

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
ФАКУЛЬТЕТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**На правах рукописи
УДК 618.2.3-036.865**

ПАНСАТОВА ДИЛЬФУЗА УКТАМОВНА

**РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН
ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Акушерство и гинекология – 5А720101

ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертация на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
к.м.н., доц. Сафаров А.Т.**

Самарканд – 2013

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы).	8
Глава II.....	24
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
ГЛАВА III	34
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
ГЛАВА IV	43
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НБ.....	43
ГЛАВА V.....	56
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
ВЫВОДЫ.....	70
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	71
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	72

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АГС – адреногенитальный синдром
- АФЛ-ат – антифосфолипидные антитела
- ВА – волчаночный антикоагулянт
- ВМ – внеклеточный матрикс
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ЗРП – задержка развития плода
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- КОЕ – колониеобразующие единицы
- ЛЦТ-ат – лимфоцитотоксические антитела
- НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы
- НБ – неразвивающаяся беременность
- ПНБ – привычное невынашивание беременности
- ПЦР – полимеразноцепная реакция
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ХГ – хорионический гонадотропин
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭААТ – эмбриотропные антитела
- HLA – (human leucocyte antigens) комплекс гистосовместимости
- hCG – хорионический гонадотропин
- IL – интерлейкин
- НК-клетки – натуральные киллеры
- Th – Т-хелперы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема НБ продолжает оставаться чрезвычайно актуальной как в клиническом, так и социальном аспекте. Несмотря на то, что к наиболее частым причинам НБ относят эндокринные и иммунные нарушения у матери, персистирующий эндометрит, хромосомные аномалии, до настоящего времени в 26-66 % случаев причину НБ выяснить не удается (Сидельникова В.М., 2002). Частота неразвивающейся беременности (НБ) остается стабильно высокой и составляет 45-88,6% случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках (Подзолкова Н.М. и соавт., 2002, Краснопольский В.И., Серова О.Ф., 2004)

НБ и самопроизвольные аборт в ряде регионов России и некоторых республиках СНГ удерживают лидирующие места в структуре материнской смертности до 28 недель беременности в связи с развитием тяжелых кровотечений (Мухамадиева С.М., Курбанова М.Х., 2001). НБ представляет собой особую форму невынашивания беременности, характеризуется скрытым течением, тем самым затрудняя диагностику, что приводит к длительному пребыванию в матке замершего плодного яйца и возникновению серьезных коагулопатических кровотечений (Салов И.А., 1998).

Надо отметить, в литературе часто встречается мнение, что проводить обследование и реабилитацию с перенесенной НБ необязательно, так как при каждой беременности у супружеской пары есть 60% шансов доносить беременность без обследования и лечения, а только 40% ее вновь потерять. И если материальные возможности ограничены в семье, то реабилитацию и обследование можно и не проводить, рассматривая перенесенную НБ как проявление естественного отбора. Мы полагаем, что обследование и реабилитация для женщин, перенесших НБ, должно быть проведено в полном объеме, но без лишних затрат на неоправданные исследования и лечение для данного больного.

Исследования А.А.Оразмурадова (2003) продемонстрировали, что НБ является декомпенсированной формой первичной плацентарной недостаточности (ПН), в основе которой лежат нарушения процессов имплантации и плацентации с изменением активности рецепторов клеточных мембран к гормонам репродуктивной системы. Кроме того, установлено, что одним из возможных механизмов развития первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном аборте и НБ является снижение активности лизосомальных ферментов в плазме крови, тканях хориона и ложа.

Принимая во внимание все вышесказанное, поиск возможных причин НБ, разработка наиболее эффективных методов лечения и реабилитации больных с данной патологией являются одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и внедрить комплекс реабилитационных и предгравидарных мероприятий после неразвивающейся беременности.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить частоту НБ в структуре невынашивания беременности.
2. Установить факторы риска развития НБ.
3. Выявить морфологические особенности плацентарного ложа в зависимости от клинических и анамнестических детерминант.
4. Определить спектр возбудителей сопутствующих эндометритов при НБ.
5. Разработать лечебно-профилактические мероприятия по восстановлению репродуктивного здоровья женщин с НБ и оценить их эффективность.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые разработан в условиях Самаркандской области лечебно-профилактический комплекс мероприятий по восстановлению репродуктивного

здоровья женщин с НБ и оценена его эффективность. Новым является то, что состояние репродуктивного здоровья в большей степени зависит от давности перенесённой неразвивающейся беременности и проведённым комплексом реабилитационных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработан и внедрен комплекс реабилитационных мероприятий, направленный на улучшение репродуктивного здоровья (РЗ) после перенесенной НБ. Установлено, что состояние РЗ в большей степени зависит от давности перенесенной НБ и проведенным комплексом реабилитационных мероприятий. При наступлении беременности в течение первых 6 месяцев после НБ отмечено большое число повторных потерь беременности.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Частота НБ в структуре невынашивания беременности имеет тенденцию к увеличению и составляет 18,9% .
2. Факторами риска развития НБ являются: раннее начало половой жизни, первый аборт, внутриматочная контрацепция, наличие гинекологических заболеваний, высокая частота самопроизвольных и искусственных абортов.
3. Определен основной спектр возбудителей сопутствующих эндометритов при НБ как правило – это условно патогенные бактерии, в 52,9% случаев представленные кишечной палочкой.
4. Разработанный комплекс реабилитационных мероприятий способствует улучшению репродуктивного здоровья женщин после перенесенной НБ.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения родильного комплекса №2 и поликлиники №2 г. Самарканда, в Самаркандском областном скрининг-центре.

Материалы диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии повышения квалификации врачей СамМИ.

ПУБЛИКАЦИИ.

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, отражающих ее основные положения.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии Самаркандского государственного медицинского института «Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности».

Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФУВ Самаркандского государственного медицинского института.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и описания методов исследования, результатов собственных наблюдений и оперативных вмешательств, их обсуждения (в 5 главах), выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 67 источника на русском и 54 на других языках. Материалы диссертации изложены на 80 страницах машинописного текста, иллюстрированы 13 таблицами и 15 рисунками.

Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы).

Проблема привычного невынашивания беременности (ПНБ) остается одной из наиболее актуальных проблем акушерства и гинекологии, т.к. влечет за собой не только снижение рождаемости, но и оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины [25,56]. В последние годы получено много данных об этиологии и патогенезе ПНБ, но уровень его в структуре акушерской патологии не снижается. Факторы, которые самостоятельно или в сочетании с другими могут приводить к прерыванию беременности, многочисленны и разнообразны.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных с целью выявления роли различных факторов в развитии невынашивания беременности, единого мнения об этиологии и патогенезе этой патологии не существует. По всей вероятности, это связано с тем, что свести в единую систему все многообразие факторов достаточно трудно, т.к. самопроизвольный выкидыш является результатом действия не одной, а нескольких причин [56, 58].

В России привычным невынашиванием принято называть самопроизвольное прерывание беременности два и более раз. По данным Коллегии Минздрава РФ за 2002 год, 50% выкидышей происходит в первом триместре, 25% из них приходится на ПНБ. В США диагноз привычного невынашивания (*habitual pregnancy loss, recurrent miscarriage*) ставится при трех и более самопроизвольных абортах подряд и наблюдается у 1% всех супружеских пар [97].

Неразвивающаяся беременность представляет собой особую форму невынашивания беременности и характеризуется довольно длительным скрытым течением, что в значительной степени затрудняет ее своевременную диагностику. Удельный вес несостоявшегося аборта среди самопроизвольных выкидышей составляет 3-15%.

В зарубежной литературе встречается мнение заменить существующий уже более 100 лет термин НБ следующим определением: внутриматочная гибель эмбриона в первом триместре, во втором триместре, гестация без эмбриона (Pridjian G, Moawad AH, 2004) [108].

До сих пор не разработан алгоритм для обследования и лечения женщин с НБ, хотя первые такие попытки предпринимаются в отношении предгравидарной подготовки пациенток (О.Ф.Серова, А.П.Милованов, 2001) [59] и, конкретно, аутоиммунных причин невынашивания (В.М.Сидельникова, 2002) [56].

Ранние сроки беременности представляют наиболее важный этап для последующего развития плода и новорожденного, так как в этот период происходит закладка и формирование всех органов и систем организма. Периоды усиления дифференцировки органов являются «критическими» моментами в их развитии. На ранних этапах развития человеческого зародыша существует два таких критических периода (1-я и 3-6-я нед.), когда наблюдается повышенная частота гибели плодного яйца. Для эмбрионального развития человека характерно запаздывание видимых проявлений нарушения развития, возникающих в первом и во втором критическом периодах. Первые клинические проявления нарушений эмбриогенеза характеризуются появлением симптомов угрожающего выкидыша [57].

НБ можно рассматривать как мультифакториальное заболевание - результат действия множественных локусов и большого количества внешних и внутренних факторов [8].

При изучении причин неразвивающейся беременности в первом триместре выявлено, что в 70% она обусловлена хромосомными аномалиями, в т. ч. аутосомными трисомиями (55%), X-моносомиями (20%), полиплодиями (20%), структурными аномалиями (5%) вследствие оплодотворения дефектными половыми клетками. По данным Philipp и соавт., 2004 [109], при исследовании абортусов при НБ в 75% случаев выявлены нарушения кариотипа, в 18% случаев

встречался морфологический дефект при нормальном кариотипе, в 7% случаев не было диагностировано каких-либо аномалий.

При трансцервикальной эмбриоскопии дефекты развития возможно диагностировать в 31%. (Philipp T. et all, 2004) [109].

Другие причины неразвивающейся беременности — физические и химические факторы, инфекции (общая, местная), эндокринная патология (в том числе плацентарная недостаточность), травмы (в т. ч. травмы матки при производстве искусственного аборта), аномалии развития матки, заболевания матери (болезни почек, сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.) [57].

Ведущее место в генезе развития замершей беременности занимает персистирующая вирусно-бактериальная инфекция, преимущественно передающаяся половым путем [52]. По данным О.Ф.Серовой, А.П.Милованова (2001) [59], лишь в 10% случаев выявляется один возбудитель, в остальных 90% случаев инфекция носит смешанный характер, представляя собой все возможные сочетания возбудителей. Наиболее распространенными вариантами были вирусно-бактериальные (вирус простого герпеса + уреоплазмы + хламидии; вирус простого герпеса + цитомегаловирус + хламидии) и бактериально-микотические (уреоплазмы + хламидии + *Candida albicans*). В ходе морфологического исследования подчеркивается факт антенатального инфицирования как основной причины НБ. В.Е. Радзинский [46] отмечает тератогенное действие цитомегаловируса.

По данным В. М. Сидельниковой и соавт. [56], у женщин, страдающих ПНБ, вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 73,1% случаев и в 86,7% наблюдалась персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Смешанная персистирующая вирусная инфекция (ВПГ, Коксаки А, энтеровирусы 68-71 типов, ЦМВ) встречается у больных с ПНБ достоверно чаще, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом [16,52,65].

Способность противостоять внутриклеточным микроорганизмам (к которым относятся вирусы, хламидии) определяется, прежде всего, конституциональными, генетически детерминированными факторами, благодаря которым организм в целом или некоторые его клеточные популяции становятся резистентными к захвату инфекционным агентом репликативной системы клетки. Однако у некоторых индивидуумов репликация микроорганизмов может происходить внутриклеточно, непосредственно в макрофагах, где инфекционный агент защищен от воздействия антител, что вызывает его персистенцию. Кроме того, вирусы способны модифицировать антигены клеточных мембран и распространяться на соседние клетки в виде инфекционных частиц, не подвергаясь уничтожению антителами [105].

