости и смертности[24,29,35].

Непосредственной причиной внезапной смерти плода, как известно, считается нарушение кровотока и оксигенации тканей. Все остальные причины, которые могут быть в основе фатального нарушения

кровообращения, это заболевания или повреждения, инфицирующие патогенетическую цепочку, патология плаценты, хромосомные аномалии, метаболические дефекты, врожденные мальформации, инфекции[3 8,40,42].

Несмотря на то, что большое количество работ посвящено поиску скрининговых маркеров осложненной беременности, для доказательства их клинической значимости необходимы дальнейшего исследования.

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из самых распространенных состояний у женщин репродуктивного возраста, при котором нормальная микробиота влагалища замещается высокими концентрациями других микроорганизмов, преимущественно анаэробных. БВ повышает риск развития инфекций, вызываемых абсолютными патогенами, увеличивает риск передачи ВИЧ, женщины с БВ чаще имеют воспалительные заболевания органов малого таза [78,79].

Проведенные в последние годы микробиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи между нарушениями биоценоза нижних отделов репродуктивного тракта и интраамниальным инфицированием плаценты. При этом в плацентах выявляются в 56,4% бактериальная флора, бактериально-вирусные ассоциации в 34,3% [23,24,25]. Представленная вариабельность данных о составе микрофлоры плаценты и околоплодных вод может зависеть от ряда факторов: возраст женщин, акушерский и гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология и прочие. Несмотря на неоднородность показателей авторов, установлено, что ВУИ в большинстве случаев вызывают представители условно-патогенной микрофлоры (бактероиды, некоторые роды стафилококков, стрептококки, энтеробактерии, кандиды), микоплазмы и уреоплазмы[26,28].

Проведенные в последние годы микробиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи между нарушениями биоценоза нижних отделов репродуктивного тракта и интра-амниальным инфицированием плаценты. При этом в плацентах выявляются в 56,4% бактериальная флора,

бактериально-вирусные ассоциации в 34,3% [78,80]. Представленная вариабельность данных о составе микрофлоры плаценты и околоплодных вод может зависеть от ряда факторов: возраст женщин, акушерский и гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология и прочие. Несмотря на неоднородность показателей авторов, установлено, что ВУИ в большинстве случаев вызывают представители условно-патогенной микрофлоры (бактероиды, некоторые роды стафилококков, стрептококки, энтеробактерии, кандиды), микоплазмы и уреаплазмы.

Изменения реактивности организма беременных имеют физиологическую направленность, однако дисрегуляция различных функциональных систем, особенно гемокоагуляционной, под влиянием психоэмоциональных воздействий, физических перенапряжений, различных видов токсикоза беременных, вирусных и бактериальных инфекций способствует возникновению самых различных заболеваний[82,83,84].

При нормальной беременности имеется склонность иммунной системы матери к переключению с ухода от потенциально повреждающего ответа 1-го типа - Th1 (воспалительного) к ответу 2-го типа - Th2 (супрессорному). Беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более сильному развитию вирусной инфекции. Доказательством является повышенная частота заболеваемости и различных осложнений вирусной инфекции у беременных по сравнению с небеременными женщинами[86,88]. Тяжелее протекают корь, грипп, увеличивается частота рецидивов герпетической инфекции [89,].

В отсутствие внешних воздействий у беременных женщин не отмечается ни стимуляции метаболизма нейтрофилов, ни активации системы комплемента[76]. Гестационная иммуносупрессия является приобретенным функциональным состоянием иммунной системы, когда значительно снижается ответ на слабые раздражители, но сохраняется высокий уровень

реактивности на сильные раздражители.

Иммунная система матери находится в состоянии постоянной готовности включения Th1 пути (клеточный) в ответ на массивное инфекционное воздействие. Под влиянием вирусов запускается активация клеточных макрофагов и усиливается синтез ими интерлейкина-12 (ИЛ-12) [29]. Последний активирует NK-клетки, которые начинают синтезировать цитокины Th-пути. Эти цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-2, ИЛ-3) способствуют превращению NK-клеток в LAK-клетки. Цитокины усиливают выработку прокоагулянта fgl2 эндотелия, что способствует ускоренному превращению протромбина в тромбин. Тромбин способствует повышению выработке эндотелиоцитами ИЛ-8, который активирует палочкоядерный лейкоцит [89,90].

Многие вирусные инфекции способны вызывать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения , часто вирусные инфекции как острого, так и латентного течения способны вызвать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие поражения эндотелия сосудов, формирование вторичного АФС и/или иммунологических нарушений [95,96]. По данным В.М. Сидельниковой, частота женщин с привычным невынашиванием беременности, имеющих цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ), колеблется от 55 до 85 %. Согласно результатам исследований [98,99], наличие различных вариантов течения герпетической инфекции у женщин, перенесших НБ, зарегистрировано в 67,6 % [99].

Риск инфицирования эндометрия резко увеличивается при изменении микроциноза влагалища. Во многом это связано с неблагоприятной экологической обстановкой, нарушениями иммунного статуса, нерациональным применением антибиотиков [6,22,34,78]. В последние годы широкое распространение получили ИППП: хламидийная, гонококковая, микоплазменная, уреоплазменная инфекции), а также персистенция вирусов

Коксаки А и В, герпеса, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса папилломы человека (ВПЧ) [8,32,76].

Известно, что персистенция вирусной инфекции приводит к активации систем гемостаза и иммунитета, которые участвуют в процессах гибели эмбриона [2,19,45,58]

На основании проведенного исследования сделали вывод о том, что причинами развития АГП чаще всего становятся воспалительные заболевания органов малого таза. Авторы отмечают, что 32 % женщин с НБ в прошлом имели в анамнезе аборт, которые способствовали хронизации воспалительного процесса органов малого таза. Зачастую причинами этих процессов становились: ЦМВ, ВПГ, уреаплазменная инфекция [37]. эндотелия сосудов (вирус простого герпеса - ВПГ, вирус иммунодефицита человека, аденовирусы и др.) и/или иммунных нарушений, обусловленных нарушением синтеза цитокинов и активацией fgl2 на эндотелий [35].

Некоторые вирусы (цитомегаловирус, ВПГ) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении [28,99].

Снижает уровень гуморального противовирусного иммунитета и гормональная иммуносупрессивная терапия, проводимая до и во время беременности [43].

Беременность представляет собой состояние, когда параметры гемостаза, характерные для небеременных, меняются, адаптируются к новым изменившимся условиям в связи с появлением фетоплацентарного комплекса [78].

Серьезной задачей перинатальной медицины является внутриутробная инфекция, которая может явиться причиной перинатальной заболеваемости и смертности матери и ребенка, несмотря на очевидные успехи в акушерской терапии и выхаживания новорожденных [2, 4, 5, 19, 34, 43,51]. Это

объясняется снижением иммунореактивности населения, ухудшением экологической обстановки, широким применением различных лекарств, обладающих иммуносупрессивной активностью, а также стрессовыми ситуациями, нарушающими иммунный гомеостаз.

Репродуктивные потери, особенно привычная ее потеря, ассоциируется в равной мере, как с сочетанной инфекцией, так и с инфекцией урогенитального тракта, обусловленной одним возбудителем. В современных условиях максимальный риск невынашивания беременности имеют больные урогенитальными инфекциями, вызванными *Chlamydia trachomatis* и дрожжеподобными грибами рода *Candida*, как возбудителями моно- и сочетанной инфекции, а так же вирусом простого герпеса в сочетании с другими микроорганизмами.

Наиболее тяжелые и распространенные воспалительные изменения в элементах фетоплацентарного комплекса наблюдаются при сочетанной инфекции, и в исходе такой беременности превалирует гибель эмбриона/плода. [77,78].

При репродуктивных потерях независимо от наличия урогенитальной инфекции преобладают низкие сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа и особенно интерлейкина-6. При урогенитальной инфекции невынашивание беременности связано с цитокиновым дисбалансом, который характеризуется низкой концентрацией интерлейкина-6 и нарушением прямой корреляционной связи между уровнями провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6, характерной для благоприятного исхода беременности [56,60,61].

Разработка и внедрение в медицинскую практику комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий после потери беременности при урогенитальной инфекции и инструкции по подготовке к родам и ведению беременности у женщин при инфекции урогенитального

тракта позволяет получить благоприятный исход при последующей беременности у 90,5% пациенток с невынашиванием беременности и снизить частоту самопроизвольного прерывания беременности у больных урогенитальными инфекциями до общепопуляционного уровня [77,78,80].

1.3 Морфофункциональное состояние плаценты при внутриутробных потерь плода.

Изучение причин репродуктивных потерь плода является актуальной проблемой современного акушерства в связи с отсутствием общепринятой классификации, наличием множества факторов риска, нерешенными вопросами патогенеза и неясным танатогенезом. [2,7,14,15]. Поэтому при их определении крайне важной является полноценная информация о состоянии здоровья женщины, клиническом течении беременности, лабораторных показателях, функциональном состоянии плаценты, изменениях пуповины [16,18,20].

Этиология репродуктивных потерь многообразна, нередко этиологические факторы не имеют клинических проявлений до беременности. Плацентарная недостаточность (ПН) достигает 60-65,6% в генезе репродуктивных потерь [22,23].

Пуповина, равно как и плацента, закономерно рассматривается в качестве основной структуры, обеспечивающей нормальное развитие беременности и плода [1,8,11].

Именно сосуды пуповины обеспечивают все виды обмена между матерью и плодом. Нормальная пуповина содержит три кровеносных сосуда (две пуповинные артерии и одну непарную пуповинную вену), окруженных достаточным слоем вартонов студня, обеспечивающего их защиту [24,27,28].

Многолетние исследования показывают, что плацентарная недостаточность (ПН) одна из важнейших причин антенатальной смертности (60,7%). Нередки случаи, когда плод погибает в результате острой ПН (отслойка нормально расположенной плаценты - ОНРП, формирование

плацентарных инфарктов), вследствие чего происходит острое нарушение плацентарной перфузии. Тем не менее, хроническая гипоксия плода, приводящая к дисфункции плаценты и ацидозу, являются основным триггером в патогенезе РП [29,32,34].

Плацента как полноправный компонент этой системы, является промежуточным звеном и обладает как прямыми (материнский организм - плацента- плод), так и обратными связями в сторону матери от плода к плаценте [26,65].

В тоже время имеется мало работ посвященных проблеме взаимосвязи морфологических и гистологических изменений в плаценте при недонашивании беременности с клинико-морфологическими изменениями новорожденных, родившихся недоношенными. Следует отметить, что мало уделяется внимания проблеме этих взаимосвязей в свете инфекционной патологии [12,58,72,88].

Таким образом, исследование и повторное определение факторов риска наступления преждевременных родов, а также влияния этих факторов и особенно инфекционного, на новорожденных детей, является необходимым условием разработки более эффективных программ прогнозирования и профилактики возможных нарушений, как со стороны женщины, так и со стороны ребенка [25,44,92].

В настоящее время доказана важнейшая роль инфекционной патологии в генезе хронической ПН. Ведущее место занимает вирусная инфекция, приводящая к нарушению формирования сосудистого русла, недостаточности фаз инвазии трофобласта, парадоксальной функции клеток эндотелия и гипоксии [35,37]. Зарожденное хроническое изменение децидуальной перфузии, дезорганизует компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. При продолжительном или вторичном влиянии вирусного агента происходит чрезмерная активация компенсаторных механизмов, сменяющихся

необратимыми изменениями в плаценте [40,42].

Рассмотрение васкуляризации хориона с позиций современных представлений об установлении аллантаоисного кровообращения и его адекватным потребностям растущего организма приводит, к формированию концептуального понимания важности этапа превращения вторичных ворсин в третичные, как критического периода эмбрионального развития, определяющего успешность полезного результата функционирования системы «мать-плод» на протяжении всего предстоящего и большего периода гестации [5,34,56].

Вместе с тем, имеются единичные данные о состоянии ангиогенеза в цикле зачатия у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, в том числе с ранними репродуктивными потерями [3,14,49]. Кроме того, до настоящего времени остается не до конца изученным процесс ангиогенеза ранней плаценты у женщин с потерями беременности в анамнезе [6,67].

Таким образом, высокая частота акушерских и перинатальных осложнений при различных формах патологии хориона на ранних сроках диктует необходимость более глубокого изучения данной проблемы.

Отслойка хориона в I триместре является одним из распространенных осложнений беременности, являющихся следствием различных эндотелиопатий, иммунологических, гемостазиологических, эндокринных нарушений. При субамниотических гематомах инфекционный фактор играет существенно большую роль, чем при субхориальных. Субамниотические гематомы возникают на 3-6 неделе позже субхориальных, имеют больший объем и длительно подвергаются обратному развитию. Патологические изменения гемодинамики в матке более выражены при субхориальных гематомах, что требует использования, наряду с гемостатической терапией, медикаментозной коррекции состояния кровотока на уровне микроциркуляции [2,34,44,86,90].

Имплантация, инвазия трофобласта, становление функций плаценты,

состояние функциональной зрелости и дальнейшее функционирование плаценты, представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые могут нарушаться при тромботических состояниях и в случае генетически детерминированных дефектов гемостаза, сопровождающихся преобладанием эффектов свертывающей системы гемостаза [4,26,39,43,58].

Огромную роль в реализации процессов гестации играет фибринолитическая система, обеспечивающая гомеостаз посредством ферментативных и неферментативного звеньев, в том числе контроль и регуляцию физиологического процесса депозитации фибрина, полимеризации фибрин-мономеров, консолидации фибрина, а в ряде случаев, предотвращая депозицию фибрина в области сосудистого ложа [3,22,67].

Следует отметить, что в доступных данных ограниченно представлены сведения о патогенезе отслойки хориона на ранних сроках, недостаточно изучены особенности функционирования в данных условиях маточного кровотока. В результате отсутствия концептуального понимания интимных процессов ангиогенеза, тканевой проницаемости, процессов транспорта, гемостаза, возможностей компенсаторно-приспособительных механизмов отсутствуют единые подходы к коррекционным мерам, медикаментозной терапии, оценки ее адекватности, своевременности, эффективности и безопасности [7,37,49,61,79].

Морфологическим исследованиям при РП в последние годы уделяется большое внимание, в связи с возможностью определения четкой морфологической картины процессов, приводящих к «замиранию» беременности [4,7,56,88].

В обычной практике патологоанатомы при исследовании соскобов из полости матки констатируют лишь обратное развитие маточной

беременности или констатируют наличие маточной беременности, не указывая даже в предположительной форме основной или комбинации причин, вызвавших раннюю потерю беременности [22,24].

В единичных случаях биопсию эндометрия используют для оценки эффективности прегравидарного лечения женщин после РП. В научных исследованиях [25,26,27] биопсия эндометрия, взятая на 23-24 дни менструального цикла до и после курса метаболической терапии, оказалась весьма полезной для проверки лечебного эффекта. Но в условиях полиэтиологичности неразвивающейся беременности важным фактором становится оптимальное время взятия биопсии эндометрия; оно должно определяться конкретной причиной ранней потери беременности [35,37].