К. G. Kohut с соавт. (1997) [92] показали, что процент воспалительных изменений в эндометрии и децидуальной ткани у больных с- первичным ПНБ достоверно выше, чем у женщин после выкидыша с наличием в анамнезе, как минимум, одних своевременных родов. Бактериально-вирусная колонизация является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент [66].

Роль анатомических и эндокринных факторов является бесспорной. В этиологии самопроизвольного выкидыша большое значение имеют гормональные нарушения в организме матери - чаще всего гипофункция яичников и гиперандрогения различного генеза [62]. Известно, что экспрессия генов, контролирующих процессы апоптоза, регулируется стероидными гормонами [42]. Также известно, что 12% беременностей при гипофункции щитовидной железы заканчиваются самопроизвольными выкидышами в первом триместре [3]. Вместе с этим изменение уровней хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена также является показателем нарушения функций трофобласта и взаимодействия в системе «мать-плацента-плод» [17, 18, 25, 56]. А этиологическая роль инфекции некоторыми авторами вообще считается ведущей как в возник-

новении спорадического, так и привычного аборта [19, 30, 16], а по мнению других, роль инфекционного процесса бесспорна лишь в случае спорадического прерывания беременности [93].

Новым направлением в поиске решения проблемы этиологии и патогенеза НБ является иммуногенетика, исследования в области которой, в последние годы дали новые результаты в понимании причин НБ. В настоящее время наибольший интерес вызывают генетические, тромбофилические и иммунные факторы, которые являются наименее изученными. Однако объединить эти данные не удастся, так как результаты одних исследований противоречат результатам других.

Под генетическими факторами чаще всего подразумевают хромосомные аномалии эмбриона или плода, которые являются результатом слияния двух родительских клеток, в хромосомном наборе которых возникли точечные мутации из-за нарушения процесса мейоза.

Тромбофилические факторы по сути своей тоже являются генетически детерминированными. Под термином «тромбофилия» понимаются наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, которые предрасполагают к образованию тромбозов. 30-50 % пациенток с ПНБ имеют те или иные нарушения системы гемостаза [31, 76]. Лейденская мутация гена V фактора свертывания крови, как вариант тромбофилии, также является примером полиморфизма. Исследования последних лет показали, что наличие тромбофилии сопряжено с повышенным риском осложнений беременности (НБ, преждевременные роды, отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, гестоз) [127].

Наиболее хорошо изученной приобретенной формой тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС), который впервые был описан в 1983 году. АФС является причиной повторных выкидышей в 10-40% случаев [31].

Все вышесказанное подтверждает, что риск тромбозов и потери беременности в несколько раз возрастает при сочетании наследственной и приобретен-

ной тромбофилии, при наличии генетического дефекта, а также иммунных нарушений. Немаловажную роль играют дополнительные факторы риска, такие как экстрагенитальные заболевания, ожирение, хирургические вмешательства и др. [115].

По данным разных авторов, причины 41-60% всех выкидышей нераспознанны [56, 98, 124].

Около 80% из них могут быть связаны с невыясненными иммунными нарушениями [128], 30-40% blastocyst погибает до имплантации. А проведенные серийные ультразвуковые исследования показали, что потеря эмбриона происходит чаще, чем потеря плода [34, 77]. За последние 15 лет проведено много исследований, подтверждающих, что ПНБ и бесплодие являются проявлениями имеющихся иммунологических расстройств, которые генетически детерминированы [8].

Тем не менее, процессы, которые лежат в основе их, недостаточно четко описаны, некоторые выводы умозрительны, а исследования требуют дальнейшего продолжения, т.к. каждое из них дает предпосылки для проведения следующего.

В последние годы широко изучается роль главного комплекса гистосовместимости HLA (human leucocyte antigens). HLA представляет собой группу генов, которая кодирует белки, являющиеся маркерами идентичности клеток, с которыми реагируют Т-лимфоциты. Этот комплекс состоит из трех классов генов, расположенных в пределах одной хромосомы (№ 6) и являет собой пример полиморфизма. Разные аллели имеют разную частоту встречаемости и ответственны за возникновение разных заболеваний [56, 78].

Мнения о роли разных классов HLA неоднозначны. Одни авторы утверждают, что первый и даже второй классы HLA не являются диагностически значимыми для выявления иммунологических причин прерывания беременности, а также не могут определять, каким будет иммунный ответ, и каковыми будут исходы беременности [90, 107]. По данным других исследователей, анти-

гены системы HLA, включая и первый, и второй классы, играют этиопатогенетическую роль в развитии ПНБ, а присутствие некоторых аллелей увеличивает вероятность развития различных нарушений при беременности, в том числе и НБ [60, 116, 125].

Известно, что для нормального течения процесса имплантации и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии состояния локальной иммуносупрессии [104]. Это ведет к формированию защитного барьера (блокирующего фактора) и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода [30].

Иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и фето-плацентарной системой обуславливают неосложненное течение беременности и физическое развитие плода [72]. Нарушения в иммунной системе нередко приводят к патологическому течению беременности, что, прежде всего, выражается в преждевременном ее прерывании [86]. Эндометрий здоровой женщины содержит значительное количество иммунокомпетентных клеток, регулирующих физиологическое состояние и пролиферативно-секреторные процессы в слизистой оболочке матки [91]. При ранней физиологически протекающей беременности уже в стадии имплантации происходит значительное снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов и повышение уровня CD8⁺-лимфоцитов, что приводит к резкому снижению соотношения

CD4⁺/CD8⁺ по сравнению с состоянием вне беременности [52, 66, 81]. Более того, результаты исследований свидетельствовали о том, что с началом физиологической беременности происходит формирование мощной супрессорной доминанты. На основании полученных данных исследователи пришли к заключению о возможности выполнения супрессивной роли CD8⁺ и CD56⁺ клеток в локальной иммунной реакции гестационного эндометрия, особенно в стадии имплантации и на протяжении всего роста плода, который можно рассматривать как аллотрансплантат [102].

Описанное ранее состояние локальной иммуносупрессии в эндометрии, благоприятствующее имплантации и дальнейшему развитию эмбриона, может

быть обеспечено только при сбалансированном воздействии гормонов, простагландинов, регуляторных протеинов, в том числе компонентов цитокиновой сети [42, 72, 117].

При персистенции микроорганизмов в организме матери происходит привлечение в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, которые синтезируют различные цитокины. Подобное состояние эндометрия препятствует формированию локальной иммунносупрессии в преимплантационный период, необходимый для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода [53, 66, 99, 117].

В условиях хронического воспаления в течение гестационного процесса иммунная система, эволюционно созданная для распознавания и элиминации чужеродных антигенов, может служить причиной неадекватного ответа организма матери на развитие беременности.

В последнее время проблеме иммунологических взаимодействий "мать-плод" уделяется самое пристальное внимание. В литературе обсуждаются многочисленные теории иммунологической толерантности при беременности [34, 72].

Исследования в области иммуногенетики могут быть весьма разнонаправленными. Известно большое количество биологически активных веществ, иммунных факторов, антигенов и антител, и все они могут влиять на взаимоотношения «мать-плод» и приводить к потере беременности [34, 56, 63].

Разработано даже деление иммунологических аспектов невынашивания на 5 категорий [56], но выводы в этой области одни отвергают другие. Рандомизированных исследований до сих пор практически не проводилось.

Видимо, радикальное снижение частоты неблагоприятных исходов будет связано с системными исследованиями их этиологии и патогенеза и проведением на этой основе патогенетически оправданных лечебно-профилактических мероприятий. Поэтому весьма перспективным является выявление эмбрио-

тропных аутоантител (ЭААТ) и изучение их влияния на формирование полноценного хориона и в дальнейшем нормального эмбриогенеза [40]. Выработка этих аутоантител является результатом воздействия внешних и внутренних факторов в ранние сроки беременности или незадолго до её наступления [9, 114]. Эмбриотропные аутоантитела синтезируются иммунокомпетентными клетками наряду с другими антителами к чужеродным антигенам. Беременная женщина является связующим звеном между плодом и внешней средой, которая влияет на плод посредством организма матери. Этими экзо- и эндогенными факторами являются инфекционные и неинфекционные заболевания, перенесенные матерью, условия быта, воздействие факторов окружающей среды, особенности иммунной системы [40, 9].

После процесса имплантации периферические клетки трофобласта проникают в эндометрий матери, провоцируя механизмы иммунного ответа на беременность [114]. Трансплацентарно к эмбриону (плоду), наряду с другими антителами, поступают и эмбриотропные аутоантитела посредством рецепторов трофобласта [40]. ЭААТ представляют собой иммуноглобулины G четырех классов: ОБН, S-100, АСВР 14/18, МР-65. В зависимости от количества выработанных ЭААТ различают три типа иммунореактивности организма: гипо-, нормо-, гиперреактивность. Разработанный в 1998 году метод ELI-P-test (от ELISA-detected Probability of Pathology in pregnancy) позволяет определять содержание ЭААТ в крови матери (её иммунореактивность) и прогнозировать исходы беременности [41, 58].

Сам по себе процесс оплодотворения представляет собой не только слияние двух родительских половых клеток, а является комплексом сложных биологических процессов. Взаимодействие двух половых клеток происходит по принципу «антиген-антитело». На дальнейшее деление зиготы и развитие бластоцисты и её имплантацию оказывают влияние различные биологически активные вещества, вырабатываемые не только яйцеклеткой и сперматозоидом, но и образовавшимся плодным яйцом [69]. Для нормального развития беремен-

ности очень важен полноценный процесс имплантации. Имплантация представляет собой взаимодействие бластоцисты и эндометрия. Тем не менее, именно на этой стадии происходит прерывание еще не проявившейся клинически беременности. Причины этого еще окончательно не ясны. Для удачной имплантации необходимы две взаимодополняющие, протекающие параллельно стадии: образование бластоцисты, способной имплантироваться, и развитие эндометрия, чувствительного к имплантации. Главенствующая роль в координации этих двух процессов принадлежит эстрогенам и прогестерону. Известно, что под их влиянием в эндометрии образуются различные растворимые факторы, которые воздействуют на эмбрион и способствуют его развитию [35, 100], а также сам эндометрий под их влиянием приобретает способность к взаимодействию с бластоцистой [94]. Вместе с тем, под действием стероидов происходят процессы неоангиогенеза [127]. Таким образом, в эндометрии развиваются новые капилляры из уже существующих микрососудов, которые, прорастая, образуют новую сосудистую сеть каждый менструальный цикл. Недостаточная васкуляризация эндометрия может привести к имплантационным неудачам и бесплодию [126]. Роль эстрогенов и прогестерона является стержневой, но механизмы действия этих гормонов и клеточные механизмы еще недостаточно понятны [112].

Важная роль в этиологии НБ в настоящее время отводится системе цитокинов. Установлено их бесспорное влияние не только на возникновение воспалительного процесса, но и на межклеточное взаимодействие в эндометрии, процессы инвазии трофобласта [113, 118].

В настоящее время установлено бесспорное влияние цитокинов не только на возникновение воспалительного процесса, но и на межклеточное взаимодействие в эндометрии, а также процессы инвазии трофобласта [91].

В литературе описано более 30 цитокинов, что обуславливает определенные трудности в их классификации.

Разделение цитокинов на группы, согласно оказываемому биологическому эффекту, в значительной мере условно, т.к. известно плейотропное, взаимосвязанное и избыточное действие всех компонентов этой системы [42].

Традиционно, исходя из биологических эффектов, принято разделять:

- интерлейкины - регуляторные факторы лейкоцитов;
- интерфероны - цитокины с преимущественно противовирусной активностью;
- факторы некроза опухоли, оказывающие иммунорегуляторное и прямое цитотоксическое действие;
- колониестимулирующие факторы - гемопозэтические цитокины (гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный, макрофагальный колониестимулирующие факторы);
- хемокины (хемоаттрактанты и активаторы лейкоцитов - макрофагальный воспалительный протеин-1, моноцитарный хемотаксический протеин-1 и др.);
- факторы роста (ФР фибробластов, гепатоцитарный, эпидермальный, инсулиноподобный ФР, ФР нервов) [21, 81, 85].

Цитокины, различаясь по строению, биологической активности, происхождению, обладают рядом сходных признаков, характерных для этого класса биорегуляторных молекул.

Для функционирования системы цитокинов в норме характерны:

- индуцибельный характер образования и рецепции цитокинов;
- каскадный механизм действия;
- локальность функционирования;
- избыточность;
- взаимосвязанность и взаимодействие компонентов [66].

Каскадность действия цитокинов заключается в тесной взаимосвязи, индукции и взаиморегуляции всех звеньев единой цепи. Так, один или несколько

цитокинов какого-либо клеточного источника индуцируют синтез цитокинов в других клеточных элементах.

В результате воздействия антигенов трофобласта на ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: ТН-1 и ТН-2. Каждый класс синтезирует определенные цитокины. Класс ТН-1 синтезирует в основном провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), γ -интерферон (IFN- γ), факторы некроза опухолей α и β (TNF- α , - β). Класс ТН-2 синтезирует цитокины, которым отводится роль в регуляции процессов гуморального иммунитета, ангиогенеза и гемопоэза [58].

Сдвиг баланса в сторону класса ТН-1 приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, избыточно выраженных проявлений воспалительного процесса, даже при персистенции инфекционного агента. Это влечет за собой нарушения взаимодействия клеток, в результате чего имплантация может стать неполноценной, а глубина инвазии недостаточной или чрезмерной [100]. Вместе с тем, по мнению Сидельниковой В.М (2002) [56], сама персистенция инфекционного агента в эндометрии и служит началом активации иммунопатологических процессов (дисбаланс ТН-1 и ТН-2). Вместе с морфологическими изменениями это приводит к развитию так называемого хронического эндометрита, который являет собой аутоиммунный процесс [23, 29].

Кроме цитолитических функций аутоантител, следует отметить их негативное влияние на систему гемостаза. Независимо от формы аутоиммунного процесса в органах и тканях, где происходит непосредственный контакт антигена с антителом, развиваются воспалительные процессы, сопровождающиеся избыточным локальным тромбообразованием. При значительном объеме аутоиммунного повреждения в периферическом кровотоке возникают изменения в системе гемостаза, характеризующиеся как хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [32, 110].

Факторы роста - незаменимое звено в процессе взаимодействия бластоцисты и эндометрия до имплантации и являются медиаторами влияния эстрогенов

на этот процесс. А также высказано предположение об их влиянии на развитие молекул адгезии на поверхности бластоцисты, которые определяют ее способность к имплантации [100]. Процесс имплантации возможен лишь при условии соответствия степени чувствительности эндометрия и способности бластоцисты к имплантации. Эмбрионы, которые начинают взаимодействие с нечувствительным (неготовым) эндометрием, не имплантируются, что дало толчок к развитию теории о существовании "окна имплантации". Оно открывается на 20 день, а закрывается на 24 день менструального цикла [79]. В это время маточный эндометрий наиболее восприимчив к эмбриону, что проявляется выработкой большого количества разнообразных биологически активных продуктов [100].

Попытки определить, что же такое "чувствительный" к имплантации эндометрий привели к возникновению двух заключений. Первое - это выявленные методом электронной микроскопии физиологические изменения, соответствующие фазе менструального цикла [104]. Второе - это возникновение молекул адгезии на поверхности эндометрия, которые взаимодействуют со своими лигандами на соответствующем эпителии бластоцисты [74, 100]. Эти процессы адгезии идентичны процессам адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. По данным тех же авторов показателем готовности эндометрия является также появление в его клетках больших цитоплазматических образований - пиноподов. Это происходит в период с 20 по 24 день менструального цикла, т.е. во время открытого "окна имплантации" одновременно с появлением некоторых молекул адгезии [34, 104].

Роль молекул адгезии в процессе имплантации бесспорна, особенно интегринов, одного из трех видов клеточных рецепторов, которые обеспечивают межклеточные контакты эмбриона и компонентов внеклеточного матрикса эндометрия, а именно фибронектина, коллагена, ламинина, энтактина, витронектина, тромбоспондина, остеопонтина [120, 122] и наоборот. Интегрины - это гетеродимерные белки, которые состоят из нековалентно связанных α и β субъе-

диниц, каждая из которых представлена несколькими вариантами, кодируемыми группой родственных генов [48, 89]. Некоторые интегрины вырабатываются соответственно фазам менструального цикла, другие же - постоянно.

Интегриновые молекулы обнаружены как на эмбриональной поверхности, так и на поверхности эндометрия. Интегрины эмбриона на доимплантационной стадии наименее доступны, поэтому еще недостаточно изучены. Однако, известно, что ооциты и зигота вырабатывают такие субъединицы как $\alpha 3$, αv , $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$ [82]. Однозначного мнения о точных сочетаниях этих субъединиц на поверхности бластоцисты нет, из-за ограниченной доступности эмбрионов на этой стадии. По данным Aplin J.P. (1997) [74] и Dubey A.K. (2001) [83] бластоциста экспрессирует такие интегрины как $\alpha 3 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 4$, $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$. Известно, что трофобласт состоит из трех видов клеток: мелкие веретенообразные клетки, крупные полигональные клетки и многоядерные гигантские клетки. Каждый вид клеток экспрессирует определенные интегриновые рецепторы, которые связываются с разными компонентами внеклеточного матрикса. От преобладания одного вида клеток над другими зависит глубина инвазии и место инвазии - эндометрий матки или эпителий маточной трубы [34, 95].

Значительно больше данных получено об интегринных эндометрия. Субъединицы $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\beta 1$, $\beta 4$, $\beta 5$ вырабатываются постоянно.

Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что у фертильных женщин интегрины $\alpha v \beta 3$ и $\alpha 4 \beta 1$ экспрессируются в достаточном количестве и соответственно фазам менструального цикла. А недостаток рецепторов $\alpha v \beta 3$ затрудняет процесс имплантации бластоцисты и наблюдается у женщин с невыясненными причинами повторных или первичных выкидышей [103]. Установлено также, что извращенное функционирование интегриновых рецепторов может быть одним из факторов, влияющих на формирование плацентарной недостаточности, и, возможно, является пусковым механизмом этой патологии [123].

Одна из основных ролей в функционировании "окна имплантации" принадлежит $\alpha 4\beta 1$ интегрину. Этот рецептор присутствует с момента овуляции до 24 дня менструального цикла и, исчезая, закрывает "окно имплантации". Основным лигандом, с которым взаимодействует $\alpha 4\beta 1$, является фибронектин [73].

Интегриновая β субъединица типа III, подтипа a (гликопротеид IIIa или GP IIIa), представлена двумя аллельными формами: PLA1 и PL AN [122]. Аллель PLAII рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и венозного тромбоза. Частота встречаемости PLAII в популяции Европы составляет около 14% [129].

В работах Хотайт Г. Я. (2001) [69] и Рампадарат Ш. (2003) [50] доказана связь носительства аллеля PLAII гена GP IIIa с развитием гестоза и ЗРП (задержки развития плода). Это позволит в ранние сроки беременности прогнозировать развитие этих осложнений на доклинической стадии и проводить дальнейшие профилактические мероприятия.

В связи с этим, перспективным и логичным видится выявление влияния этого гена и его аллелей на развитие ПНБ, т.к. в основе этой патологии лежит неполноценная имплантация и васкуляризация трофобласта и как следствие - недостаточность хориона, а также значительную роль могут играть экстрагениальные и гинекологические заболевания, которые тоже могут быть обусловлены аллельной принадлежностью по гену GP II.

По данным Е.Ю. Запертовой (2005) [13] интересным является тот факт, что у гетерозигот при возникновении НБ чаще формировалась анэмбриония - 84,6% против 15,1% у гомозигот, у которых, в свою очередь, чаще происходит гибель эмбриона - соответственно 84,8%) против 15,4% у гетерозигот.

Имеются скудные литературные данные о проведении гистероскопии во время кюретажа НБ. По данным Golan A (2004) [87], при гистероскопии выявлены внутриматочные синехии в 16,7% случаев, из этих пациенток у 60% уже

имелась НБ в анамнезе. Внутриматочная патология диагностирована в $\frac{1}{4}$ случаях, в основном - неполная внутриматочная перегородка.

Сочетанные причины НБ серьезно осложняют выявление этиологии и патогенеза этого состояния у женщин и, следовательно, их лечение. Так, часто отмечается сочетание аутоиммунных причин, а именно, аутосенсibilизации к hCG и волчаночному антикоагулянту, что требует дополнительного лекарственного воздействия для коррекции нарушений гемостаза у женщин.

При изучении соскоба из полости матки специалисты затрудняются ответить на главный вопрос: что было иницирующим фактором - местное воспаление с некрозом окружающих клеток, или гибель, или расщепление ДНК и возникновение антител к ее молекулам или гистонам, либо наоборот, первоначальное образование позитивных антинуклеарных антител было частью обще-органной реакции, а эндометрит - это вторичное состояние в результате предварительных нарушений местного клеточного иммунитета.

Сочетанные причины НБ следует по возможности дифференцировать на основную, дополнительную и второстепенные причины, что крайне важно для патогенетического лечения подобных женщин [47].

Резюме. Анализ научной литературы последних лет еще раз доказывает, что НБ является полиэтиологичным осложнением беременности. Современные исследования, проводимые с целью выявления причин формирования этого нарушения репродукции, выявляют новые сложные механизмы, ведущие к замершей беременности. Ввиду сложности процессов, происходящих в организме беременной женщины, единого мнения о том, какие же из них являются иницирующими в развитии НБ не существует. Большинство исследователей, ведущих работу в области генетики и иммунологии, придерживаются мнения, что именно наследственные факторы играют фундаментальную роль в развитии НБ, а ввиду их малой изученности, уровень этой патологии значительно не снижается. Не меньший интерес представляют инфекционные факторы и их влияние на состояние здоровья женщин фертильного возраста.

С нашей точки зрения, учитывая возросшее число НБ, необходима разработка единой тактики при диагностике НБ и последующих мер по реабилитации.

Глава II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Настоящая работа выполнена в 2010-2012 гг. в отделении родильного комплекса №2, поликлинике №2 г. Самарканда и в Самаркандском областном скриннинг-центре.

Согласно поставленной цели и задачам обследованы 100 пациенток, заинтересованные в продолжении репродуктивной функции. Необходимо отметить, что частота НБ в структуре невынашивания беременности госпитализированных женщин остается высокой и не имеет тенденции к снижению, и составила в 2010 г. - 15,3%, в 2011 г. - 15,5% , в 2012 г. - 18,9%).