Таким образом, квалифицированное патоморфологическое исследование соскобов из полости матки при РП, должно быть нацелено на выявление этиопатогенетических механизмов заболевания, и при взаимодействии с акушерами-гинекологами позволит решить многие диагностические задачи по решению проблем НБ [37,38,40]. Плацента, являясь динамичным органом, чья структура и функции изменяются в течение беременности, играет интегральную роль в вертикальной передаче вирусов, таких, как вирус цитомегалии и ВИЧ, от матери к плоду [Koi И. et.al., 2017]. Образующийся барьер между материнским и плодовым кровотоком относительно резистентен к вирусной инфекции. При изучении чувствительности клеток трофобласта к инфицированию аденовирусом и ВПГ, а также экспрессии вирусных рецепторов показано снижение их при конечной дифференцировке клеток трофобласта в синцитиотрофобласт.

В чувствительных к вирусу недифференцированных клетках вневорсинчатого цитотрофобласта происходят патологические изменения (апоптоз) при инфицировании их аденовирусом в присутствии децидуальных лимфоцитов, использующихся для стимуляции иммунного ответа к вирусной

инфекции [19,88,].

Предполагается, что вирусная инфекция клеток вневорсинчатого трофобласта может негативно влиять на процесс плацентарной инвазии и предрасполагать к неблагоприятному репродуктивному исходу в результате дисфункции плаценты. Большая часть заболеваний беременных, которые приводят к ВУИ плода, протекают в субклинической или латентной формах [4,19,25,27]. Инфицированность плода и новорожденного может быть вызвано как острой, так и хронической персистентной бактериальной или вирусной инфекцией.

Особенно заслуживают внимание урогенитальные инфекции (кольпит, цервицит, сальпингофарит, цистит, пиелонефрит) и хронические неспецифические заболевания легких [29,99]. У большинства женщин с отягощенным акушерским анамнезом обнаруживается смешанная персистентная вирусная инфекция. Ряд акушерских патологий (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, эндометриты) связывают с широко распространенными вирусами, персистирующими в организме (ВПГ, цитомегаловирусы, энтеровирусы) [45,49,55].

Морфологической основой формирования данных нарушений являются тромбозы плаценты, чьи особенности возникновения, расположения и развития формируют клинический вариант патологии. Такое понимание патогенеза и относит беременных с упоминаемой патологией к группе лиц повышенного риска по возникновению невынашивания беременности, а следовательно обосновывает необходимость реализации против о тромботической терапии во время беременности, при родах и в послеродовом периоде [8,14,55]

Несмотря на то, что большое количество работ посвящено поиску скрининговых маркеров осложненной беременности, для доказательства их клинической значимости необходимы дальнейшие исследования. В связи с небольшой предикторной ценностью отдельных лабораторных показателей

перспективным направлением научных исследований по данной проблеме является решение задач предсказательного моделирования с использованием сочетаний наиболее информативных индикаторов патологических процессов[5,49,65].

Выявление такого рода универсальных факторов - аларминов, - сигнализирующих о неблагополучии в системе мать-плацента-плод, предоставляет ценную дополнительную информацию для клинических суждений. Определение критериев нарушения материнско-фетальных взаимодействий в ранние сроки гестации позволяет избежать недооценки факторов риска прерывания беременности, не связанных с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития (ВПР) плода, а также предотвратить формирование перинатальной патологии, обуславливающее проведение многокомпонентной, в большинстве случаев неэффективной терапии патологических состояний, не поддающихся медикаментозной коррекции в силу упущенного времени[3,32,49,78,92].

Такой подход позволил установить, что СПП в 55-62 % случаев наблюдений является нарушением в коагуляционном или тромбоцитарном звеньях системы гемостаза, т.е. внешне скрытой формой протекания тромбофилии [4,48,79,88].

Плацентарный альфа-1-микроглобулин(ПАМГ-П) является гликопротеином, однако углеводы составляют в нем лишь 4,3%. Продуцируется ПАМГ-1 в клетках децидуальной оболочки и синцитиотрофобласта. ПАМГ-1 появляется в крови уже в первые дни беременности, и его концентрация характеризует степень развития плаценты. Практически во всех случаях повышение концентрации ПАМГ-1 выше 35нг/мл на 16-18 неделе или выше 60 нг/мл на 22-23 неделе беременности позволяет диагностировать фетоплацентарную недостаточность и угрозу внутриутробного страдания плода. Повышение концентрации на 2-3 недели опережает развитие клинических или ультразвуковых признаков подобных

нарушений [12,44,77].

Альфа-2-микроглобулин фертильности (АМГФ) является гликопротеином, с содержанием углеводов 17,5%. Увеличение концентрации АМГФ во время беременности свидетельствует о неблагополучном протекании беременности [14,37,68].

Трофобластический бета-гликопротеин (ТБГ) является белком, специфическим для беременности. Он никогда не обнаруживается у здоровых небеременных женщин. Содержание ТБГ коррелирует со сроком беременности и определение его уровня позволяет объективно оценивать функцию фетоплацентарной системы на всех этапах развития беременности. Представленные литературные данные свидетельствуют о большой роли плацентарных белков в нормальном развитии беременности. Незнание многих патогенетических механизмов регуляции синтеза этих белков и их влияния на течение гестационного процесса побуждает к дальнейшим исследованиям [8,22,38,68,90].

Экстрагенитальная патология встречалась у 168 (82,4%) пациенток с неразвивающейся беременностью. Среди данной патологии преобладали заболевания щитовидной железы (53,9%), частые острые респираторные вирусные инфекции (19,1%), хронические заболевания ЛОР-органов (18,1%). [5,43,67]

Количество диагнозов на одну пациентку с неразвивающейся беременностью составило 1,28, тогда как в контрольной группе женщин с физиологической беременностью - 0,80, т.е. существенно меньше ($p = 0,001$). Полученные нами результаты согласуются с мнением других авторов о том, что экстрагенитальные заболевания достаточно часто способствуют невынашиванию беременности [7,36,54].

У женщин с неразвивающейся беременностью возраст наступления менархе был равен 13,1 \square 1,19 лет и соответствовал популяционным нормам. Средний возраст начала половой

жизни составил 19,2 ± 2,36 лет, что на 18,5- 21,5% выше средних показателей в Российской Федерации 15,8-16,2 лет. Следует отметить, что в контрольной группе средний возраст менархе (12, 8 ± 1,04 лет) и начала [2,19,36,78].

Несмотря на усилия клиницистов, по совершенствованию оказания амбулаторной и стационарной помощи беременным, частота самопроизвольного прерывания беременности в разные сроки, снизившись до определенного уровня, длительное время остается постоянной [72,85].

1.4 Клинико-морфологическая оценка эффективности прегравидарной подготовки.

Заключительным этапом прегравидарной подготовки семейной пары, страдающей РП, является оценка эффективности проведенной терапии для того, чтобы максимально снизить риск последующих репродуктивных потерь. Этот этап в практическом акушерстве не совсем востребован, а планировать следующую беременность без оценки эффективности проведенного лечения не вполне обоснованно, [41,42].

Клинико-лабораторные исследования, проводимые после лечения семейной пары индивидуальны для каждой доминирующей причины РП. По данным разных авторов, кроме стандартных клиничко-лабораторных тестов контроля эффективности проведенного лечения, таких как нормализация микробиологических показателей, элиминация патогенной микрофлоры, наличие ультразвуковых признаков полноценной лютеиновой фазы предлагается проводить более перспективные исследования. Большое внимание уделяется иммунно-гистохимическому исследованию эндометрия [45,46,49].

В ряде работ проведено гистологическое исследование эндометрия и анализ концентрации гликоделина в эндометриальных секретах, полученных в секреторной фазе цикла, и было установлено, что от уровня гликоделина зависит готовность железистого компонента эндометрия к беременности. Беременность можно планировать, если уровень гликоделина в

менструальной крови не ниже 16000 нг/мл [57,60,64,65].

Преконцепционная оценка факторов риска и коррекция выявленных нарушений- наилучший доказанный способ снижения акушерских и перинатальных осложнений [19,38,66]: материнской перинатальной смертности, материнской и неонатальной заболеваемости, распространенности врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных аномалий у плода, частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, а также социальных и экономических последствий для общества, связанных с выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей и детей-инвалидов. В 2016 г. был опубликован клинический протокол «Прегравидарная подготовка» [39,55,72], отражающий консенсус экспертов по вопросам подготовки супружеской пары к беременности в различных клинических ситуациях, основанный на изучении отечественной и мировой доказательной базы. Документ прошел два общественных слушания в рамках общероссийских конференций; над его созданием и совершенствованием работали более 60 специалистов из разных областей медицины [22,82,95].

Общие положения прегравидарной подготовки рационально спланированная заблаговременная прегравидарная подготовка значительно снижает вероятность рождения детей с ВПР: дефектами нервной трубки (ДНТ), пороками сердца, челюстно-лицевыми пороками и хромосомными аномалиями [9,24,46,84].

Прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу. Врачи любых специальностей должны также учитывать возможность наступления беременности у таких женщин и информировать о предполагаемых рисках для их здоровья, плода и новорожденного как самого заболевания, так и проводимого лечения [25,64,77,96].

Прегравидарное обследование и коррекция выявленных заболеваний

женщины снижают риск осложнений беременности, родов и послеродового периода[3,17,55,81].

Репродуктивное просвещение и прегравидарное консультирование - безальтернативные методы повышения информированности населения по вопросам сохранения репродуктивного здоровья, профилактики аборт и приверженности планирования и подготовки беременности[2,19,34,63].

В интересах сохранения здоровья матери и ребенка интергенетический интервал должен составлять не менее 24 + 9 мес(время от родоразрешения до зачатия плюс 9 месяцев беременности). При наличии экстрагенитальных заболеваний оптимальная длительность интергенетического интервала зависит от сроков их компенсации[4,26,89,92].

Единственный путь гарантированного обеспечения оптимального периода между беременностями - рациональная контрацепция[2,55].

Данные литературы убедительно свидетельствуют о важной роли эндометриальных белков, наиболее значимым из них является а-2-микроглобулин фертильности (АМГФ). Снижение уровня эмбрионального белка АМГФ в сыворотке крови ниже 400 нг/мл приводит к метаболическим и иммунным нарушениям [67,68,70] для оценки эффективности лечения предложила определение качественного состава иммуноглобулинов в аспирате эндометрия. Снижение иммуноглобулинов А, G, М достоверно свидетельствуют об эффективности проведенного лечения хронического эндометрита.

Несмотря на сложность и актуальность проблемы, на сегодняшний день нет единого алгоритма ведения пациенток с РП. Существует множество методов обследования, позволяющих объективно оценить состояние репродуктивной системы женщины, однако нет единых доступных скрининговых тестов контроля эффективности проведенного лечения, позволяющих с уверенностью судить о готовности женщины к последующей беременности и без которых женщине планировать беременность не

рекомендуется. Выше изложенное явилось предпосылкой к планированию настоящего исследования, определило его цели и задачи [79,80,82].

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнено на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета (зав. кафедрой – доцент Г.А. Ихтиярова) Бухарского государственного медицинского института (ректор – проф. Тешаев Ш.Ж.) на базе областного перинатального центра (директор-Бахронова Н.Р.) , а также родильных домах № 1 (глав врач - Саидова З.М.) города Бухары.

2.1 Клиническая характеристика материала

Для решения поставленных задач данной диссертационной работы нами было проведено исследование в 2 этапа. В I этапе - проведено ретроспективное исследование 75 историй беременности и родов с репродуктивными потерями (РП). Во II этапе – проведено проспективное обследование 65 женщин с РПП в анамнезе для предгравидарной подготовки до беременности.



Рис.1 Дизайн исследования

В свою очередь женщин с РПП в анамнезе, были разделены на 2 группы: 1 основная группа – 39 беременных, которым производилось предгравидарная подготовка не менее 3-х месяцев; 2 группа сравнения – 26 беременных которым не производилось предгравидарная подготовка. В контрольную группу были включены 30 пациентки с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, физиологическим течением беременности и родов, родивших живого ребенка. Все обследованные беременные постоянно проживали в Бухарской области Республики Узбекистан.

Критериями включения в основную группу и группу сравнения были: установленный диагноз РП; возраст беременных до 40 лет; наличие информированного согласия беременных на участие в научных исследованиях.

Критериями включения в исследование беременных контрольной группы были: беременность без РП; возраст беременных до 40 лет; соматически здоровые, с физиологическим течением беременности; рождение живого ребенка; наличие информированного согласия беременных на участие в научных исследованиях.

У всех обследованных беременных изучали антропометрические показатели (рост и вес) и проводили распределение по возрасту (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Средний возраст и антропометрические показатели беременных с репродуктивными потерями плода и здоровых беременных

Группы	Средний возраст, лет	Средний рост, см	Средний вес, кг
Основная группа			
Группа 1, n=30	29,3±1,2	162,3±1,4	79,4±1,7
Группа сравнения			
Группа 2, n=30	26,8±1,1	164,1±1,3	76,3±1,2
Контрольная группа			

Группа 3, n=30	27,6±1,3	166,8±1,0	74,2±1,4
Всего, n=90	26,9±1,2	164,7±1,4	71,0±1,5

Как видно из таблицы 1.1 во всех группах исследования средний возраст обследованных беременных достоверно не отличались между собой ($P>0,05$). Также, достоверной разницы между показателями всех сравниваемых групп не были обнаружены и по основным антропометрическим параметрам - росту и весу беременных ($P>0,05$) отмечала избыток массы тела и ожирение различной степени по сравнению с контрольной группы

Полученные данные указывают, что обследованные группы беременных репрезентативны между контрольной и группы сравнения

Дополнительно к вышеуказанным параметрам определяли и индекс массы тела (ИМТ) по Кетелю, которую рассчитали по следующей.

Дополнительно к вышеуказанным параметрам определяли и индекс массы тела (ИМТ) по Кетелю, которую рассчитали по следующей формуле: $ИМТ = M : P^2$,

где ИМТ - индекс масса тела,

M - масса тела (кг),

P^2 - рост (m^2). Единицей измерения ИМТ является $кг/m^2$.

Полученные результаты приведены на рис. 2.1.

При проведении исследований нами были отмечены ожирение различной степени и избыток массы тела, при котором ИМТ был равен $29,3±0,7 кг/m^2$.

Анализ полученных данных по месту жительства беременных показал, что $43,3±4,1%$ ($n=13$) беременных основной группы проживали в городах (в основном в городе Бухаре), $56,6±4,5%$ ($n=17$) были жительницами сельской местности. Практически такую же картину наблюдали и по группе сравнения - городские жительницы (в основном города Бухары)

составили $46,6 \pm 4,2\%$ ($n=14$), а сельские $53,3 \pm 4,3\%$ ($n=16$). В контрольной группе были получены близкие к вышеуказанным показателям данные: жительницы города (в основном города Бухары) составили $73,3 \pm 7,0\%$ ($n=22$); жительницы села - $26,6 \pm 3,0\%$ ($n=8$). При выборке обследованных беременных обратили внимание на репрезентативность групп и по данному параметру.