В зависимости от числа беременностей и их исходов, предшествовавших НБ, все женщины были разделены на 4 группы: I группа- 12 (12,3%) пациенток с привычной НБ (в анамнезе наличие только одной и более случаев НБ); II группа - 17 (17,0%) пациентки с первичной НБ (первая, настоящая НБ); III группа - 24 (24,5%>) женщин с НБ, у которых в анамнезе были только аборты и IV группа из 47 (46,2%) женщин, имевших в анамнезе роды и аборты.

Методы исследования:

Для обследования беременных были использованы общеклинические, функциональные и лабораторные методы исследования.

- клинико-статистический;
- бактериологический;
- бактериоскопический;
- эхографический;

У всех пациенток собирался подробный анамнез для выявления возможных факторов и причин, приведших к НБ.

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных женщин проводили с помощью разработанной нами статистической карты. Изучаемые пара-

метры отражали паспортные данные, сведения о наличии профессиональных вредностей.

При сборе анамнеза обращали внимание на:

- время появления первой менструации, характер менструальной функции, регулярность и продолжительность циклов;
- особенности половой жизни: с какого возраста началась, количество половых партнеров;
- перенесенные гинекологические заболевания, их длительность, течение, исход;
- репродуктивную функцию: количество беременностей, их исход, паритет, интергенетический материал, течение беременности, родов, исход для матери и плода, особенности послеродового периода.
- Особенности течения настоящей беременности: рвота беременных, угроза прерывания беременности, срок диагностирования НБ.

Ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате АЛОКА модель «MEGAS» (Япония), использовали трансвагинальный доступ датчиком с частотой 5 МГц. Сканирование проводилось в В- и М-режимах. Исследование проводили в положении пациентки на спине.

В ходе ультразвукового исследования устанавливали маточную беременность на основании визуализации плодного яйца с эмбрионом и без него в полости матки. Проводили биометрию путем измерения средне-внутреннего диаметра плодного яйца, измерения копчико-теменного размера эмбриона (максимальной длины эмбриона от его головного конца до копчика).

Оценивали жизнедеятельность эмбриона по двум параметрам: наличие сердечной деятельности и двигательной активности.

На следующем этапе проводили изучение экстраэмбриональных структур: наличие или отсутствие желточного мешка (в виде округлого тонкостен-

ного анэхогенного образования, в непосредственной близости от эмбриона), амниотической оболочки (тонкой нежной мантии вокруг эмбриона), хориальной оболочки. Оценивали анатомию эмбриона. В завершение исследовали состояние внутреннего зева, визуализировали стенки матки и придатки (наличие или отсутствие желтого тела в одном из яичников).

Методика гистологического исследования абортусов.

Гистологическое исследование полученного в ходе инструментального удаления плодного яйца и выскабливания слизистой матки при НБ проводили путем изучения биоптатов.

Биоптат брали во время выскабливания слизистой матки. Соскоб, включающий decidua миометрий из центра плаценты, фиксировали в течение 7 дней в нейтральном формалине.

Из него после соответствующей обработки и заливки в парафин получали срезы, окрашенные гематоксилин-эозином по Ван-Гизону. После предварительного исследования полученных препаратов приступали к микроморфометрическому изучению биоптата. С этой целью в окуляр вмонтировали 20-точечную сетку и при увеличении 5х40 микроскопа «Теолам» в каждом препарате подсчитывали 15 полей зрения, т.е. 300 точек, а в целом, в шести препаратах - 1800 точек.

В последующем с материнской поверхности делали параллельные срезы на расстоянии 1 см друг от друга до хориальной пластины. Если на разрезе выявляли патологические очаги, уходящие вглубь, то такие участки также учитывали с помощью 300-точечной сетки. Весь материал проводили по общепринятой схеме и заливали в парафин, после чего подвергали стандартному исследованию.

Методика бактериологического исследования.

Взятие материала.

После обнажения шейки матки в зеркалах тщательно обрабатывают влажную часть шейки матки тампоном, смоченным изотоническим раствором

хлорида натрия, после чего тонкий ватный тампон осторожно вводят в цервикальный канал, не касаясь стенок влагалища для взятия исследуемого материала

Культуральное исследование.

Посев материала проводится на набор стандартных питательных сред, позволяющих выявить максимально возможный спектр микроорганизмов. Для выделения факультативно-анаэробных бактерий использовали сахарный агар с добавлением 5% крови, для выделения лактобактерий использовали агаризированный вариант среды MRS фирмы Дифко и РС-4. Микроаэрофилы выращивают в условиях пониженного содержания кислорода, в атмосфере CO₂, дрожжеподобные грибы на среде Сабуро. Выделение гарднерелл производят на селективной среде Columbia - CNA агаре с 5% кровью. Среды инкубируют во влажной атмосфере, богатой CO₂.

Все выделенные культуры идентифицируют, определяют чувствительность к антибактериальным препаратам.

Для полуколичественной оценки степень микробной обсемененности определялась в пересчете на тампон (КОЕ/т). Использовали три уровня микробного обсеменения:

1. в зоне посева тампоном обнаружено до 10 колоний микроорганизмов - скудный рост,
2. от 11 до 10х2 колоний - умеренный рост,
3. более 10х2 колоний - массивное количество.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.

Как отмечено во второй главе, все 100 пациенток репродуктивного возраста разделены на четыре группы обследования в зависимости от числа беременностей и их исходов, предшествовавших НБ.

Пациентки были в возрасте от 17 до 44 лет. Средний возраст больных составил $26,5 \pm 0,4$ года.

Средний возраст пациенток по группам представлен в табл. 1

Таблица 1

Средний возраст обследованных женщин, лет.

группа	Возраст						M±T
	17-20 абс. (%)	21-25 абс (%)	26-30 абс (%)	31-35 абс. (%)	36-40 абс (%)	>40 абс. (%)	
I (12)	1 (7,7)	1 (15,4)	5 (30,8)	4 (28,2)	1 (15,4)*	-	27,6± 0,4
II (17)	3 (16,7)*	8 (50,0)**	6 (33,3)*	-	-	-	23±0, 4
III (24)	2 (10,3)	11 (50,0)**	5 (16,7)	3 (15,4)	1 (2,7)	2 (5,1)	24±0, 4
IV (47)	-	6 (11,6)	11 (29,3)	16 (32,0)*	10 (18,4)**	4 (8,8)	32±0, 4
всего	6 (6,3)	26 (28,0)**	27 (27,0)**	23 (22,0)**	12 (11,3)*	6 (5,4)	

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

В 55% всех случаев НБ встречалась в возрастном промежутке от 21 до 30 лет. Среди пациенток с привычной НБ преобладали женщины в возрасте 26-30 лет, в возрастном промежутке 21-25 лет достоверно чаще встречались женщины с первичной НБ и абортами в анамнезе. Менструальная функция представлена в табл.2

Менструальная функция

группа	п	Менархе, лет	Продолжительность менструаций, дни	Длительность менструаций, дни
		М±т	М±т	М±т
I	12	13,4± 0,2	30,2 ±0,8	5,1 ±0,2
II	17	13,3 ±0,2	28,2 ±0,7	5,2 ±0,1
III	24	13,5± 0,3	29,7± 0,6	4,7 ±0,1
IV	47	13,4± 0,2	30,1±0,6	6,1 ±0,2

Характеристика менструального цикла была следующей: у пациенток с НБ нерегулярные менструации встречались у семи женщин: в группе с привычной НБ- у 4, что составило 10,21%, в группе с первичной НБ- у 2 (3,7%), в группе с абортами и родами- у 1 (0,6%, $p > 0,05$).

Анализ репродуктивного поведения показал, что средний возраст начала половой жизни в группах составил $18,75 \pm 0,24$ лет. У 18 (23,8%) женщин III группы в анамнезе имелись только аборт, а в IV группе - аборт (57,2%) и роды (42,8%), при этом соотношение абортов к родам составило 1,3:1, что соответствовало среднепопуляционному показателю. Данные о репродуктивном здоровье женщин представлены в табл. 3.

Таблица 3

Репродуктивное поведение женщин с НБ.

Группа	Соотношение абортов и родов	Половая жизнь (М±ш)	Аборты		Роды	
			абс.	%	абс.	%
I	-	21± 0,1	-	-	-	-
II	-	18± 0,7	-	-	-	-
III	-	17 ±0,7	82	23,8	-	-
IV	1,3:1,0	18 ±0,5	262	76,2*	196	100*

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

При изучении возраста начала половой жизни установлено, что у обследованных женщин средний возраст начала половой жизни составил $-18,75 \pm 0,24$ лет и оказался наиболее ранним у пациенток с абортами в анамнезе, а наиболее поздним у женщин с привычной НБ и не имел достоверных различий в сравниваемых группах.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что количество абортов достоверно выше у пациенток IV группы. Общее число абортов составило 244, родов - 76. Количество абортов, приходящихся на одну пациентку, составило $1,5 \pm 0,3$, а родов $1,3 \pm 0,3$.

Анализ методов контрацепции, применявшихся нашими пациентками до наступления НБ (табл.4).

Таблица 4.

Методы контрацепции, использовавшиеся пациентками с НБ.

Группа	n	Презерватив	Спермициды	Coitus interruptus	КОК	ВМК	Не применяли
		абс.(%)	абс.(%)	абс (%)	абс(%)	абс (%)	абс (%)
I	12	3 (28)	2 (18)*	6 (49)*	-	-	1 (5)
II	17	2 (19)	1 (7)	5 (20)	7 (39)*	-	2 (15)*
III	24	10 (40)*	5 (20)*	6 (23)	2 (13)	-	1 (4)
IV	47	11 (29)**	2 (3)	5 (5)	7 (17)*	22 (46)**	-

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Установлено, что в то время, как женщины с привычной НБ не использовали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) вообще, то пациентки с первичной НБ использовали их достоверно чаще, чем пациентки других групп. С целью предохранения от беременности пациентки I группы достоверно чаще использовали прерванный половой акт. Большинство женщин, не применявших методы контрацепции, относились к группе с первичной НБ. Практически по-

ловина (46%) обследованных IV группы, в отличие от остальных, использовали внутриматочную контрацепцию. Презерватив - наиболее используемый метод у пациенток с абортами в анамнезе.

Таблица 5

Перенесенные гинекологические заболевания.

Группа	n	Урогени- тальная ин- фекция	Аднексит	Кольпит	Цервицит	Без гени- тальной па- тологии	Миома мат- ки	Эндометри- оз тела мат- ки	Операции на матке и придатках
		abc (%)	abc (%)	abc (%)	abc (%)	abc (%)	abc (%)	abc (%)	abc (%)
I	12	1 (18,0)*	1 (7,7)	4 (30,7) *	3 (25,6)	1 (18,0)**	1 (2,6)	-	1 (12,8)
II	17	9 (68,5)**	1 (3,7)	1 (9,3)	3 (16,7)	1 (1,8)	-	-	2 (12,9)
III	24	1 (12,8)*	1 (11,5) *	3 (16,8)	6 (39,7)*	4 (19,2)**	3 (6,4)	1 (2,5)	5 (21,8)
IV	47	1 (6,1)	2 (8,2)*	4 (12,2)	20 (44,2)*	9 (29,3)**	3 (8,2)	1 (2,7)	7 (14,3)
Итого	100	12 (19,8)	5 (8,2)	12 (15,1)	32 (36,2)*	15 (20,8)	7 (5,6)	2 (1,9)	15 (18,2)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Из приведенных данных по наличию гинекологических заболеваний (таблица 5) можно сделать вывод, что достоверных различий по частоте гинекологических заболеваний выше в группах не выявлено. Практически у каждой второй женщины группы с абортами, а также абортами и родами встречался цервицит, что может служить косвенным признаком инфекционного статуса. Вместе с этим важно отметить, что в этих же группах не встречалось такой патологии как пороки развития матки (двурогая, седловидная). Данная патология была диагностирована у двух пациенток группы привычной НБ и у пяти женщин группы с первичной НБ (в основном, седловидная матка).

Среди пациенток с первичной НБ достоверно чаще наблюдалась урогенитальная инфекция, кольпит - у женщин с привычной НБ, цервицит – у пациенток с абортами, а также родами и абортами в анамнезе.

Такие заболевания как миома матки, эндометриоз тела матки встречались среди пациенток с абортами, а также родами и абортами в анамнезе и лишь у одной пациентки группы с привычной НБ.

Оценка экстрагенитальной заболеваемости показана в таблице 6.

Таблица 6.

Экстрагенитальные заболевания

группа	п		травмы	операции	Аллергии, реакции	анемия	ОРВИ	пневмония	бронхит	МКБ	Заболевания ЖКТ	варикозная-болезнь	Эндокринные забо	пиелонефрит
I	12	абс	-	2	1	1	3	-	-	1	1	-	3	-
		%	-	17,9**	7,7**	2,6	25,6**	-	-	5,1*	12,8**	-	23,2**	-
II	17	абс	-	2	1	-	6	-	-	-	5	-	3	-
		%	-	9,3*	5,5	-	22,2**	-	-	-	20,4**	-	18,5**	-
III	24	абс	-	1	3	1	12	-	1	-	2	1	2	1
		%	-	3,8*	9,0*	3,8*	52,7**	-	6,4*	-	9,0**	3,8*	5,1*	3,8*
IV	47	абс	2	6	1	2	9	-	-	8	10	4	3	2
		%	6,1	11,6*	3,4	8,8*	12,9**	-	-	10,2*	14,3**	9,5*	8,9*	6,1

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами

Наиболее соматически отягощенными оказались пациентки группы с родами в анамнезе. Та или иная соматическая патология была выявлена в 92,5% случаев. Среди пациенток всех групп преобладает ОРВИ, заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринные заболевания.

Резюме

Подводя итог анализа анамнеза пациенток с НБ, важно отметить, что общими факторами риска развития НБ можно предположить следующие:

- высокая частота самопроизвольных абортов,
- наличие гинекологических заболеваний,
- внутриматочная контрацепция.

Среди обследованных нами пациенток преобладали женщины в возрасте 21-30 лет, а старше 35 лет достоверно чаще встречались в группе с родами и абортами в анамнезе, что не соответствует литературным данным. Важным фактором в прогнозировании развития НБ является возраст начала половой жизни.

Наиболее ранний возраст начала половой жизни был у пациенток с абортами в анамнезе, тогда как средний возраст начала половой жизни обследованных женщин составил $18,75 \pm 0,24$ лет.

Аборты преобладали в группе женщин IV группы. В этой же группе достоверно ($p < 0,05$) наиболее частым методом контрацепции являлась внутриматочная.

Те или иные гинекологические заболевания встречались во всех группах, однако у пациенток с абортами, а также родами и абортами в анамнезе достоверно чаще встречался цервицит ($p < 0,05$).

Статистическая обработка полученных данных.

В качестве программного обеспечения использовали пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA ® for Windows компании Stat-Soft ® Inc., США. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$ ($T > 2$). При проведении корреляционного анализа связь оценивалась как сильная при абсолютном значении коэффициента корреляции $r > 0,7$, как имеющего среднюю силу при $r = 0,69-0,3$ и как слабую при $r < 0,29$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ультразвуковое исследование

Диагноз НБ в 73,9% случаев был установлен только в стационаре, при ультразвуковом исследовании. Установлено, что замирание беременности в 65% случаев происходило на сроках 8-10 недель. Полученные УЗ результаты позволили выделить два типа НБ: анэмбриония и гибель эмбриона/плода.(таблица 7)

Таблица 7

Тип НБ по данным УЗИ

группа	Анэмбриония		Гибель эмбриона	
	Абс	%	абс	%
I	3 (17,9)*	6 (30,8)*	2 (5,1)**	1 (2,6)*
II	5 (7,4)	10 (11,1)	2 (3,7)*	-
III	12 (47,4)**	9 (41,0)**	3 (1,3)	-
IV	19 (31,9)*	22 (24,5)*	4 (2,0)	2 (0,7)
всего	39 (29,9)**	47 (27,0)**	11 (2,5)	3 (0,6)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$. - достоверность различий между сравниваемыми группами

Анэмбриония достоверно чаще встречалась в группе с привычной НБ, гибель эмбриона - в остальных группах.

При анализе сроков НБ с типом ее замирания в сроке 5-8 недель чаще встречается НБ по типу анэмбрионии, в сроке 9-11 недель и 12-15 недель - по типу гибели эмбриона (табл.8)

Сроки и типы НБ по результатам УЗИ

Группа	5 - 8 недель		9 - 11 недель		12 - 15 недель	
	Анэмбриония	Гибель эмбр.	Анэмбриония.	Гибель эмбр.	Анэмбриония.	Гибель эмбр.
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)
I	23 (58,9)**	4(10,3)	6(15,5)**	2(5,1)	2(5,1)*	2(5,1)
II	3(5,5)	9(16,7)	1 (1,9)	33 (61,1)**	1 (,8)	7(13,0)*
III	4(5,2)	18(23,0)*	2 (2,6)	45 (57,7)*	1 (1,3)	8 (10,2)*
IV	31 (21,0)	34 (23,2)*	12 (8,2)*	49 (33,3)*	5 (3,4)*	16(10,9)*

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Так, НБ по типу анэмбрионии преимущественно диагностирована у пациенток с привычной НБ (79,5%), а по типу гибели эмбриона - у женщин с первичной НБ, а также абортами в анамнезе (90,7% и 91% соответственно). Среди пациенток с родами и абортами в анамнезе гибель эмбриона наблюдалась в 2 раза чаще, чем анэмбриония, составив 67,3% против 32,7%.(рис 1,2)

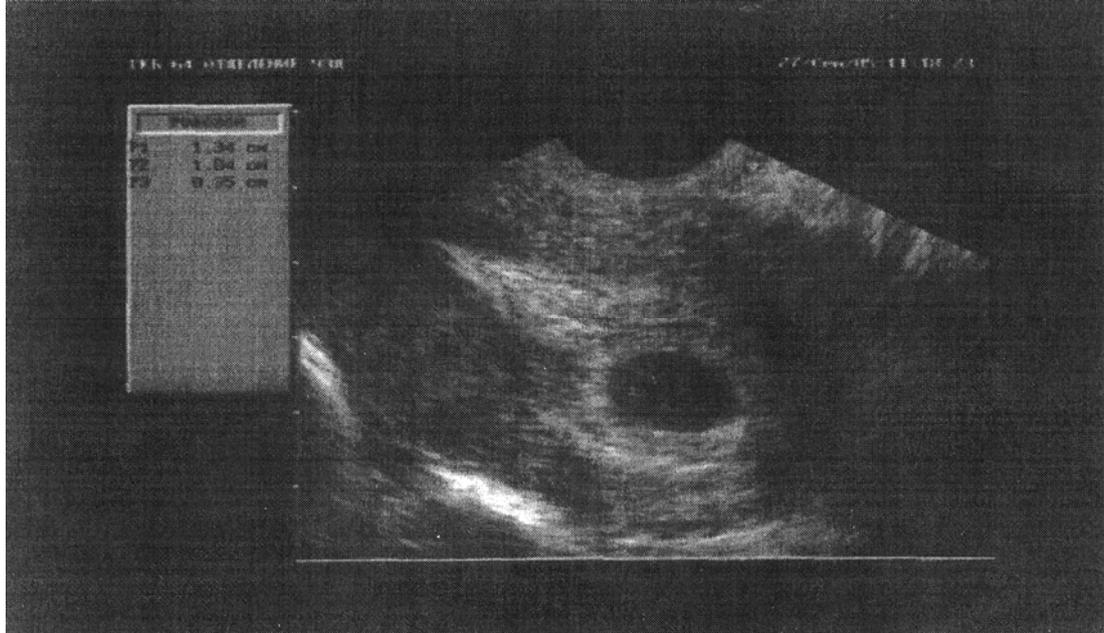


рис 1. НБ по типу анэмбрионии.

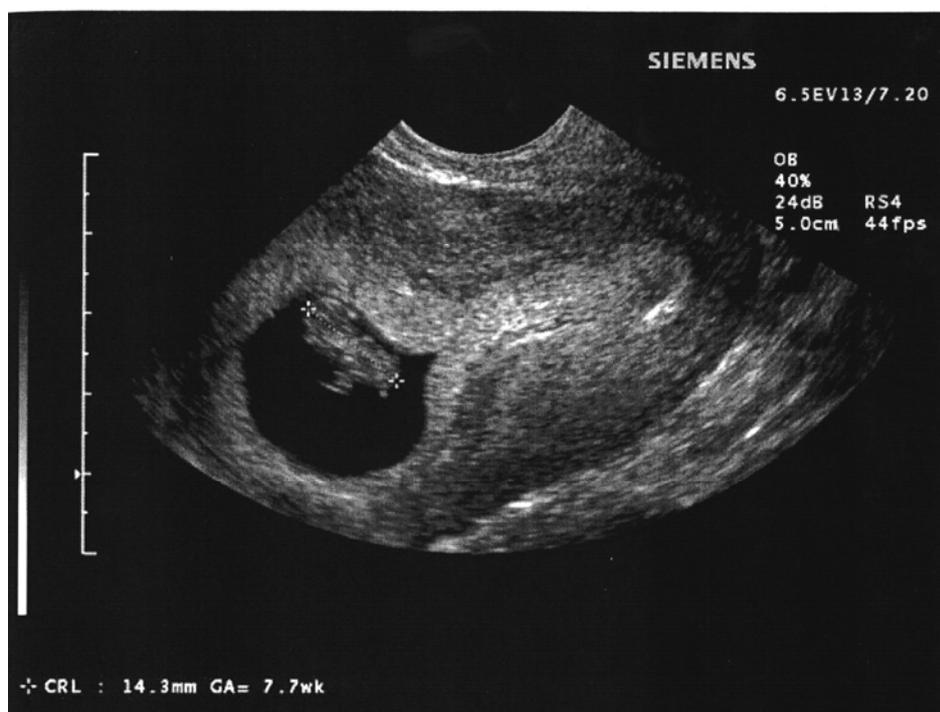


рис 2. НБ по типу гибели эмбриона.

Длительность пребывания погибшего плодного яйца в полости матки была следующей: в группе с привычной НБ она составила $2,6 \pm 0,6$ дней, в группе с первичной НБ - $3,1 \pm 0,5$ дней, в группе с абортами в анамнезе - $4,5 \pm 0,5$ дней, в группе с родами и абортами в анамнезе - $5,0 \pm 0,4$ дней.

3.2. Гемостазиологическое исследование.