Состояли в официальном браке $97,0 \pm 1,5\%$ ($n=29$) беременных основной группы, $98,4 \pm 1,1\%$ ($n=29$) беременных группы сравнения и $98,0 \pm 1,9\%$ ($n=29$) беременных контрольной группы.

В основной группе большая часть беременных были временно не работающими и домохозяйками - соответственно $40 \pm 4,2\%$ ($n=12$) и $33,3 \pm 3,7\%$ ($n=10$), остальная часть беременных ($26,6 \pm 3,1\%$, $n=8$) были работницами физического и умственного труда. В группе сравнения полученные цифры по этим показателям статистически значимо не отличались от данных основной группы - соответственно временно не работающие составили $43,3 \pm 4,4\%$ ($n=13$), домохозяйки $33,3 \pm 3,7\%$ ($n=10$) и работницы физического и умственного труда $23,3 \pm 2,3\%$ ($n=7$). В контрольной группе данные параметры были близки со сравниваемыми группами: временно не работающие $46,6 \pm 7,0\%$ ($n=14$), домохозяйки $23,3 \pm 2,3\%$ ($n=7$), работницы физического и умственного труда $25,5 \pm 6,1\%$ ($n=9$).

2.2. Методы исследования.

Всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование с применением функциональных и лабораторных методов.

2.2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин.

2.2.2. Акушерское исследование

При сборе анамнеза, с целью более глубокого изучения наследственности, выявления факторов риска осложнений беременности,

дополнительно к общепринятой методике использовали анкетирование пациенток.

Изучали истории родов, данные анамнеза и объективного исследования, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, проведенных на базе городских и областных родильных домов №1 и №2, результаты методов лечения беременных, исход родов.

Сбор анамнестических данных включал жалобы, изучение наследственного и семейного анамнеза, сведения о наличии соматической патологии, гинекологических заболеваниях, оперативных вмешательствах. Подробно изучали менструальную и генеративную функции. Выяснялась информация о половом дебюте, паритет, течение и исходы предстоящих беременностей.

При осмотре пациенток проводили измерение антропометрических показателей, определяли тип телосложения, оценивали состояние органов и систем. Проводили наружное акушерское исследование с целью определения положения и предлежания плода, тонуса матки, измерение высоты стояния дна матки над лоном, окружности живота. Проводилась аускультация сердечной деятельности плода.

Все полученные данные вводили в специально разработанную нами анкету. От каждой обследуемой беременной было получено добровольное информированное согласие на забор биологического материала и обработку персональных данных.

2.2.3. Ультразвуковое доплеровское исследование

Функциональные методы исследования

Всем больным, помимо общеклинического исследования, произведена ультразвуковое доплеровское исследование, с врачом УЗИ Рахматова Д. которую проводили с помощью аппарата SSD-280 «» (Япония), оснащенного датчиком высокой частоты (5 МГц). Ультразвуковая доплерография проводилось с помощью ультразвукового индикатора потоков крови ИПК-1 со звуковой и графической индикацией, оснащенного датчиками с рабочей

частотой 5 МГц, исследовали спонтанный и стимулированный кровоток. Допплеровское исследование проводили для установления проходимости глубокой венозной системы, состоятельности клапанов, локализации участков рефлюкса в перфорантах и соустьях, определения наличия и локализации тромбов.

Совершенствование диагностики гипоксии плода и плацентарной недостаточности на ранних стадиях их развития является важной основой профилактики тяжелых перинатальных осложнений. Большое клиническое значение в современной акушерской практике имеет изучение состояния кровообращения в сосудах матки и плода, поскольку гемодинамические нарушения в единой функциональной системе «мать–плацента–плод» являются определяющими в патогенезе многих осложнений беременности. Особое значение для качественной оценки состояния плода, фетоплацентарной недостаточности и гипоксии имеют неинвазивные ультразвуковые методы – доплерометрия сосудов матери и плода. Так как характер нарушения гемодинамики неизбежно влияет на степень тяжести внутриутробной гипоксии и как следствие ухудшает течение неонатального периода, доплерометрический мониторинг позволяет активно влиять на тактику ведения беременности.

Для выявления нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилось доплерометрическое исследование маточной артерии, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Для оценки гемодинамики использовали качественные параметры кровотока, так называемые «угол-независимые» индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ).

2.2.4. Определение гематологических показателей

Для этого использовали автоматические гематологические анализаторы «HumanCount 30TS/HumanCount 60TS». Определяли следующие

гематологические параметры: HGB- гемоглобин; RBC- количество эритроцитов; HCT- гематокрит; PLT- количество тромбоцитов.

WBC- количество лейкоцитов; LYM- количество лимфоцитов; MON- количество моноцитов; GRA- количество гранулоцитов; GRA% - процент гранулоцитов; LYM% - процент лимфоцитов; MON% - процент моноцитов;

2.2.5. Определение биохимических показателей

Определение АЛТ(AlanineAminotransferase) проводили с помощью кинетического метода определения активного АЛТ согласно экспертам IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), без активации пиридоксал фосфата (Test«HumanGesellschaftBiochemicaundDiagnostica»,Wiesbaden, Germany).

Определение АСТ (AspartateAminotransferase) также проводили с помощью кинетического метода определения активного АСТ согласно экспертам IFCC (InternationalFederationofClinicalChemistry), безактивации пиридоксалфосфата(Test«HumanGesellschaftBiochemicaundDiagnostica»,Wiesbaden, Germany).

Креатинин и мочевины, сахар в крови, билирубиноопределяли с помощью фотокolorиметрического теста для кинетического измерения(Test «HumanGesellschaftBiochemicaundDiagnostica»,Wiesbaden, Germany).

2.3.Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала

Взятие у женщины мазка на флору, на инфекции перед процедурой женщина проходит общий гинекологический осмотр на кресле с помощью зеркала.

При мазке на флору после визуальной оценки стенок влагалища врач специальным стерильным шпателем осуществляет забор материала из трех участков — влагалища, шейки матки и наружного отверстия мочеиспускательного канала. Взятый шпателем материал равномерно широким мазком распределяется по стерильному предметному стеклу. При

этом материалы из разных участков должны наноситься на стекло отдельно друг от друга. С обратной стороны стекла врач делает пометки о месте взятия мазка: U — мочеиспускательный канал, V — влагалище, С — шейка матки. После этого стекло высушивается и направляется в лабораторию. После взятия мазков врачами-лаборантами производится так называемая окраска мазков по Грамму специальными красителями, и затем – гинекологическое исследование мазков под микроскопом. Разные части клеток и бактерии окрашиваются в разные цвета, что позволяет оценить состав выделений из уретры, влагалища и шейки матки. Качественное и количественное изучение микрофлоры влагалища осуществляли по общепринятой методике

2.4. Морфологическое исследование последа

Морфологическое исследование плацент включало органомерию (измерение размеров и массы), макроскопические и цитологические исследования. Последы всех сравниваемых 3 групп беременных замораживали и доставляли в отделение морфологии областного патологоанатомического бюро Бухарской области.

Макроскопическое исследование проводили на нефиксированных плацентах. Изучению подвергали все части последа - оценивали длину пуповины и число сосудов, наличие узлов (ложных, истинных), характер прикрепления к плаценте, проводили осмотр и оценку плодных оболочек. Состояние компенсации органа определяли по весу плаценты, рассчитывали плодоплацентарный индекс (ППИ). Оценивали состояние органа на разрезе, осуществляли осмотр материнской и плодовой поверхностей.



Рис.2.1. Морфологическое исследование последа и децидуальной ткани.

Для гистологического исследования забирали не менее 10 кусочков плаценты 1 см из разных (центральных и периферических) участков диска, пуповины. После медленной разморозки, в течение суток, последа осматривались, отсекались оболочки и пуповина, плацента взвешивалась отдельно. После макроскопии плацента укладывалась плодной поверхностью вниз, и проводились параллельные разрезы, через 1 см, которые осматривали для констатации межворсинчатых кровоизлияний, участков уплотнения и инфарктов. Затем вырезали 8-10 кусочков из различных отделов плаценты (края, центральная зона, субхориальные и суббазальные участки), кусочки выбирали случайным подходом, либо в зонах явной макропатологии. Из пуповины вырезали 3 сегмента (плодный, центральный и плацентарный), а также макроскопические очаги патологии, а из плодных оболочек - длинная полоса шириной 1 см, которая скручивалась в спираль. Всего исследовали 12-15 кусочков из одного последа. В дальнейшем, кусочки дважды фиксировали в нейтральном формалине и заливали парафином. Срезы толщиной 5-7 микрон окрашивались гематоксилином и эозином.

Последующее гистологическое изучение последов проводили в 2 этапа: первый заключался в общем описании и подтверждении макроочагов патологии (варикозные узлы пуповины, межворсинчатые кровоизлияния и т.д.); Для светооптического гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе формалина с буфером фосфата. Время фиксации 1 сутки.

Затем материал отмывали в буфере фосфата (рН-7,4) 6 часов, проводили сквозь спирты поднимающейся крепости с хлороформом, затем заливали в парафин. Проводку осуществляли по стандартной методике. Серийные срезы толщиной 5микрон окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ванн-Гизон, проводили PAS-реакцию.Микроскопию осуществляли с помощью прибора Axioskop40 («Zeiss», Germany).

2.5.Предгравидарная подготовка.

Беременные с РП были консультированы акушер – гинекологом,проводилась предгравидарная подготовка у женщин с РП в анамнезе, назначалась противовирусные (протекфлазид) и препараты улучшающие кровоток фетоплацентарного комплекса (тивортин сироп).

2.6. Статистическая обработка.

Все анамнестические, клинические и лабораторные данные были подвергнуты ретроспективному и проспективному анализу с использованием персонального компьютера Pentium - 300, AMDAthlon™XP 1900+ с пакетом прикладных программ для статистической обработки «MicrosoftExcel» версия XP, раздел «Анализ данных», подразделение «Описательная статистика».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с расчетом следующих параметров: среднее арифметическое (M), ошибка среднего (т), среднее квадратичное отклонение, коэффициент корреляции, доверительный интервал. При сравнительной оценке средних величин и степени достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента - парный и непарный и ХИ - квадрат (х). Различия между показателями считали достоверными, если степень вероятности (p)<0,05. Для выявления взаимосвязи нескольких переменных был применен коэффициент корреляции Пирсона.

При анализе морфологии все полуколичественные показатели (баллы) подверглись статистической обработке по программе «Excel-7»: если распределение вариационных рядов было правильным, то использовался критерий различия Стьюдента; при атипичном распределении - критерий различия Манна-Уитни.

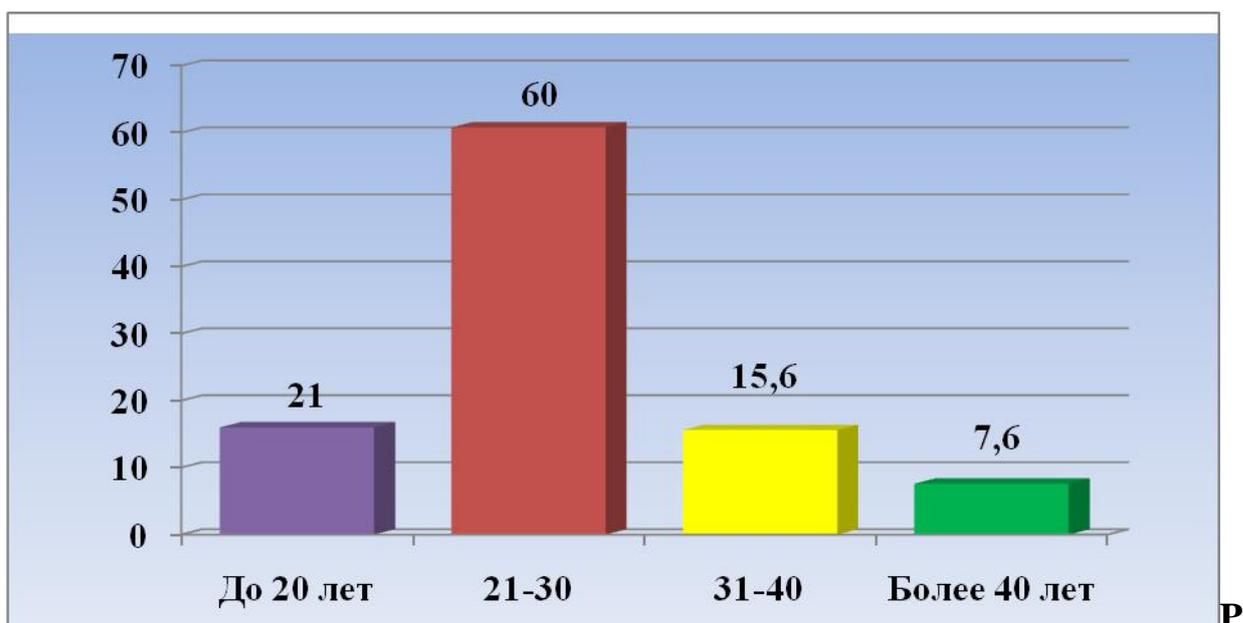
ГЛАВА III ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

3.1 Определение факторов риска перинатальных осложнений по данным ретроспективного анализа

Проведён клинико-статистический анализ 75 историй болезни беременных женщин с РП в сроке от 22 до 42 недели.

Возраст наблюдаемых беременных женщин варьировал от 18 лет до 42 года, средний возраст составил $29,0 \pm 0,56$ года.

Детальный анализ возраста беременных в анализируемых группах показал, что с наибольшей частотой РП встречается в возрасте 21-30 лет – у 45 (60%) беременных (рис. 3.1).



ис. 3.1. Возрастная структура женщин с репродуктивной потерей плода

Следовательно, существенным фактором, влияющим на течение беременности является возраст беременной. РП наиболее часто встречается в возрасте 21-30 лет. В возрасте до 20 лет и старше 40 лет увеличивается частота встречаемости РП, хотя рождаемость в этих возрастных группах ниже. Анализ встречаемости РП у беременных, проживающих в городе и в сельской местности показал, что эта патология чаще встречается у городских жительниц у 53 (70,6%), чем у сельских – у 21 (28 %).

При изучении медико-социальных факторов, приводящих к РП, выявлено следующее. Среди наблюдаемых служащих было 17 (22,6%), рабочих - 40 (53,6%), студенток – 4 (5,3%), домохозяек – 14 (18,6%). Как видно из представленного материала, среди наблюдаемых преобладали рабочие (53,6%). В эту группу входят женщины, работающие на комбинатах, фабриках и занимающиеся торговлей. Они работают в неудовлетворительных условиях, часто ездят за границу на заработки, вовремя не обследуются и не получают стационарного лечения (табл. 3.3).