Всем пациенткам в обязательном порядке проводилось гемостазиологическое исследование. Полученные результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9

Частота и структура нарушений свертывающей системы крови

Группа	Гиперкоагуляция		Гипокоагуляция	
	Гибель эмбриона абс (%)	Анэмбриония абс (%)	Гибель эмбриона абс (%)	Анэмбриония абс (%)
I n=12	3 (17,9)*	6 (30,8)*	2 (5,1)**	1 (2,6)*
II n=17	5 (7,4)	10 (11,1)	2 (3,7)*	-
III n=24	12 (47,4)**	9 (41,0)**	3 (1,3)	-
IV n=47	19 (31,9)*	22 (24,5)*	4 (2,0)	2 (0,7)
всего	39 (29,9)**	47 (27,0)**	11 (2,5)	3 (0,6)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Нарушение свертывающей системы крови по типу гиперкоагуляции выявлено в 81 (56,9%) случае. Данные коагулопатические изменения у женщин с НБ находились в прямой зависимости от срока беременности (10-12 недель гестации) и давности гибели плодного яйца (более 3-х недель). Независимо от типа НБ, нарушение свертывающей системы по типу гиперкоагуляции чаще встречалось у пациенток с родами и абортами в анамнезе (88,5%). У женщин с НБ по типу анэмбрионии достоверно реже отмечалась гипокоагуляция (0,7-2,6%). (рис 3,4)

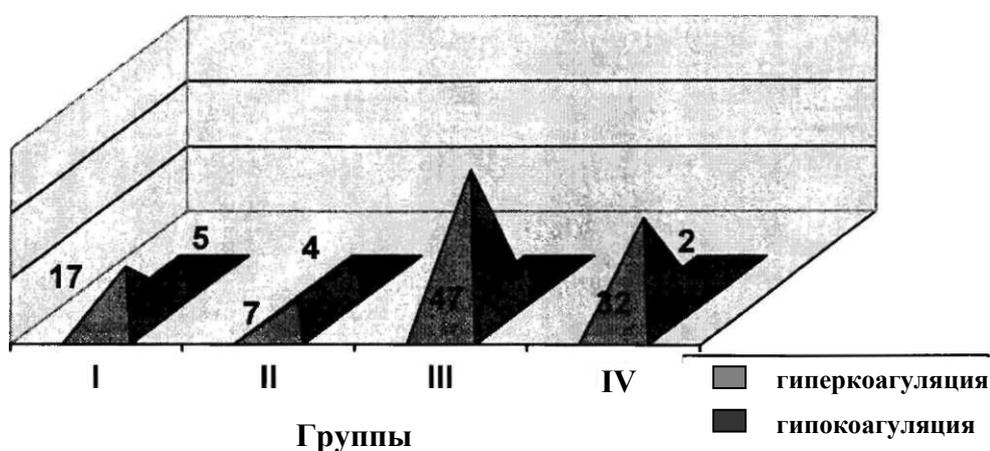


Рис.3. Особенности гемостазиограммы при НБ по типу гибели эмбриона

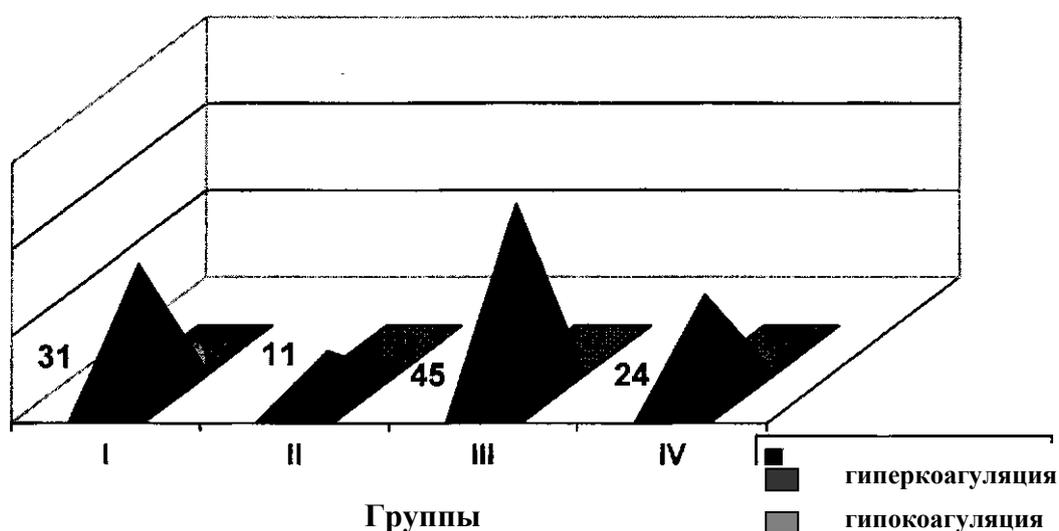


Рис.4. Особенности гемостазиограммы при НБ по типу анэмбрионии.

4.3. Бактериоскопическое исследование.

У всех пациенток производилось бактериоскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала и влагалища. Результаты приведены в таблице 10.

Таблица 10

Результаты бактериоскопического исследования отделяемого уретры, влагалища, цервикального канала.

Группа/ Флора	I степень чистоты		II степень чистоты		III степень чистоты		IV степень чистоты	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I. n12	2	10,3	8	74,4*	2	15,4	-	-
II n17	2	14,8	5	24,1	10	59,3*	-	-
III n24	6	20,5*	8	37,2	10	42,3*	-	-
IV n47	3	10,9	34	63,9*	10	25,2	-	-
Всего	13	13,8	55	51,9	32	33,9	-	-

Примечание * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий.

По данным таблицы 10 заметно преобладание II степени чистоты влагалищного секрета, достоверно среди пациенток с привычной НБ и группы с абортми и родами в анамнезе. Среди пациенток с первичной НБ и родами в анамнезе достоверно чаще встречается III степень чистоты влагалищного секрета.

3.4. Микробиологическое исследование.

Данные бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала представлены в таблице 11.

Таблица 11

Частота выделения и спектр микроорганизмов

Группа	Кишечная палочка		Энтерококк		Стрептококк		Стафилококк	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I n=12	5	46,7	3	20,0*	3	20,0	1	13,3
II n=17	12	72,7	-	-	3	18,2	2	9,1
III n=24	10	45,4	2	9,1	4	18,2	8	27,3**
IV n=47	23	54,6	7	13,6	7	13,6	10	18,2*
Всего	50	52,9*	17	11,4	17	17,1	21	18,6

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала показало, что наибольшая обсемененность урогенитального тракта наблюдалась у пациенток с привычной НБ - 38,5%. Во всех группах достоверно чаще высевалась кишечная палочка, в среднем у 52,9% пациенток (размах 45,4%-72,7%)

Заболеваниями, передаваемыми половым путем, страдали 67 пациенток (39,9%) (таблица 12).

Таблица 12

Частота и спектр микроорганизмов, передаваемых половым путем.

Группа	хламидии		трихомонады		кандиды		гонококки	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I n=12	5	46,8*	3	25,0	3	25,0**	1	4,2
II n=17	10	58,5**	5	31,5*	1	5,0	1	5,0**
III n=24	10	50,3*	2	5,1*	4	10,2	8	34,4*
IV n=47	23	49,0	7	10,4	7	10,4	10	30,2

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Самой распространенной инфекцией стала хламидийная (41,7% среди всех пациенток). Хламидиоз достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался среди пациенток с первичной НБ и абортами в анамнезе, кандидоз - с привычной НБ, а также родами и абортами в анамнезе.

3.5. Морфологическое исследование.

При гистологическом исследовании соскобов из полости матки в 74 (83%) случаях отмечалась воспалительная инфильтрация в ворсинах хориона, в 54 (17%) случаев воспалительных изменений обнаружено не было.

Таблица 16

Результаты гистологического исследования при НБ

Группы	Эндометрит, лимфоцитарная инфильтрация		Некроз, тромбоз в децидуальной ткани, ворсах хориона	
	абс	%	абс	%
I n=12	10	87,2	2	12,8
II n=17	14	81,5	3	18,5
III n=24	20	82,1	4	18,0
IV n=47	42	82,9	5	17,0
Всего	86	83*	14	17

Примечание: *- достоверность различий между сравниваемыми группами ($P < 0,05$).

Как видно из таблицы, воспалительные изменения наиболее часто встречались у женщин с привычной НБ, а также родами и абортами в анамнезе. Полученные данные, по-видимому, связаны с фактом внутриматочных вмешательств в анамнезе.

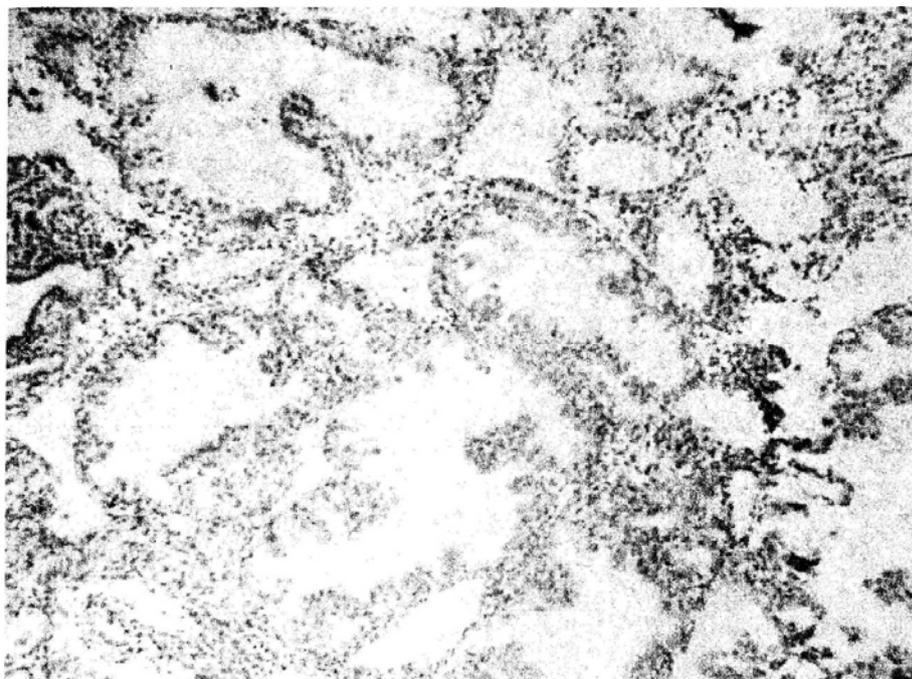
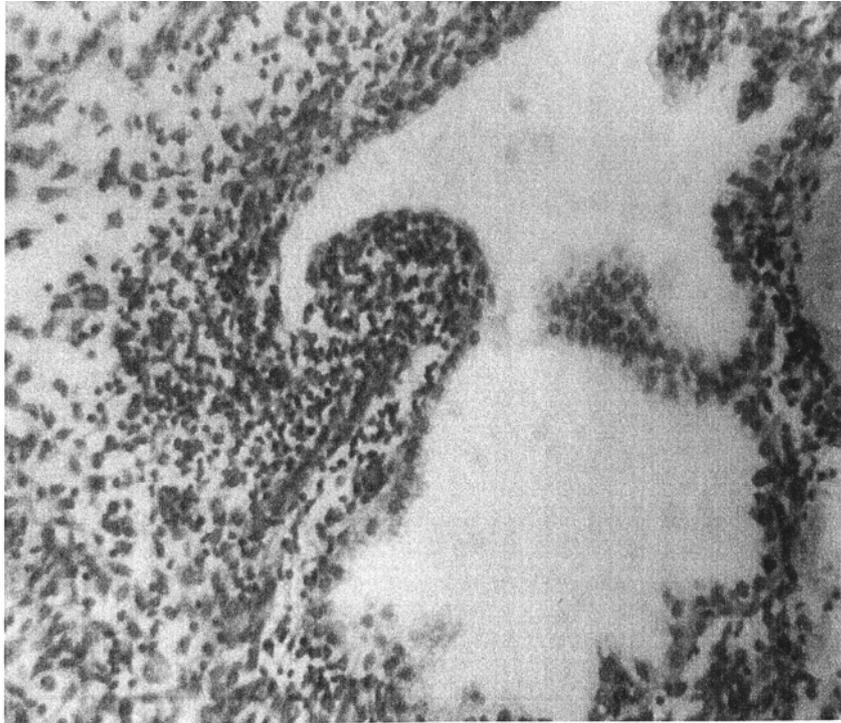