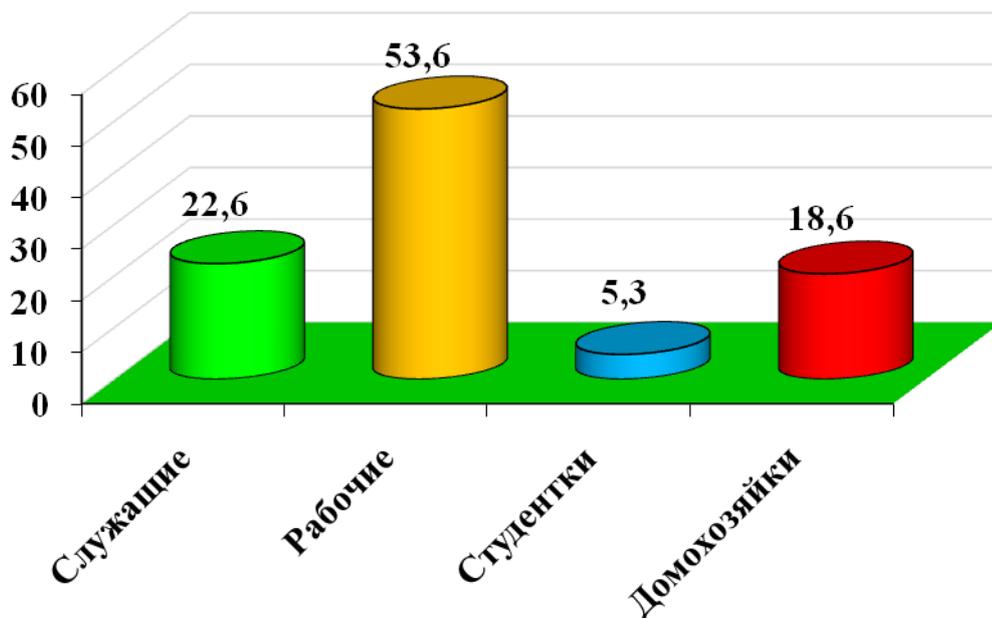


Рис. 3.2. Распределение обследованных с РП по профессиональной принадлежности

Данные о частоте встречаемости гинекологических заболеваний представлены в рис 3.3. Как видно из представленных в рисунки данных, гинекологические заболевания среди женщин с РП встречаются довольно часто.

Наиболее из перенесённых гинекологических заболеваний отмечались воспалительные заболевания женских половых органов – 18 (24%), нарушение менструального цикла – 6 (8%), бесплодие – 5 (1,5%), эрозий шейки матки – 3 (4%).

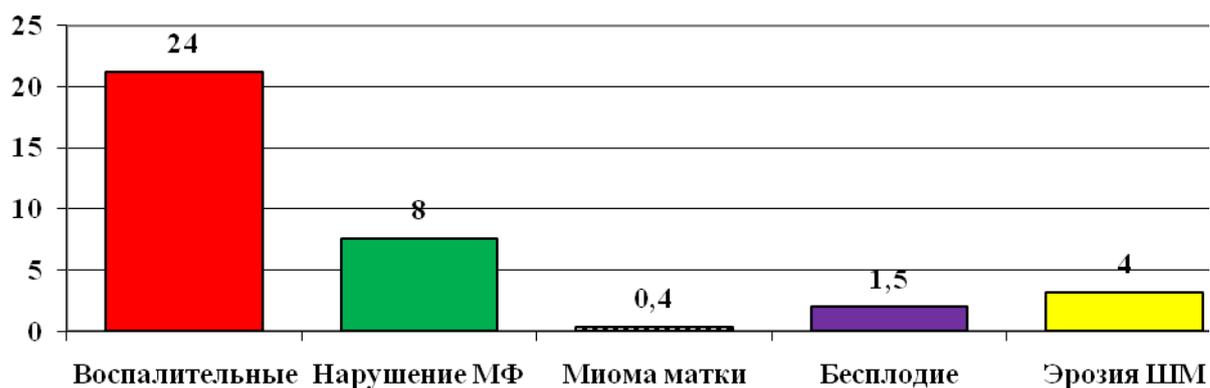


Рис. 3.3. Перенесённые генитальные заболевания у обследованных женщин

Из гинекологических заболеваний у обследованных женщин преобладали воспалительные заболевания половых органов, нарушение менструального цикла. Они являются факторами риска развития РП. Влияние этих факторов у беременных первой группы возросло в 1,5-2 раза.

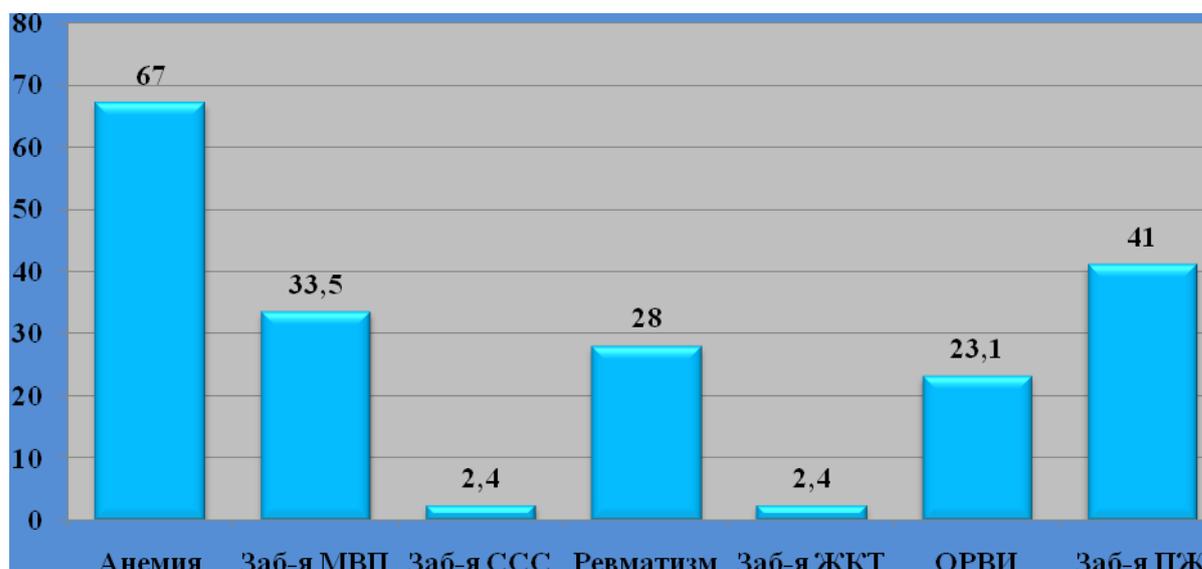


Рис. 3.4. Частота соматических заболеваний у обследованных женщин

Среди соматических заболеваний у беременных с РП преобладают анемии, воспалительные заболевания мочевыводящих путей и острые вирусные инфекции (рис. 3.4). При изучении причин соматической патологии наиболее частыми были анемия различной степени 67%, воспалительные

заболевания органов малого таза 28%, бактериальные и вирусные инфекции 33,5 %, ОРВИ 23,1% , заболевания щитовидной железы 41 %.

Наряду с этим, по историям болезни беременных с РП было изучено течение настоящей беременности. Изучение детородной функции показало, что у 24 (32,%) пациенток настоящая беременность была первой, у 35 (46,6%) – второй, у 9 (12%) – третьей, у 6 (8%) – четвертой, у 2(2,6%) – пятой (рис. 3.5.).

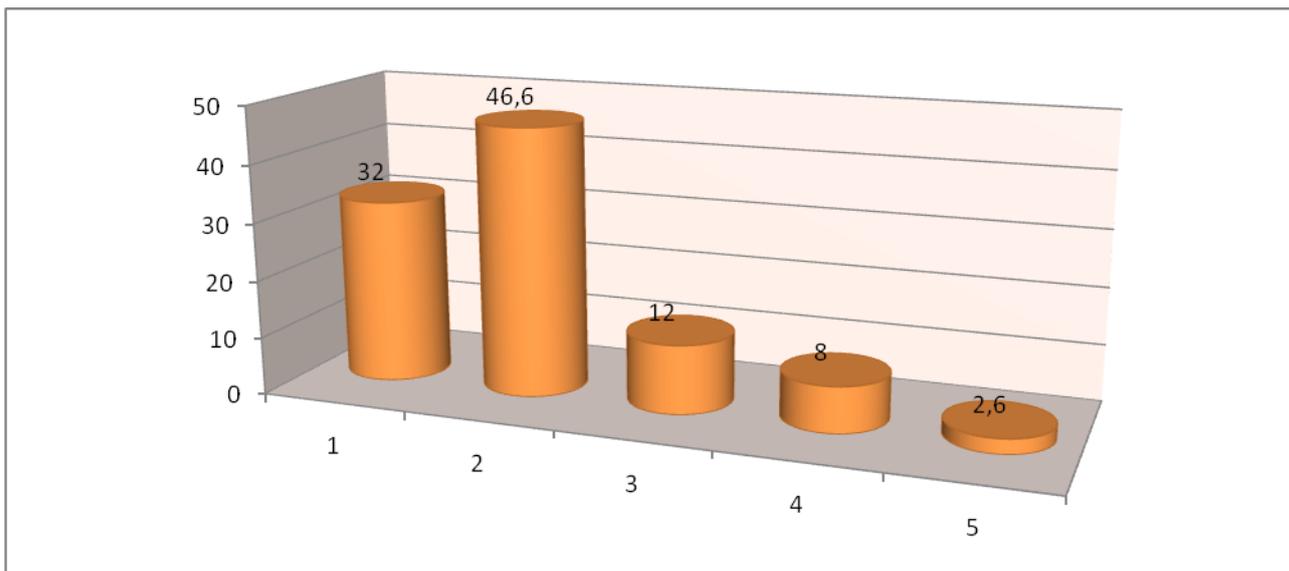


Рис. 3.5. Детородная функция у обследованных женщин

При анализе течения беременности было выявлено наличие клиники угрозы прерывания беременности - 30 (40,0%), ранние токсикозы – 6 (8,0%), преэклампсия – 7 (9,3%), многоводие – 1 (1,3%), маловодие - 1 (1,3%), гипоксия плода - 2 (2,6%), СОРП – 4 (5,3%) (рис. 3.6).

Во второй группе по сравнению с первой имеется тенденция к повышению осложнений во время беременности. Например, рвота беременных в первой группе составляет 6 (8,0%), во второй – 7 (9,3%), угроза прерывания беременности и преждевременных родов в первой группе составляет 47 (62,6%), во второй – 40 (53,3%), преэклампсия встречается чаще во второй группе – 11 (12,0%). Такие осложнения как многоводие, маловодие и СОРП наблюдались только во второй группе. Эти показатели

указывают на усугубление внутриутробного страдания плода, приведшие к его гибели.

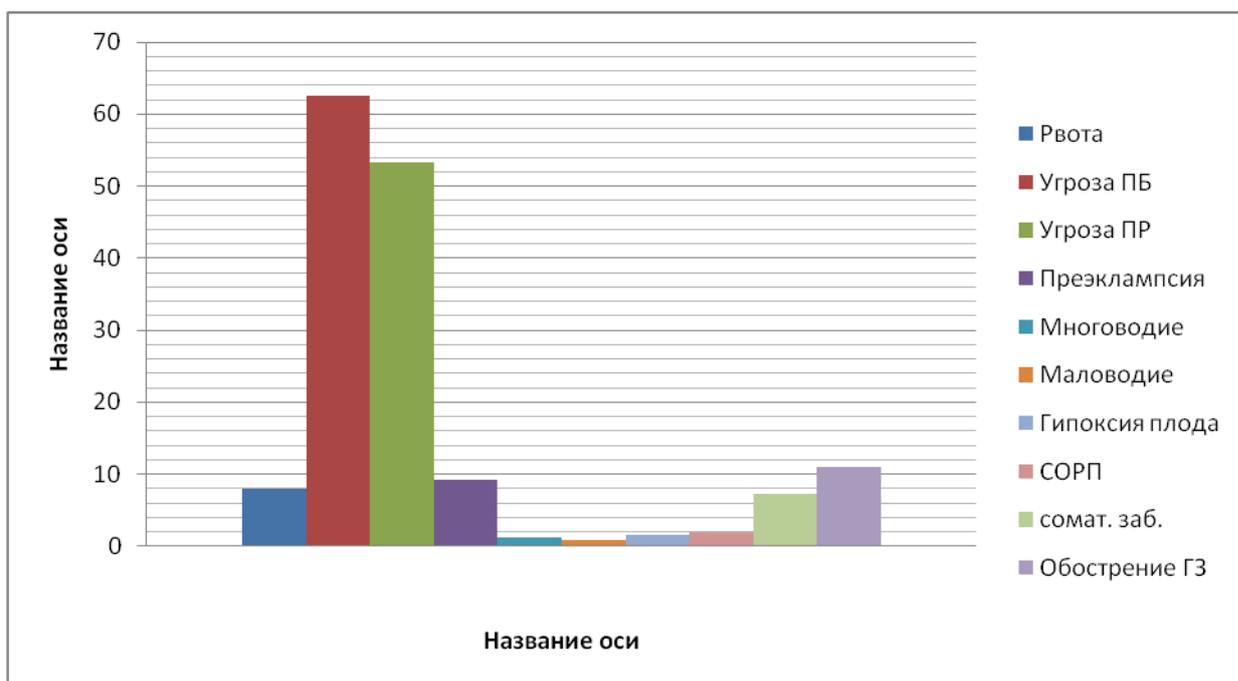


Рис. 3.6. Частота осложнений беременности у женщин

Обострение соматических заболеваний наблюдалось у 8 (7,2%) беременных. В основном это проявлялось усугублением анемии, воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь), ОРВИ. Вместе с этим у обследованных отмечались также гинекологические заболевания, такие как кольпит различной этиологии, эрозии шейки матки, киста яичника – 8 (10,6%).

В процессе изучения историй родов женщин с РП нами отмечено, что данная патология встречалась в первой группе 52 (69,3%) в сроке 28-42 недели и 23 (30,7%) в сроке 22-27 недель беременности. Как показал ретроспективный анализ при индукции родов у данного контингента пациенток мезопростолом вагинально по схеме полная экспульсия плода и последа происходила у 53 (70,6%) в сроке 28-42 недели и 48 (64,0%) в сроке 22- 27 недель беременности.