Рис.7. Гравидарный эндометрий с лимфоэндометритом



**Рис.8. Эндометрий. Крупным планом железа.
Вокруг нее в просвете воспалительная инфильтрация**

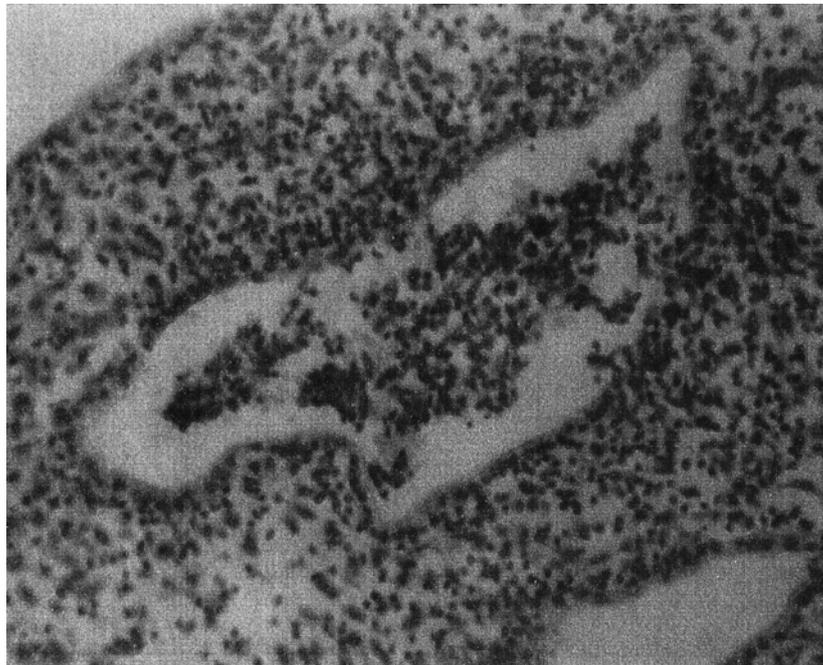
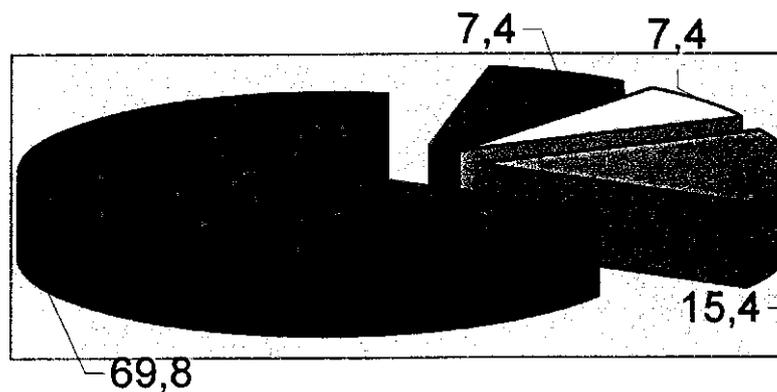


Рис. 9. Эндометрит. Крупным планом железа, вокруг нее и в просвете воспалительная инфильтрация.

3.6. Результаты исследования в отдаленные сроки. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий.

Пребывание женщин в стационаре в среднем составило $8,6 \pm 0,04$ койко-дней. После выписки из стационара всем женщинам была рекомендована оральная контрацепция не менее 6 месяцев, медико-генетическое исследование (по показаниям), реабилитационные мероприятия в условиях дневного, круглосуточного стационаров и в амбулаторных условиях. Через 12-18 месяцев производили оценку эффективности проведенных мероприятий, разделив женщин на основании факта проведения комплекса реабилитационных мероприятий. Полученные данные свидетельствуют о том, что роды в 4 раза чаще наблюдались у женщин, прошедших реабилитацию. Повторные выкидыши встречались в 7 раз чаще у пациенток без реабилитации.



- роды
- **ВЫКИДЫШ**
- НБ
- нет беременности

Рис.10. Репродуктивная функция пациенток после проведенного комплекса реабилитационных мероприятий.

ГЛАВА IV

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НБ.

4.1. Осложнения НБ в ближайшие и отдаленные сроки в зависимости от техники опорожнения.

При морфологическом исследовании отмечено, в зависимости от длительности пребывания плодного яйца в полости матки, более интимное приращение хориона/плаценты с некротическими изменениями, тромбоз сосудов с тотальным наложением нитей фибрина. Чаще среди эндоскопических картин наблюдался местный воспалительный процесс, который преобладал у женщин с абортами, а также абортами и родами в анамнезе, что было подтверждено гистологически.

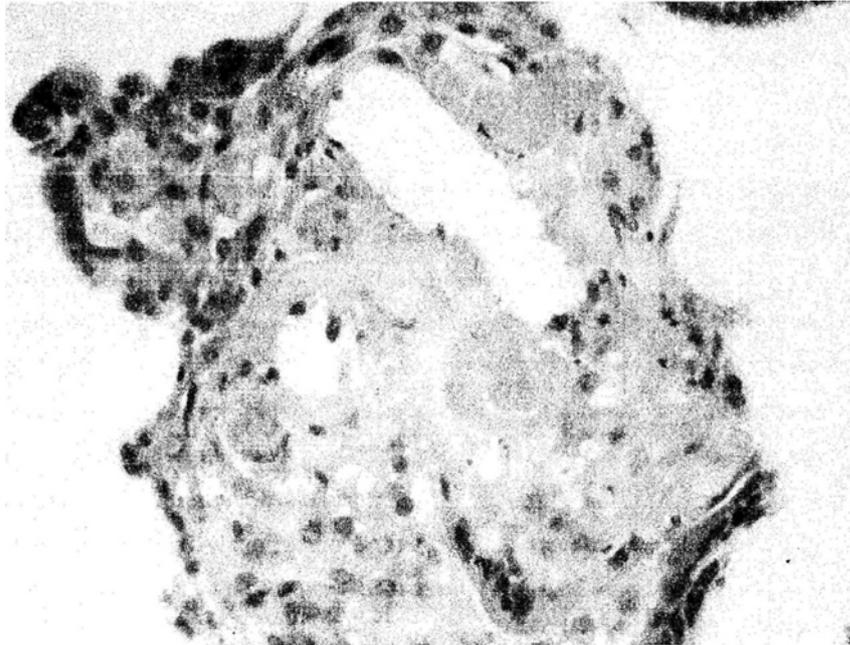


Рис. 12. Ворсины хориона с фибриноидным некрозом.

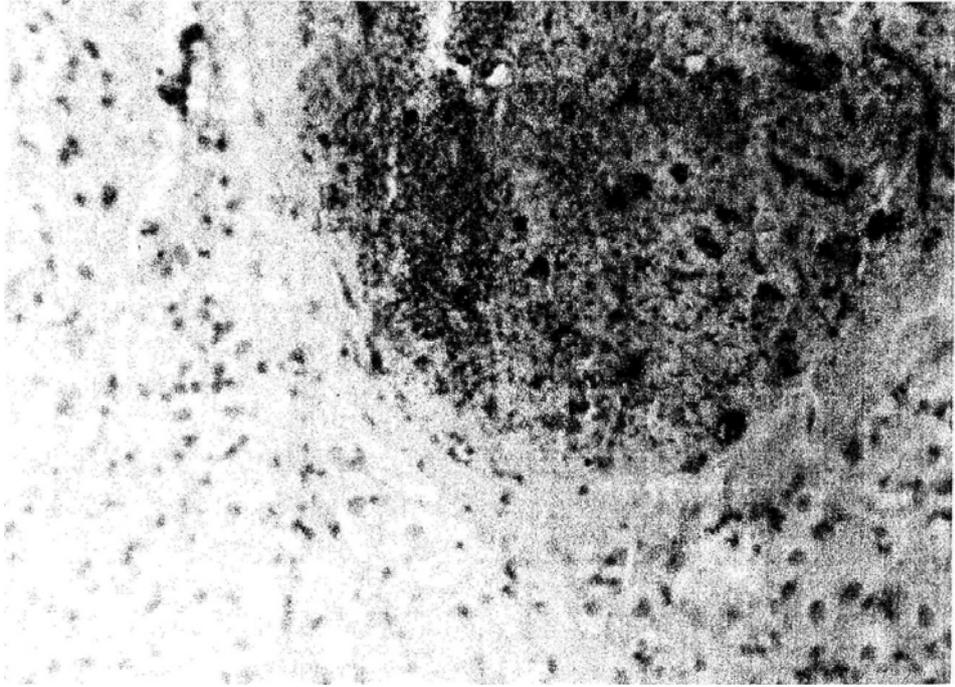


Рис.13. Децидуальная ткань с тромбозом сосуда.

В то время как у пациенток с первичной НБ достоверно чаще встречалась ретрохориальная гематома, а в группах с абортами и родами в анамнезе одинаково часто наблюдалось интимное прикрепление хориона ($p < 0,05$).

Послеоперационный период протекал без осложнений у всех женщин после выскабливания стенок полости матки под контролем УЗИ-исследования, и средняя длительность пребывания их в стационаре снизилась с $12 \pm 2,7$ до $5,0 \pm 1,7$ койко-дней, что дало значительный экономический эффект.

Всем женщинам на 3-4 сутки после удаления замершей беременности проводилось контрольное УЗИ-исследование.

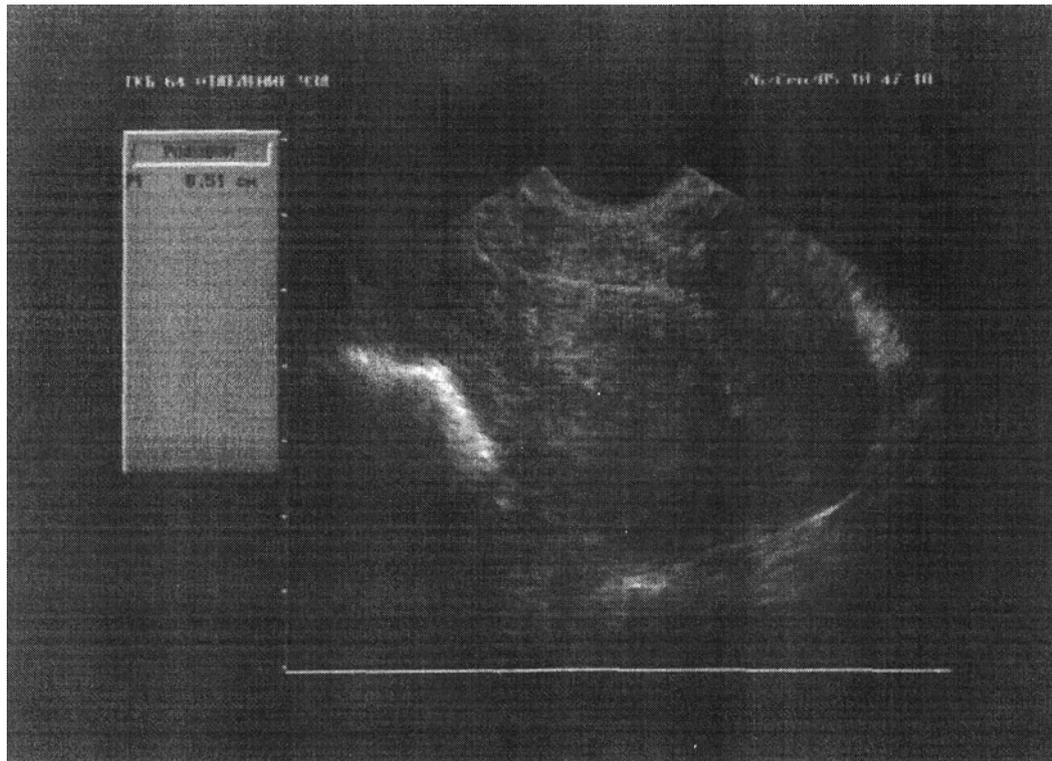


Рис.14. Эхографическая картина на 3-й сутки после выскабливания стенок полости матки при НБ с гистероскопическим контролем.