В остальных случаях 21 (28,0%) и 27 (36,0%) соответственно срокам был необходим 2-ой тур индукции. Во второй группе женщин с РП в сроке 28-42 недели оказалось 49 (65,3%) и 26 (34,6%) в сроке 22- 27 недель беременности. При индукции родов у женщин с РП простагландинами нами получены следующие данные: полная экспульсия плода и последа происходила у 46 (61,3%) в сроке 28-42 недели и 43 (57,3%) в сроке 22-27 недель беременности. В остальных случаях 29 (38,6%) и 34 (45,3%) соответственно срокам был необходим 2-ой тур индукции. У 4-х (5,3%) беременных в сроке 42 недели, в виду отсутствия эффекта от родовозбуждения, произведена операция кесарево сечение.

Таким образом, на основании анамнестических данных, гинекологической и соматической заболеваемости беременных можно сделать вывод, что в развитии РП имеет значение возраст женщины, отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза такими гинекологическими заболеваниями, как воспалительные заболевания половых органов, из соматических заболеваний значение имеет анемия и воспалительные заболевания мочевыводящих путей. Все эти факторы, по-видимому, влияют на состояние внутриутробного плода и могут привести к его гибели. Выбор метода индукции родов при РП зависит от срока гестации.

3.2 Сравнительная характеристика клинических аспектов течения родов у беременных с репродуктивными потерями плода

При поступлении в родильное отделение все пациентки проходили обследование по стандартной методике. Показатели общего анализа крови (ОАК) в изучаемой выборке не превышали нормативные значения для беременных по большинству критериев. Однако во всех группах отмечали сегментоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы по сравнению с нормой и анемию различной степени.

Показатели системы гемостаза при поступлении

Таблица 3.1

Показатель	Основная группа (n=75)	Контрольная группа (n=30)
Гемоглобин, г/л	96,8±1,59***	118,4±2,38
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,5±0,05	3,6±0,11
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,1±0,14*^^^	7,4±0,29
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	231,1±3,68*^^^	250,8±8,68
Эозинофилы, %	1,9±0,06*	1,4±0,06
С/я нейтрофилы, %	72,3±0,66*	69,2±1,41
Лимфоциты, %	20,1±0,0,28*	18,7±0,64
Моноциты, %	3,3±0,10***	4,05±0,20

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^^^ - P<0,001)

Достоверных различий между значениями многими биохимическими показателями крови до родоразрешения у женщин по сравнению с нормой не выявлено (P>0,05), однако гипопроteinемия и гипергликемия превышали норму в обеих группах, что свидетельствовало о скрытом сахарном диабете и иммунодефиците женщин с РП.

Ряд научных исследований показал, что незначительное увеличение С-реактивного белка указывает на риск возникновения тромбоэмболии, бактериальных или вирусных инфекций. В основной группе при поступлении в родильное отделение у пациенток с РП отмечали наличие увеличение С-реактивного белка от нормы (P>0,05), (табл. 3.2).

Таблица 3.2
Биохимические показатели крови до родоразрешения у женщин с РП

Показатель	Основная группа n=75	Контрольная группа n=30
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1±0,30	11,2±0,52
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,9±0,09***^^	2,0±0,11
Непр.билирубин, мкмоль/л	9,9±0,30*	8,7±0,40
Глюкоза, ммоль/л	6,9±0,21	-

Мочевина, ммоль/л	5,7±0,17***	3,9±0,17
Общий белок, г/л	59,3±0,79**	65,7±1,93
С-реактивный белок (мг/л)	4,2±0,06	2,1±0,11

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - P<0,01)

Оценка результатов коагулограммы в подгруппах показала, что в группе с РПП повышение показателей АПТВ и ПТВ отмечено у 13,4%, что достоверно выше.

Таблица 3.3

Показатели гемостазиограммы у женщин с репродуктивными потерями плода (M± m)

Показатели	Физиологическая беременность n=30	Беременные с РП n=75
АПТВ (с)	28,8±0,52	36,9±1,07***
ПТВ (с)	11,0±0,22	14,6±0,41***
Фибриноген (г/л)	3,0±0,04	5,9±0,16***
ТВ (с)	16,4±0,16	20,2±0,41***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*** - P<0,001)

Увеличение С-реактивного белка свидетельствует о воспалительном процессе, что свидетельствует о необходимости антибактериальной терапии при антенатальной гибели плода.

Немалую роль в развитии спонтанной преждевременной родовой деятельности играют гормональные взаимодействия. Известно, что прогестерон необходим для поддержания матки в нормальном тоне, посредством подавления формирования целевых контактов, синтеза простагландинов и рецепторов окситоцина.

Концентрация эстриола в материнском кровотоке является прямым маркером активности фетальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая, предположительно, активируется перед развитием родовой деятельности.

3.3 Морфофункциональное состояние плаценты у женщин с репродуктивными потерями плода

Для прогнозирования морфофункциональное состояние плацент было проведено морфологические обследование последов у женщин с репродуктивными потерями плода.

Данные о массе последов при РПП в зависимости от срока беременности представлены в таблице 1.

Таблица 3.4.

Масса последов, плодо-плацентарный индекс в зависимости от срока беременности в норме и при РПП

Неделя беременности	Масса последа в норме (г)	Масса последа при РПП (г)	Статистическая достоверность, р	Плодо-плацентарный индекс в норме	Плодо-плацентарный индекс при РПП	Статистическая достоверность, р
21-29	150,0-288,0±14,7	321,5-323±89,8	0,4	0,32±0,02*	0,8±0,1*	0,002
30-35	342,5-397,5±17,5	356,7-370±61,3	0,82	0,21±0,01	0,22±0,01	0,56
36-41	450,0-490,0±17,0	474,0-488,7±106,8	0,67	0,17±0,005	0,2±0,04	0,69

Примечание: * - статистическая достоверность различия между средними установлена, (p<0,05); **

Средняя масса последов при РПП достоверно не отличалась от популяционных показателей. Вес плацент доношенных плодов составил 490,0±33,0 г., недоношенных - 342,0±12,1 г. Однако плодо-плацентарный индекс во втором триместре при внутриутробной гибели плода превышал нормативные значения с высокой значимостью статистической достоверности. Данный факт обусловлен субкомпенсацией приспособительных функций плаценты при хроническом внутриутробном страдании плода, тем не менее недостаточных для дальнейшего развития плода.

Полученные результаты показывают, что все параметры были схожи с

показателями основной группы, но были отмечены некоторые отличия, которые заключались в следующем: во-первых, количество стерильных плацент было достоверно ниже, чем у рожениц основной группы; во-вторых, частота обнаружения грамположительных кокков была практически одинакова с частотой выявления грамотрицательных бактерий; в-третьих, микробный спектр группы сравнения был шире, за счет грамотрицательных бактерий; в-четвертых, высеваемость *Bacteroides* spp было заметно больше; в-пятых, не в одном случае в этой группе не высевались *Peptostreptococcus* spp; в-шестых, среди высеянных штаммов были обнаружены гемолитические *S.aureus*.

Данные о морфологических изменениях последов, характерных для восходящего и гематогенного путей распространения инфекционного процесса, представлены в таблице 3.5

Таблица 3.5
Частота обнаружения изменений последов у женщин с РПП

Изменения в последах	Частота обнаружения, %
Инволютивно-дистрофические изменения	
Нарушение созревания ворсин	26,0
Патологическая незрелость ворсин	12,0
Облитерирующая ангиопатия ворсин	11,0
Компенсаторно-приспособительные реакции	
Очаговая пролиферация синцитиотрофобласта	10,0
Признаки вторичной ФПН, с декомпенсацией	52,0
Инфекционно-воспалительные изменения	
Интервиллузит	20,0
Виллузит	24,0
Фуникулит	19,0
Мембранит	15,0

Децидуит	37,0
Хориоамнионит	20,0
Плацентит	16,0
Плацентит с ДНК-вирусными включениями	11,0
Отек вартонового студня	13,0

Следует отметить, что проявление маркеров восходящего пути инфицирования (хориоамнионит и децидуит) обнаружены с высокой частотой (20,0 % и 37,0 %). О гематогенном пути инфицирования плаценты свидетельствовали поражения ворсинчатого хориона (виллузит и интервиллузит), которые регистрировали в 24,0 % и 20,0 % случаев. На прогрессирование данного пути инфицирования указывали поражения плодных оболочек - хориодецидуит и мембранит (21,0 % и 15,0 %).

Таким образом, можно предположить смешанный путь инфицирования в последах женщин с РПП. Полученные нами результаты корреспондируют с литературными данными о взаимосвязи инфекционных плацентитов и неблагоприятных перинатальных исходов. Таким образом, в плаценте женщин с РПП среди аэробов доминировали КОС, среди анаэробов - *Eubacterium* sp. В полученных данных статистически значимых различий между частотой встречаемости микроорганизмов, характерных для гематогенного пути инфицирования и восходящего, не выявлено ($p > 0,05$). У женщин контрольной группы из плаценты высеяны единичные случаи монокультур УПМ, а в основной группе и группе сравнения высеваемость микроорганизмов было 3 раза достоверно высоким и практически во всех случаях обнаружены ассоциации микроорганизмов. Отмечены следующие отличия в группе сравнения от параметров основной группы: количество стерильных плацент у рожениц было достоверно ниже; частота обнаружения грамположительных кокков была практически одинакова с частотой выявления грамотрицательных бактерий; микробный спектр был шире, за

счет грамотрицательных бактерий; высеваемость *Bacteroides* spp было заметно больше и не высевались *Peptostreptococcus* spp;

ГЛАВА IV ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ

В исследование были включены 65 женщин, которые дали письменное информированное согласие на участие. Исследование проводилось проспективно комплексным лабораторно-инструментальными обследованиями на этапе предгравидарной подготовки к беременности которые были разделены на 2 группы.

Основная группа – 39 женщин, проводилась прегравидарная медикаментозная подготовка в течение не менее 3-х месяцев до наступления последующей беременности в зависимости от причины РПП. Также всем беременным *основной группы* проводилась медикаментозная профилактика плацентарной недостаточности (ПН) с ранних сроков гестации

Группа сравнения – 26 беременных женщин, которые не получали предгравидарную подготовку.

Женщины основной группы на прегравидарном этапе и во время гестации проходили комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Беременные группы сравнения проходили стандартное акушерское наблюдение и обследование в местной поликлинике. Женщины контрольной группы на прегравидарном этапе и во время гестации проходили обследование, аналогичное основной группам.

Для оценки эффективности прегравидарной подготовки в системе антенатальной охраны плода проведен анализ течения беременности в двух группах пациенток.

Средний возраст женщин основной группы составил $27,7 \pm 4,8$ лет, группы сравнения - $28,4 \pm 4,7$ лет, при этом 86% женщин исследуемых групп находились в возрастной категории от 20 до 34 лет.

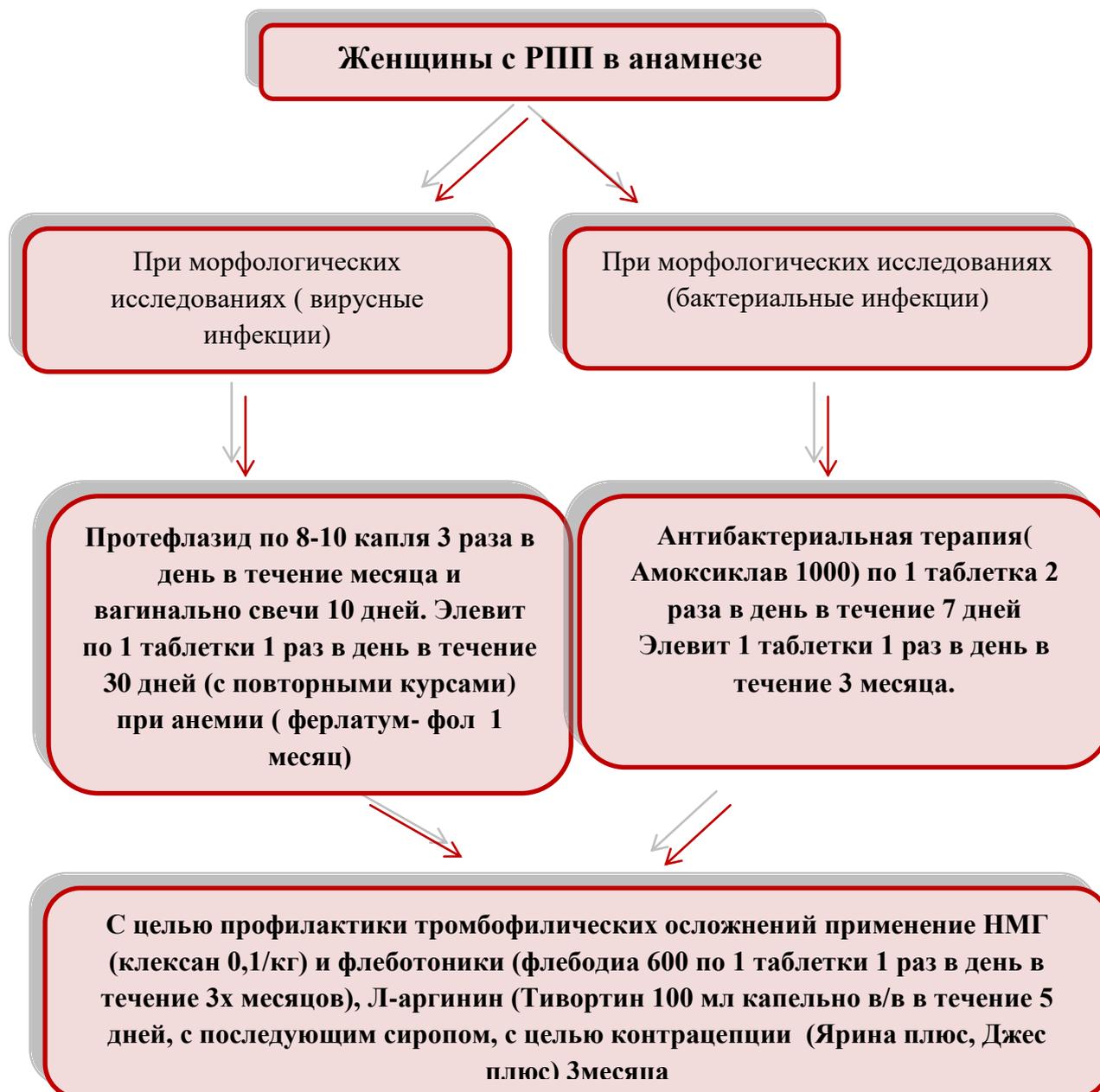


Рис. 4. 1. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин с репродуктивными потерями в анамнезе

Анализ течения беременности показал, что частота осложнений в различные сроки гестации, в частности, тех, которые приводят к развитию ФПН и представляют риск антенатальной гибели плода (угроза невынашивания, преэклампсия, хроническая гипоксия плода) была значительно выше у пациенток группы сравнения (рис. 1).

Особое внимание при ведении беременных обеих групп уделялось выявлению ранних признаков ФПН. Для этого применялись наиболее современные методы оценки функции плаценты: а именно доплерометрия маточно-плацентарно-плодового комплекса.

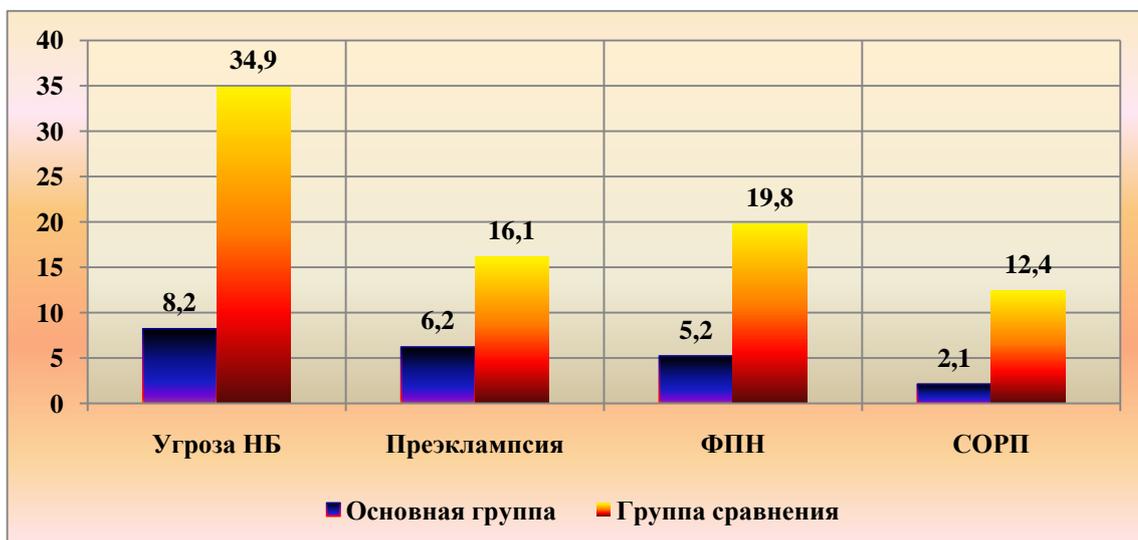


Рис.4.2. Осложнения беременности у наблюдаемых пациенток

Для оценки венозной гемодинамики использовался ультразвуковой и доплерометрический методы исследования. Для оценки маточно-плодово-плацентарного кровотока регистрировали доплерометрические индексы кривых скоростей кровотока маточных артериях (МА), артерии пуповины (АП) и среднемозговой артерии плода (СМА) (табл. 4.2). Допплерометрическое исследование входило в стандартное УЗИ плода и проводилось три раза и более (в зависимости от показаний) в течение беременности.

Исследования показателей гемодинамики в терминальных ветвях артерии пуповины у беременных позволило определить повышение сосудистой резистентности только на 38–40-й неделе гестации ($P < 0,01$) (табл. 4.1.). Комплексный анализ этих параметров показал, что наиболее ранними признаками неблагоприятного течения беременности являлось изменение гемодинамики в плаценте при доплерометрии с трехмерной реконструкцией изображения.

Несмотря на тщательную прегравидарную подготовку и наблюдение во время беременности, у 5 (5,2%) пациенток была диагностирована ФПН: у 2 беременных с сочетанным гипертензивных расстройств различной тяжести; у одной пациентки гипертензивных расстройств с сочетанием анемией II степени, у 2 женщин с отягощенным акушерским анамнезом (наличие в анамнезе более 3 медицинских аборт, самопроизвольных аборт, неразвивающейся беременности, повторные случаи антенальной гибели плода). Это диктует необходимость выделения пациенток с повторными неблагоприятными исходами беременности в анамнезе в отдельную группу диспансерного наблюдения для проведения углубленных диагностических и лечебных мероприятий.

Таблица 4.1

Показатели доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у женщин обследованных групп после ПП (M±m)

Исследуемый параметр	Основная группа n=36	Группа сравнения n=29
Систолю-диастолический объем (СДО)		
Маточные артерии	2,18±0,02***	1,89±0,05
Артерия пуповины	2,65±0,05***	3,21±0,02
Средняя мозговая артерия	4,65±0,02***	2,82±0,02
Индекс резистентности (ИР)		
Маточные артерии	0,39±0,05***	0,61±0,02
Артерия пуповины	1,11±0,02***	0,63±0,01
Средняя мозговая артерия	0,74±0,01***	0,91±0,02
Пульсационный индекс (ПИ)		
Маточные артерии	0,56±0,02***	0,93±0,05
Артерия пуповины	0,65±0,05***	0,84±0,08
Средняя мозговая артерия	1,39±0,02***	1,89±0,02

Примечание * – различия относительно данных группы сравнения значимы (***) – P<0,001)

Допплерометрия различных участков плаценты во 2 и 3 триместрах показала, что индекс васкуляризации у здоровых беременных в центральной зоне выше, чем в парацентральных и краевых отделах ($7,93 \pm 0,08$; $6,45 \pm 0,06$; $5,77 \pm 0,06$ соответственно). Это свидетельствует о том, что центральная зона плаценты является наиболее важной в функциональном отношении участком плаценты.

В зависимости от индекса -васкуляризации и индекса кровотока у пациенток с репродуктивными потерями выявлено два варианта изменений:

- в 42,3% случаев - снижение индексов внутриплацентарной гемодинамики в 1,5-2 раза, что расценивалось как гиповаскуляризация плаценты;

- в 57,7% случаев - увеличение индекса васкуляризации более, чем в 1,5-2 раза, что трактовалось как гиперваскуляризация плаценты.

Применение доплерометрии плаценты позволило выявлять минимальные нарушения гемодинамики в хорионе и в плаценте.

Течение родов у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе характеризовалось достаточно высокой частотой осложнений, что, возможно, связано с исходным нарушением их репродуктивной функции. У рожениц группы сравнения значительно чаще, чем в основной группе отмечалось нарушение регуляции родовой деятельности в виде неудовлетворительного процесса родов (21,9% и 9,3%) и (18,1% и 7,3% соответственно). Кроме того, у пациенток без прегравидарной подготовки в 3,4 раза чаще отмечалась небудильное состояние плода в родах (10,5% и 3,1% соответственно). Это обусловило большую частоту кесарева сечения в группе сравнения (21,9% и 11,5% соответственно).

Кесарево сечение в группах производилось, в основном, в плановом порядке (63,6% и 56,2% соответственно) по сумме относительных показаний. Безусловно, у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе имело место расширение показаний к КС с учетом возраста беременных,

отягощенного акушерского анамнезе, состояния плода. Обращает на себя внимание тот факт, что у рожениц группы сравнения в 2 раза чаще, чем в основной группе наблюдалась неубидительное состояние плода (2,6% и 1,05% соответственно).

Очевидно, что исход беременности во многом определяется прегравидарным состоянием пациентки и течением всего периода гестации. Как показали исследования, у женщин I группы, которым проводилось предварительное обследование и лечение, в подавляющем большинстве случаев оказалось возможным выявить и устранить основные этиопатогенные факторы, обуславливающие репродуктивные потери. В результате исходы беременности у них были значительно лучше, чем у пациенток II группы, не обращавшихся за врачебной помощью до наступления настоящей беременности(табл. 4.2).

Таблица 4.2

Исход беременности у женщин обследованных групп

Исход беременности	Основная группа (n=36)		Группа сравнения (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%
Срочные роды	34	94,5*	23	79,3
Преждевременные роды	2	5,6*	3	10,3
Самопроизвольный выкидыш в I триместре	-	-	1	3,4
Самопроизвольный выкидыш в II триместре	1	2,8	1	3,4
Неразвивающаяся беременность	-	-	1	3,4
Аntenатальная гибель плода	-	-	2	6,8

*Различия между показателями сравниваемых групп достоверны ($p < 0.05$).

Данные, представленные в таблице 4.2, являются убедительным аргументом, доказывающим необходимость и очевидную эффективность проведения прегравидарной подготовки женщинам с репродуктивными потерями в анамнезе. Общая частота неблагоприятных исходов

беременности (спонтанные аборты, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, преждевременные роды) у пациенток основной группы была в 2,5 раза ниже, чем у женщин группы сравнения (3,4% и 10,3% соответственно). Особо следует отметить, что случаев антенатальной гибели плода у пациенток основной группы не было, а прерывание беременности в I и II триместрах происходило почти в 1,6 раза реже (2,8% и 10,2% соответственно).



Рис.4.3. История болезни № 235/137. Больная Муродова И.Б. 1995 год рождения. Беременность 1. 37,4 недель. Антенатальная гибель плода. ОСА (ожирение 1ст.)

Особенно значимым представляется тот факт, что, несмотря на большее количество различных осложнений во время гестации, в том числе, ФПН, в группах проспективного наблюдения антенатальные потери были минимальны (0,1% - в группе сравнения), причем, большинство пациенток доносили беременность до срока 37-40 недель (частота преждевременных родов составила 5,6% и 10,3% соответственно).

Таким образом, беременные с РПП в предыдущей беременности, составляют группу крайне высокого перинатального риска повторных репродуктивных потерь. Комплексное прегравидарное обследование женщин с РПП в анамнезе позволяет выявить факторы риска повторных

неблагоприятных исходов последующей беременности: инфекционные, генетические, тромбофилические, гемодинамические, структурные. Это позволяет провести лечение для снижения их патологического влияния при имплантации и плацентации. Осуществление динамического лабораторно-инструментального обследования, проведение медикаментозной профилактики плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности, выработки индивидуальной акушерской тактики у беременных с РПП в анамнезе являются залогом улучшения перинатальных исходов и снижения перинатальной заболеваемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду широкой распространенности репродуктивных потерь это проблема сегодня особо актуальна, оставаясь одной из ведущих в акушерстве[1,2,5]. По мнению некоторых ученых[3,8,12], репродуктивные потери чаще наблюдается у юных беременных - до 20 лет или беременных старше 30 лет. По данным разных специалистов[6,13,23], до 23% диагностированных беременностей завершается спонтанным абортom. Таким образом, проблема репродуктивных потерь является не только медицинской, но и социальной проблемой (уменьшение прироста населения, повышение уровня перинатальной и детской смертности, отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщин) [6,13,23].

Одним из приоритетных направлений современной медицины остаётся изучение влияния экстрагенитальных заболеваний у женщин на течение беременности и родов, на развитие плода и новорожденного, его адаптивные возможности, заболеваемость и смертность[24,29,33]. Нарушение гестационной перестройки различных систем материнского организма в ранние сроки беременности имеет неодинаковые последствия и может приводить как к развитию осложнений, так и к репродуктивным потерям при отсутствии оптимальных условий прогрессирования гестации[31,34].

Исследования последних лет значительно изменили существующие представления о механизмах и времени формирования осложнений гестационного процесса[3 7,40,42].

В комплексе лечебных мероприятий у беременных с выявленными аутоантителами, в качестве терапии гестагенами, возможно использование препаратов или микронизированого прогестерона или дидрогестерона.

Избыточный вес беременной также является фактором риска внезапной смерти плода. Установлено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) беременной более 25,0 в 4 раза повышается риск РП [41,44,]. Немало работ посвящено изучению взаимосвязи РП и типом сахарного диабета, а также степенью выраженности заболевания [48,49].

Зачастую, патология последа может являться причиной внезапной гибели плода. По данным некоторых авторов, около 10,2% случаев РП связано с патологией пуповины: тонкая пуповина, истинный узел, обвитие пуповиной [50,52]. В структуре антенатальных потерь немалое значение имеет патологическое расположение плаценты, аномалии ее развития [55,57].

Репродуктивные потери у человека составляют около 50% по отношению к общему числу зачатий. Частота невынашивания беременности остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении нарушений репродукции человека. В настоящее время различные виды самопроизвольного прерывания беременности рассматривают в качестве мультифакторных заболеваний (Rull K., 2017; Vaiman D., 2018), развитие которых может быть запущено комбинацией нескольких факторов. Индивидуальный вклад каждого фактора может быть незначительным, и только их сумма ведет к развитию заболевания. Причины ранних эмбриональных потерь многочисленны и разнообразны. Аномалии кариотипа плода выявляются при остановке развития и при естественно наступившей беременности, и при вспомогательных репродуктивных технологиях[4,35,66,79].

Таким образом, вышеуказанные причины это лишь малая доля изученного по данной проблеме. Сделаны попытки определить общие факторы риска неблагоприятного исхода беременности, к которым относят: многоплодную беременность, синдром отставания роста плода (СОРП), мужской пол плода, аномалии развития, преждевременные роды, беременность, наступившую с использованием репродуктивных технологий [56,58].

Для решения поставленных задач данной диссертационной работы нами было проведено исследование в 2 этапа. В I этапе - проведено ретроспективное исследование 75 историй беременности и родов с репродуктивными потерями (РП). Во II этапе – проведено проспективное обследование 40 женщин с РПП в анамнезе для предгравидарной подготовки до беременности. В свою очередь женщин с РПП в анамнезе (n=60) ($33.3 \pm 2,8\%$), были разделены на 2 группы: 1 основная группа – 19 беременных, которым производилось предгравидарная подготовка не менее 3-х месяцев; 2 группа сравнения - 16 беременных которым не производилось предгравидарная подготовка. В контрольную группу были включены 20 пациентки с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, физиологическим течением беременности и родов, родивших живого ребенка. Все обследованные беременные постоянно проживали в Бухарской области Республики Узбекистан.

Критериями включения в основную группу и группу сравнения были: установленный диагноз РП; возраст беременных до 40 лет; наличие информированного согласия беременных на участие в научных исследованиях.

Критериями включения в исследование беременных контрольной группы были: беременность без РП; возраст беременных до 40 лет; соматически здоровые, с физиологическим течением беременности;

рождение живого ребенка; наличие информированного согласия беременных на участие в научных исследованиях.

При проведении исследований нами были отмечены ожирение различной степени и избыток массы тела, при котором ИМТ был равен $29,3 \pm 0,7$ кг/м². Анализ полученных данных по месту жительства беременных показал, что $43,3 \pm 4,1\%$ (n=13) беременных основной группы проживали в городах (в основном в городе Бухаре), $56,6 \pm 4,5\%$ (n=17) были жительницами сельской местности. Практически такую же картину наблюдали и по группе сравнения - городские жительницы (в основном города Бухары) составили $46,6 \pm 4,2\%$ (n=14), а сельские $53,3 \pm 4,3\%$ (n=16). В контрольной группе были получены близкие к вышеуказанным показателям данные: жительницы города (в основном города Бухары) составили $73,3 \pm 7,0\%$ (n=22); жительницы села - $26,6 \pm 3,0\%$ (n=8). При выборке обследованных беременных обратили внимание на репрезентативность групп и по данному параметру.

Состояли в официальном браке $97,0 \pm 1,5\%$ (n=29) беременных основной группы, $98,4 \pm 1,1\%$ (n=29) беременных группы сравнения и $98,0 \pm 1,9\%$ (n=29) беременных контрольной группы.

В основной группе большая часть беременных были временно не работающими и домохозяйками - соответственно $40 \pm 4,2\%$ (n=12) и $33,3 \pm 3,7\%$ (n=10), остальная часть беременных ($26,6 \pm 3,1\%$, n=8) были работницами физического и умственного труда. В группе сравнения полученные цифры по этим показателям статистически значимо не отличались от данных основной группы - соответственно временно не работающие составили $43,3 \pm 4,4\%$ (n=13), домохозяйки $33,3 \pm 3,7\%$ (n=10) и работницы физического и умственного труда $23,3 \pm 2,3\%$ (n=7). В контрольной группе данные параметры были близки со сравниваемыми группами: временно не работающие $46,6 \pm 7,0\%$ (n=14), домохозяйки $23,3 \pm 2,3\%$ (n=7), работницы физического и умственного труда $25,5 \pm 6,1\%$ (n=9).

Следовательно, существенным фактором, влияющим на течение беременности является возраст беременной. РП наиболее часто встречается в возрасте 21-30 лет. В возрасте до 20 лет и старше 40 лет увеличивается частота встречаемости РП, хотя рождаемость в этих возрастных группах ниже. Анализ встречаемости РП у беременных, проживающих в городе и в сельской местности показал, что эта патология чаще встречается у городских жительниц у 53 (70,6%), чем у сельских – у 21 (28 %).

При изучении медико-социальных факторов, приводящих к РП, выявлено следующее. Среди наблюдаемых служащих было 17 (22,6%), рабочих - 40 (53,6%), студенток – 4 (5,3%), домохозяек – 14 (18,6%). Как видно из представленного материала, среди наблюдаемых преобладали рабочие (53,6%). В эту группу входят женщины, работающие на комбинатах, фабриках и занимающиеся торговлей. Они работают в неудовлетворительных условиях, часто ездят за границу на заработки, вовремя не обследуются и не получают стационарного лечения.

Наиболее из перенесённых гинекологических заболеваний отмечались воспалительные заболевания женских половых органов – 18 (24%), нарушение менструального цикла – 6 (8%), бесплодие – 5 (1,5%), эрозий шейки матки – 3 (4%).

Среди соматических заболеваний у беременных с РП преобладают анемии, воспалительные заболевания мочевыводящих путей и острые вирусные инфекции

При изучение причин соматической патологии наиболее частыми были анемия различной степени 67%, воспалительные заболевания органов малого таза 28%, бактериальные и вирусные инфекции 33,5 %, ОРВИ 23,1% , заболевания щитовидной железы 41 %.

Наряду с этим, по историям болезни беременных с РП было изучено течение настоящей беременности. Изучение детородной функции показало, что у 24 (32,%) пациенток настоящая беременность была первой, у 35 (46,6%)

– второй, у 9 (12%) – третьей, у 6 (8%) – четвертой, у 2(2,6%) – пятой. Таким образом, на основании анамнестических данных, гинекологической и соматической заболеваемости беременных можно сделать вывод, что в развитии РП имеет значение возраст женщины, отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза такими гинекологическими заболеваниями, как воспалительные заболевания половых органов, из соматических заболеваний значение имеет анемия и воспалительные заболевания мочевыводящих путей. Все эти факторы, по-видимому, влияют на состояние внутриутробного плода и могут привести к его гибели. Выбор метода индукции родов при РП зависит от срока гестации.

При поступлении в родильное отделение все пациентки проходили обследование по стандартной методике. Показатели общего анализа крови (ОАК) в изучаемой выборке не превышали нормативные значения для беременных по большинству критериев. Однако во всех группах отмечали сегментоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы по сравнению с нормой и анемию различной степени.

Достоверных различий между значениями многими биохимическими показателями крови до родоразрешения у женщин по сравнению с нормой не выявлено ($P>0,05$), однако гипопротеинемия и гипергликемия превышали норму в обеих группах, что свидетельствовало о скрытом сахарном диабете и иммунодефиците женщин с РП.

Ряд научных исследований показал, что незначительное увеличение С-реактивного белка указывает на риск возникновения тромбозов, бактериальных или вирусных инфекций. В основной группе при поступлении в родильное отделение у пациенток с РП отмечали наличие увеличения С-реактивного белка от нормы ($P>0,05$)

Для прогнозирования морфофункциональное состояние плацент было проведено морфологическое обследование последов у женщин с репродуктивными потерями плода. Средняя масса последов при РПП

достоверно не отличалась от популяционных показателей. Вес плацент доношенных плодов составил $490,0 \pm 33,0$ г., недоношенных - $342,0 \pm 12,1$ г. Однако плодо-плацентарный индекс во втором триместре при внутриутробной гибели плода превышал нормативные значения с высокой значимостью статистической достоверности. Данный факт обусловлен субкомпенсацией приспособительных функций плаценты при хроническом внутриутробном страдании плода, тем не менее недостаточных для дальнейшего развития плода.

Полученные нами результаты корреспондируют с литературными данными о взаимосвязи инфекционных плацентитов и неблагоприятных перинатальных исходов. Таким образом, в плаценте женщин с РПП среди аэробов доминировали КОС, среди анаэробов - *Eubacterium* sp. В полученных данных статистически значимых различий между частотой встречаемости микроорганизмов, характерных для гематогенного пути инфицирования и восходящего, не выявлено ($p > 0,05$). У женщин контрольной группы из плаценты высеяны единичные случаи монокультур УПМ, а в основной группе и группе сравнения высеваемость микроорганизмов было 3 раза достоверно высоким и практически во всех случаях обнаружены ассоциации микроорганизмов.

Для оценки эффективности прегравидарной подготовки в системе антенатальной охраны плода проведен анализ течения беременности в двух группах пациенток. Анализ течения беременности показал, что частота осложнений в различные сроки гестации, в частности, тех, которые приводят к развитию ФПН и представляют риск антенатальной гибели плода (угроза невынашивания, преэклампсия, хроническая гипоксия плода) была значительно выше у пациенток группы сравнения. Течение родов у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе характеризовалось достаточно высокой частотой осложнений, что, возможно, связано с исходным нарушением их репродуктивной функции. У рожениц группы

сравнения значительно чаще, чем в основной группе отмечалось нарушение регуляции родовой деятельности в виде неудовлетворительного процесса родов (21,9% и 9,3%) и слабости родовой деятельности (18,1% и 7,3% соответственно). Кроме того, у пациенток без прегравидарной подготовки в 3,4 раза чаще отмечалась острая гипоксия плода в родах (10,5% и 3,1% соответственно). Это обусловило большую частоту кесарева сечения в группе сравнения (21,9% и 11,5% соответственно).

Кесарево сечение в группах производилось, в основном, в плановом порядке (63,6% и 56,2% соответственно) по сумме относительных показаний. Безусловно, у пациенток с антенатальными потерями в анамнезе имело место расширение показаний к КС с учетом возраста беременных, отягощенного акушерского анамнеза, состояния плода. Обращает на себя внимание тот факт, что у рожениц группы сравнения в 2 раза чаще, чем в основной группе наблюдалась острая гипоксия плода (2,6% и 1,05% соответственно).

Очевидно, что исход беременности во многом определяется прегравидарным состоянием пациентки и течением всего периода гестации. Как показали исследования, у женщин I группы, которым проводилось предварительное обследование и лечение, в подавляющем большинстве случаев оказалось возможным выявить и устранить основные этиопатогенные факторы, обуславливающие антенатальные потери. В результате исходы беременности у них были значительно лучше, чем у пациенток II группы, не обращавшихся за врачебной помощью до наступления настоящей беременности.

Таким образом, беременные с РПП в предыдущей беременности, составляют группу крайне высокого перинатального риска повторных репродуктивных потерь. Комплексное прегравидарное обследование женщин с РПП в анамнезе позволяет выявить факторы риска повторных неблагоприятных исходов последующей беременности: инфекционные, генетические, тромбофилические, гемодинамические, структурные. Это

позволяет провести лечение для снижения их патологического влияния при имплантации и плацентации. Осуществление динамического лабораторно-инструментального обследования, проведение медикаментозной профилактики плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности, выработки индивидуальной акушерской тактики у беременных с РПП в анамнезе являются залогом улучшения перинатальных исходов и снижения перинатальной заболеваемости.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска приводящие к репродуктивными потерями явились: 2 и более перенесенные ОРЗ 57,6 %, инфекционные поражения плода и плаценты в 44,4% случаев, и прогрессирующая фетоплацентарная недостаточность в 55,6% случаев, женщины в возрасте 25-29 лет 46.6%, с воспалительными заболеваниями гениталия 24% , соматические заболевание 67%, TORCH инфекции: ЦМВ 43,2% и герпес 57,3 % , низкое качество диагностики которой, наряду с недооценкой состояния плода и неполноценным наблюдением определяет и совокупность организационных дефектов в системе наблюдения за беременными высокого риска.

2. Морфологические исследование последов проспективной группы было выявлено как сочетанные (85,3%), так и изолированные (14,7%) инфекционные поражения последов: инволютивно – дистрофические изменения (нарушение созревания ворсин-26%), инфекционно-воспалительные изменение- интервиллузит 20%, что свидетельствует нарушение кровообращение в системе мать-плацента-плод.

3. Проведение прегравидарной подготовки женщинам с репродуктивными потерями в анамнезе способствует уменьшению при следующей беременности частоты фетоплацентарной недостаточности в 4 раза, внутриутробного страдания плода - в 2 раза, частоты преждевременных

родов в 3 раза, неблагоприятных исходов беременности в разные сроки гестации - в 2,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики репродуктивных потерь рекомендуется обследовать семейных партнеров до беременности на инфекции, передаваемые половым путем, а также при необходимости на генетические, тромбофилические обследование.

2. С целью профилактики различных акушерских и перинатальных осложнений у женщин в анамнезе с репродуктивными потерями предлагается алгоритм диагностики и профилактики, который позволяет выработать тактику ведения беременности и родов в практическом здравоохранении.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева М.А. Профилактика внутриутробной инфекции плода у беременных с хламидийно-уреаплазменной инфекцией//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-2018.-№1.-С.12-14.
- 2.Абдуллаева Д.Д. Применение фраксипарина у беременных с многоплодием при антенатальной гибели одного из плодов // Проблемы репродукции. - Москва, 2021. - №1. –С.47-48.
4. Амирова Ж.С. Система цитокинов у беременных с персистирующей и рецидивирующей угрозой прерывания беременности// Вестник новых медицинских технологий. - 2016. - Т.13.- № 4. - С.66-67 .
- 5.Ашурова С.А., Якубова О.А., Незаметдинова М.М. К вопросу охраны репродуктивного здоровья девочек//Doktor axborotnomasi.-2019.-№3.-С.292-293.
6. Багижева Н.В., Союнов М.А., Димитрова В.И. Тактика ведения женщин с неразвивающейся беременностью // Материалы 6-го Российского форума «Мать и дитя». - Москва, 2014. - С.22-23.
8. Бапаева Г.Б., Мамедалиева Н.М., Дзоз Л.С. Роль определения факторов роста в прогнозировании преждевременных родов // Проблемы репродукции. - 2015. - №6. - С.7-12.
9. Баринаова И. В. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода : научное издание /
12. Баринаова И. В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез / Российский вестник акушера-гинеколога. - М., 2015. - №1 - С.68-76.
14. Бахарева И.В. Прогностическое значение исследования амниотической жидкости у беременных с высоким риском развития

внутриутробной инфекции // Российский медицинский журнал. - 2012. - №4. - С.31-36.

15. Беляева Н.В., Богатова И.К., Сотникова Н.Ю. Клинико-иммунологические особенности беременности в 18-20 и 21-22 недели и периода после ее прерывания у женщин различных возрастных групп // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2011. -№1.- С.75-80.

16. Бочарова И.И., Малиновская В. В., Аксенов А. Н. Влияние виферонотерапии у матерей в комплексе лечения урогенитальных инфекций во время беременности на показатели иммунитета и состояние здоровья новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т.9.- №5. - С.20-25.

17. Буданов П.В. Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией// Лечащий врач. - 2007. - №10. - С.78-80.

18. Вольков В.Г., Гранатович Н.Н. Основные причины материнской смертности в Тульской области. // Акушерство и гинекология; новости, мнения, обучения.- 2017.- Т. 16.- № 2. - С.10 -11.

19. Габидулина Т. В., Тимошина Е. Л., Юрьев С. Ю., Махмутходжаев А. Ш. Влияние урогенитальных инфекций на течение беременности и состояние плода и новорожденного //Ж. Бюллетень Сибирской медицины. - 2012. – Т. 1.- №1 . - С. 84-88.

20. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Иммунологические аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности//Вопросы гинекологии, акушерства и перинат. – 2015. - № 1.- С. 57-63.

23. Ганковская Л.В., Ковальчук Л. В., Бахарева И. В. Цитокины у беременных с вирусной инфекцией // Российский медицинский журнал. - 2018. - № 6 . - С. 22-24.

24. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Логутова Л.С. Влияние антигестагенов на уровень цитокинов в плазме крови при доношенной беременности // Российский вестник акушера гинеколога. - 2011. - № 2. - С. 4–6.

25. Гулиев Н. Д. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2015. - Том 60 N5. - С. 51-54.

28. Долгушина Н., Макацария А. Ведение беременности и родов у больных с вирусными инфекциями // Лечащий врач. - 2017. - № 8. - С. 2-3.

29. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных (руководство для врачей). - М: Триада-Х, 2019. С.8-10.

31. Ершова Е.Г., Ремнева О.В., Чернова А.Е. Антенатальная гибель доношенного плода; факторы риска, возможности телемедицины в ее прогнозировании // Современные проблемы науки и образования.-2018.- № 5 -24с.

32. Жураев Н. Б. Антенатальная диагностика поражений плода // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2011. - №1. - С. 18.

35. Захаренкова Т.Н. Клинико-морфологические параллели при антенатальной гибели плода // Проблемы здоровья и экологии - 2017. – №3 (53). -С. 18-24.

36. Ижедерова И.Р., Голубцова Н.Н., Охотина Т.Н. Содержание биогенных аминов в структурах плаценты в норме и при антифосфолипидном синдроме//Морфология. - 2016. – Т. 132 .- № 6 . - С. 57-60.

39. Иргашева С.У. Частота и структура нарушений полового развития у девочек-подростков Республики Узбекистан// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-2018.-№3.-С.35-37.

40. Карахалис Л.Ю. Клиническая характеристика различных возрастных групп женщин с нарушением овариально-менструальной функции в

зависимости от массы тела// RussianJournal of Immunology. - 2013. – В.9.- №4 . - С.54-61.

41. Карахалис Л.Ю. Влияние ожирения на возрастные изменения содержания сывороточных ИЛ-4 и ИЛ-1 β у женщин с нарушениями овариально-менструальной функции // RussianJournal of Immunology. - 2017. – V.9.- №4 . – 78 с.

42. Каримова Д.Ф., Рахманова И.И., Абдужалилова Г.А. Особенности течения беременности, родов для матери и плода при патологическом прелиминарном периоде// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-2018.-№3.-С.45-47.

47. Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Лепилова И.Б. Характеристика синтеза и продукции цитокинов у женщин с угрозой невынашивания беременности ранних сроков// Медицинская иммунология.- 2016.-Т. 8. - №2-3.- С.312.

50. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А. Нарушение процессов активации и дифференцировки лимфоцитов при синдроме задержки развития плода и гестозе // Медицинская иммунология. - 2017. – Т. 9.- № 2/3 . - С. 259.

53. Лавров О.В., Пономарева И.В. Особенности нейроэндокринных и иммунных взаимодействий у небеременных женщин в возрасте 17-22 лет // RussianJournal of Immunology. - 2017. – В.9.- №4 . – 79 с.

54. Лемешевская Т.В., Прибушеня О.В. Прогнозирования мертворождения по результатам комбинированного скрининга в 1 триместре// Пренатальная диагностика. 2016. – Т. 15.- № 3. - С. 213-218.

55. Мавлонова Г.Ш. Влияние экстрагенитальных заболеваний в развитии нарушения менструальной функции у девочек// Doktoraxborotnomasi.-2019.-№3.-С. 395-398.

56. Макаров О.В., Озолия Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного

генеза в 1 триместре// Российский вестник акушера гинеколога. - 2018. - Т. 8. - № 6 . - С. 28-32.

57. Макогон Н.А., Вараксин Н.А., Рябичева Т.Г. Маркеры синдрома воспалительного ответа у плода// Российский иммунологический журнал.- 2018.-Т.2(11). - № 2-3. – 293 с.

62. Нажмутдинова Д.К., Каюмова Д.Т., Юлдашев А.А. Исследование качества жизни женщин репродуктивного и перименопаузального периода// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-2018.-№3.-С.35-37.

65. Нишанова Ф.П. Вопросы искусственного созревания шейки матки и индукции родов при антенатальной гибели плода: прошлое, настоящее и будущее: обзор // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2011. - N2-3. - С. 87-94.

69. Норова Г.И., Ихтиярова Г.А. Изменение системы гемостаза у женщин при антенатальной гибели плода // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2012. - №4. - С. 109-110.

72. Останин А.А. Роль цитокинов в регуляции созревания ооцитов // Цитокины и воспаление.-2015.-Т.4, №2.- С.86-87.

77. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Агаева З.А. и другие Особенности венозного кровотока плода при внутриутробном инфицировании // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. –Т. 3.- № 5. - С. 33-36.

79. Прилепская, В. Н., Фофанова И.Ю. Микоплазменная инфекция и беременность// Акушерство и гинекология.- 2017. - № 4 . - С. 5-8.

80. Прямова Ю. В., Самсыгина Г.А. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22-40 недели гестации /Педиатрия. - 2017. – Т. 86.- №1. - С. 7-14.

81. Раисова А.Т., Курманова А.М., Курманова Г.М. Иммунологический профиль больных с неразвивающейся беременностью // Труды Всемирного Конгресса по клинической и иммунной патологии. – Сингапур, 2012. - С.326.

82. Расул-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Оценка прогресса родов у перво- и повторнородящих женщин с использованием методифицированной программы ВОЗ// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-2018.-№2.-С.31-33.

83. Рахманова И. И. Антенатальная гибель плода: роль инфекций // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2017. - №3. - С. 172-174.

84. Радзинский В.Е. Прогестерон и репродуктивные потери // Акушерства и гинекология М//2017г. Москва: - 2017. № 8 С.109-114.

85. Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Дударева А.В. Характеристика естественных цитотоксических клеток и регуляторных Т-лимфоцитов у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией // Иммунология. - 2017. – Т. 28 .- № 3 . - С. 151-155.

86. Серкина Е.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Крошкина Н.В., Показатели Fas-зависимого апоптоза лимфоцитов децидуальной оболочки плацент у женщин с гестозом, родивших детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксическо-ишемического генеза // Медицинская иммунология . - 2016.- Т. 8 .- № 2-3.- С. 320-321.

87. Серова О.Ф., Марченко С.Ю., Бушуева Е.С. Особенности продукции простагландинов у пациенток с невынашиванием беременности / и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. – Т.7.-№ 5 . - С. 5-8.

88. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.:Триада-Х, 2012. – 304с.

89. Сидорова И. С., Макаров И.О., Воеводин С.М. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. -С.40-45.

90. Соловьева А.Е., Сотникова Н.Ю., Вторушина В.В., Кривенцова Т.А. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности инфекционного генеза в сочетании с антифосфолипидным синдромом// Медицинская иммунология. -2019.-Т. 8.- №2-3.-С.322

91. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - № 2 . - С. 5-15.
92. Туманова В.А., Барина И.В. Проблема антенатальных потерь: обзор литературы // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. – Т. 9 № 5 . - С. 39-45.
93. Файзырахманова М.М., Хайрутдинова Н.Х., Назарова К.Я. Некоторые показатели цитокинового статуса у беременных женщин / //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - 2018. - № 3 . - С. 102-103.
94. Худойкулова В. Противотромботическая профилактика при неразвивающейся беременности и антенатальной гибели плода в анамнезе : материалы Республиканской конференции "Акушерские кровотечения: новые технологии профилактики и лечения" (7-8 мая 2016 год, г. Ургенч) // //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2016. - Том 73-74 N1-2. - С. 189-190
95. Шабалдин А.В., Балянова Л.А., Казакова Л.М. и другие. Применение полимеразной цепной реакции в диагностике внутриутробных инфекций у плодов и новорожденных // Педиатрия. - 2012. - № 3 . - С. 38-41
96. Цигулева О.А., Антонович Н.И. Персистентные вирусные инфекции и невынашивание беременности// Аллергология и иммунология.- 2017.-Т. 8.-№1.-С.127
97. Чистякова Д.С., Сельков С.А., Малинина Т.В. Аутоиммунные маркеры репродуктивной патологии с гормональной недостаточностью яичников и невынашиванием в анамнезе// Российский иммунологический журнал. -2018.-Т.2 (11), № 2-3.-С. 301.
98. Abbas A.K., Lohr J, Knoechel B. Balancing autoaggressive and protective T-cell responses. // J Autoimmun. - 2017. - № 28. - P. 59–61.

99. Akbar A. N., Vukmanovic- Stejic M, Macallan D. C. The dynamic co-evolution of memory and regulatory CD4+ T cells in the periphery//. *Nat. Rev. Immunol.*- 2017.- № 7.- P. 231–237.
100. Akbar A.N., Salmon M.,Vukmanovic-Stejic M. The peripheral Generation of CD4+ CD25+ regulatory T-cells.//*J. Immunology*,-2013.- №109.- P. 319–325.
101. Apostolou I., von Boehmer H. In vivo in struction of suppressor commitment in naïve T cells.//*J Exp Med.*- 2014.- №199.- P.1401–1408.
102. Arruvito L., Sanz M., Banham A. H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOX P3? Regulatory T cells during the follicular phase of the Menstrual cycle : implications for human reproduction.// *J. Immunol.*- 2017.- № 178.- P. 2572–2578.
103. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Betti L. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection.// *J Med Virol.*- 2018.- Jan;80 (1).- P.65-71.
104. Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D. A. Functional analysis of highly defined, FACS- is olated populations of human regulatory CD4+ CD25+ T- cells.// *Clin. Immunol.*- 2015.- P. 115.- P. 10–18.
105. Barratt C.L., Pockley A.G., Sperm survival in female reproductive tract: presence of immunosuppression of absence of recognition? // *J. Hum. Reprod.* 2012.- Vol. 4, N 4.- P. 309-313.
106. Basak S., Dubanchet S., Zourbas S. et al. Expression of pro-inflammatory cytokines in mouse blastocysts during implantation: modulation by steroid hormones // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. -Vol. 47, N 1.- P. 2-11.
107. Carlino C, Stabile H, Morrone S. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood.* 2018 Mar 15;111(6):3108-15. Epub 2018 Jan 10.

108. Chaouat G./The Th1/Th2 paradigm : still important in pregnancy?
//SeminImmunopathol.- 2017.-2 № 9.- P. 95–113.
109. Darmochwal-Kolarz D. Saito S. Rolinski J. Activated T-lymphocytes
in pre-eclampsia.// Am J ReprodImmunol.- 2017.- №58.- P. 39–45.
110. delaRosa M. Rutz S. Dorninger H. Scheffold A. Interleukin-2 is
essentialfor CD4- CD25- regulatory T-cell function.// Eur J Immunol.- 2014.- №
34.- P. 2480–2488.
111. Ding Y.Q., Zhu L.J., Bagchi M.K. Progesterone stimulates calcitonin
gene expression in the uterus during implantation// Endocrinology. 2014. Vol. 135,
N 5. P. 2265 – 2274.
112. Diderholm, B. Decreased maternal lipolysis in intrauterine growth
restriction in the third trimester / B. Diderholm, M. Stridsberg, S. Norden-
Lindeberg // BJOG. 2016. - Vol. 113. - №2. - P. 159-164.
113. Dugoff L, Hobbins J.C, Malone F.D. First trimester maternal serum
PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and
nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-
based screening study (The FASTER Trial)// Am J Obstet Gynecol.- 2019.-
№191.- P. 1446–1451.
114. Duijts L., Bakker-Jonges L.E., Labout J.A. Perinatal stress influences
lymphocyte subset counts in neonates. The generation R study. // *Pediatr Res.*-
2018.- Mar.- 63(3).- P.292-8.
115. Ekerfelt C., Lidstrom C., Matthiesen L., et al. Spontaneous secretion
of interleukin-4, interleukin-10 and interferongamma by first trimester
decidualmononuclear cells // *Am, J. Reprod. Immunol.*— 2012.— Vol. 47.— P.
159-166
116. Ergaz, Z. Intrauterine growth restriction — etiology and
consequences: what do we know about the human situation and experimental
animal models? / Z. Ergaz, M. Avgil, A. Ornoy // *Repr. Toxic.* 2015. - Sep-Oct. -
Vol. 20. - №3. - P. 102-110

117. Fallon P.G., Jolin H.E., Smith P. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9 and IL-13 // *Immunity*.- 2012.- Vol. 17.- P. 7-17.
118. Fan X.G. Zheng Z.Q. A study of early pregnancy factor activity in preimplantation// *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 37. N 5. P. 359 – 364.
119. Guan, H. Identification of two novel allelic variants of ESX1L in the human placenta: lack of an association with intrauterine growth restriction / H. Guan, J. Dy, B. Richardson // *Plac.* 2015. - Vol. 26. -№10.-P. 766-772.
120. Hadinedoushan H, Mirahmadian M, Aflatounian A. Increased natural killer cell cytotoxicity and IL-2 production in recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* - 2017.- Nov.- 58(5).- P.409-414.
121. Holt, R.I. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome / R.I. Holt, C.D. Byrne // *Semin. Vase.Med.* 2012. - Vol. 1. - №2. - P. 33-43.
122. Kane S., Kisiel J., Shih., Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease // *Am.J.Gastroenterol.*-2014.-Vol.99.-N.8.-P.1523-1526.
123. Kankov S, Flegr J. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis.//*BMC Infect Dis.*- 2017.- Oct 4.- №7.-P. 114.
124. Le Bouteiller P., Barel M., Pizzato N. Human cytomegalovirus-host HLA-G interactions// *Am.J.Reprod.Immunol.*-2014.Vol.51.-P.449.
125. Lanir N., Aharon A., Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2013. — Vol. 16, № 2. — P. 183-195.
126. Lopes F.L., Desmarais J.A., Murphy B.D. Embryonic diapause and its regulation//*Reproduction.*-2014.-Vol.52.-P.244-251.
127. Nakamura R., Teshima R. Effects of developmental hypothyroidism induced by maternal administration of methimazole or propylthiouracil on the

immune system of rats// *IntImmunopharmacol.*- 2017.- Dec 15.- №7(13).- P.1630-1638.

128. Nepomnaschy P.A., Sheiner E. Stress, immune function, and women's reproduction. // *Ann. NY Acad Sci.*- 2017 Oct.- №111(3).- P. 350-364.

129. Park E.S., Hwang W.S. Incidence of apoptosis in clone embryos and improved development by the treatment of donor somatic cells with putative apoptosis inhibitors// *Mol.Reprod.Dev.*-2014.-Vol.68.-№.1.-P.65-71.

130. Pramanik S.S., Pramanik T., Mondal S.C., Chanda R. Number, maturity and phagocytic activity of neutrophils in the three trimesters of pregnancy.// *East Mediterr Health J.* - 2017.- Jul-Aug.- №13(4).- P.862-867.

131. Prescott SL, Dunstan JA. Prenatal fatty acid status and immune development: the pathways and the evidence.//*Lipids.*-2017.- Sep; №42(9).- P.801-810.

132. Qiu, Q. Role of pro- IGF-II processing by proproteinconvertase 4 in human placental development / Q. Qiu, A. Basak, M. Mbikai // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2015. - Vol. 102.-№31.-P. 11047-11052.

133. Syddal, H.E. Birth weight, infant weight gain, and cause-specific mortality: the Herefordshire Cohort Study / H.E. Syddal, A.A. Sayer, S.J. Simmonds // *Am. J. Epidem.* 2015. - Vol. 161. - №11. - P. 1074-1080.

134. Taams L.S., van Amelsfort J.M.R. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+CD25+ regulatory T-cells.// *Human Immunol.*- 2015.- №66.- P. 222–230.

135. Tilburgs T., Roelen D.L. Evidence for a selective emigration of fetus-specific CD4+CD25(bright) regulatory T-cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy.// *J Immunol.*- 2018.- №180.- P. 5737–5745.

136. Tilburgs T., Roelen D.L., vander Mast B.J. Differential distribution of CD4(+)/CD25(bright) and CD8(+)/CD28(-)T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy.// *Placenta.*- 2016.-27 (SupplA).- P. 47–53.

137. Vargas-Villavicencio J.A., Morales-Montor J. Pregnancy, acquired immunity and parasitic diseases: main mechanisms associated to resistance or susceptibility. //Rev Invest Clin.- 2017.- Jul-Aug.-№59(4).- P.298-305.
138. Wang J., Ioan-Facsinay A. Transient expression of FOXP3 in human activated nonregulatory CD4+ T- cells.// Eur. J. Immunol.- 2017.- №37.- P. 129–138.
139. Xu L., Kitani A., Fuss I., Strober W. Cutting edge: regulatory T-cells induce CD4+CD25⁻ Foxp3⁻ T-cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta.//J.Immunol.-2017.- №178 .- P. 6725–6729.
140. Yang H., Qiu L., Chen G., Ye Z., Lu C., Lin Q. Proportional change of CD4+CD25+ regulatory T-cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients.// Fertil. Steril.-2018.- №89.-P. 656–661.