Несмотря на retroflexio - положение матки полость не расширена, толщина М-ЭХО 3 мм.

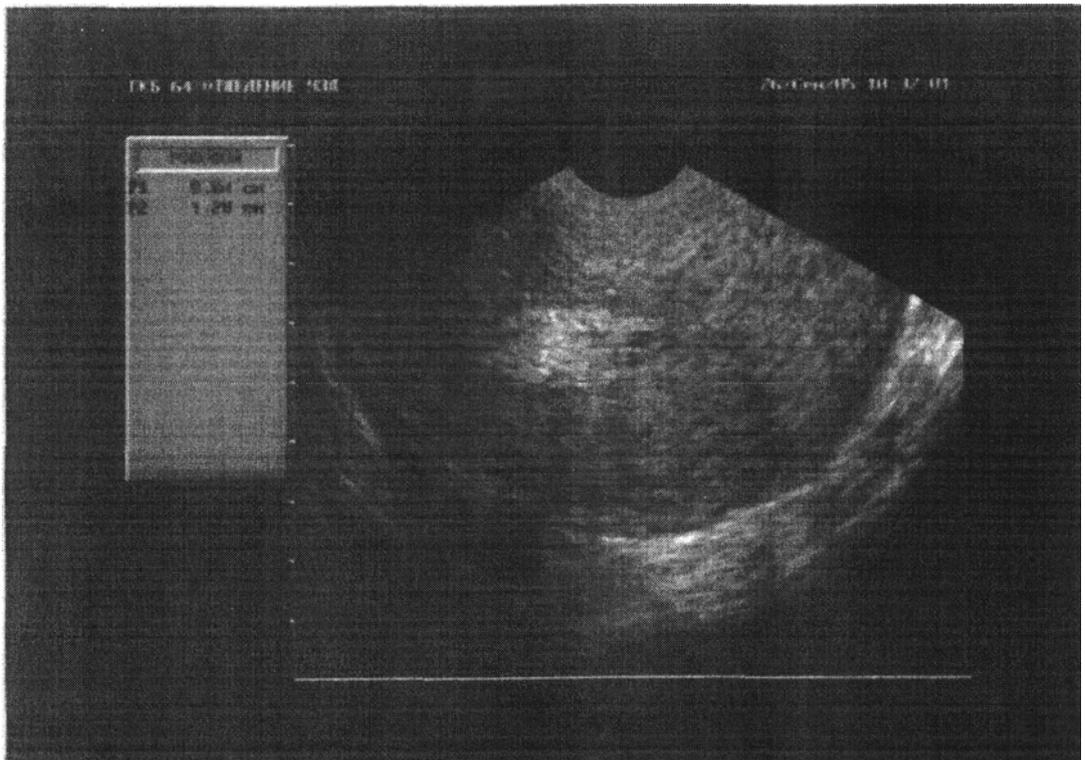


рис.15 Эхографическая картина на 3 сутки после кюретажа без гистероскопии.

Положение матки - anteflexio, полость матки расширена, М-ЭХО неоднородное, до 1,0 см.

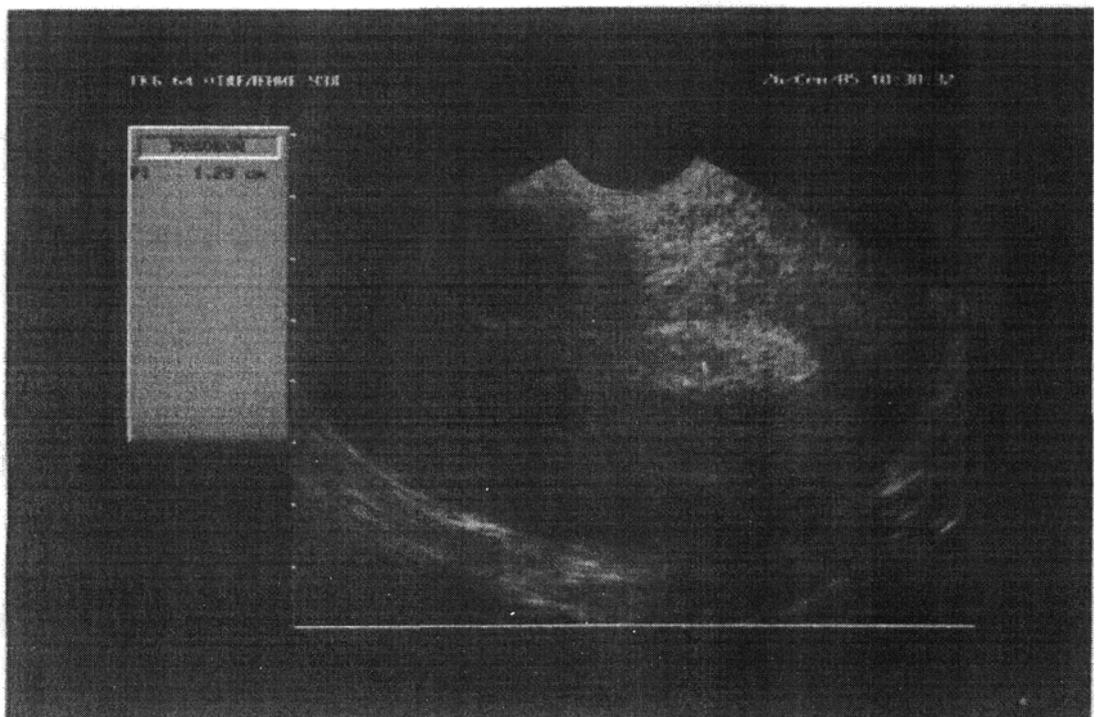


рис.16 Та же пациентка.

В тех случаях, где выскабливание выполнено без гистероскопии, отмечались следующие осложнения (табл.17).

Таблица 17

Частота и структура осложнений после выскабливания стенок полости матки

Группы	Эндометрит		Гематометра		Остатки плодного яйца	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I n=12	5	36,8	5	36,8	2	21,0
II n=17	7	25,0*	7	37,5*	3	12,5*
III n=24	8	35,5	10	41,9	6	16,1
IV n=47	10	28,9*	34	59,4*	3	7,2*
Всего n=100	30	31,5	56	50,4	14	11,8

Примечание: * $p < 0,05$, - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Из данных табл. 18 видно, что достоверно чаще осложнения наблюдались в группе с абортами и родами, где в 41,9% случаев диагностирована гематометра. В группе с первичной НБ частота осложнений была достоверно ниже, чем в остальных группах. Наиболее частым осложнением была гематометра. Из других осложнений встречались эндометрит, остатки плодного яйца. При гистероскопии остатки плодного яйца определяются в виде бесформенной ткани темно-багрового или желтовато-белесоватого цвета с кровоизлияниями различной величины, чаще располагались на дне матки. Помимо этого, в полости матки выявляли сгустки крови и слизь, легко удаляющиеся промывной жидкостью. Точное знание локализации патологической ткани позволяло прицельно ее удалить без травмирования окружающего эндометрия.

Выявленные осложнения явились показанием к повторному выскабливанию стенок полости матки под контролем гистероскопии, промыванию полости матки 1% раствором диоксида и последующей антибактериальной терапией с

учетом результатов бактериологического анализа. При этом средняя длительность пребывания в стационаре этих больных составила $12,1 \pm 2,1$ дней.

Для пациенток с привычной НБ характерны явления эндометрита, в 87,2% случаев подтвержденный гистологически, плотное прикрепление хориона. Осложнения при проведении выскабливания стенок полости матки встречались в 94,6%, чаще всего - эндометрит и гематометра.

Отдаленные результаты были следующими: выкидыш при последующей беременности произошел в 9,7% случаев, повтор НБ - в 12,9% случаев. Необходимо отметить, что у 25,8% женщин через 12 мес. беременности не было вследствие нескольких причин: часть пациенток испытывали страх перед повторной НБ, часть не желали иметь беременность, а в 10% случаев отмечалось вторичное бесплодие, что предполагает поиск других возможных причин НБ.

Среди пациенток группы первичной НБ характерна ретрохориальная гематома, гистологически - эндометрит в 81,5% случаев.

Как и в других группах во время опорожнения полости матки осложнений в ближайшие сроки не было.

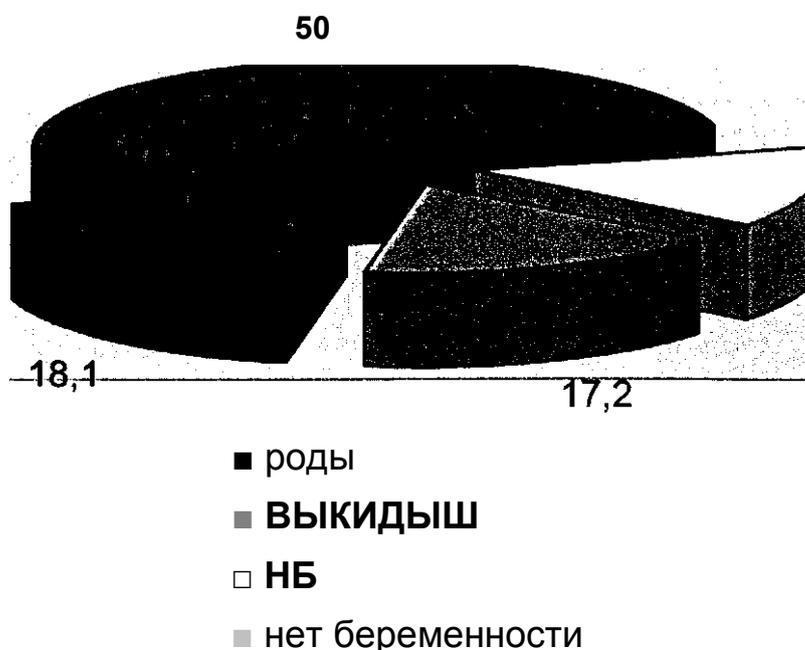


Рис.11. Репродуктивная функция пациенток после НБ без проведения комплекса реабилитационных мероприятий.

Однако, при выскабливании число осложнений составило 75,0%, наиболее часто - гематометра.

Отдаленные результаты были следующими: забеременели 32 пациентки, выкидыш произошел у 8,6% пациенток, повтор НБ - у 2,8%, отсутствие беременности - у 8,6% (вторичное бесплодие - 2,8% случаев).

В группе с абортами в анамнезе чаще всего диагностировался эндометрит, в 82% подтвержденный гистологически.

Осложнения при выскабливании стенок полости матки составили 93,5%, наиболее часто - гематометра.

По прошествии 12 месяцев забеременеть удалось 49 пациенткам, среди них выкидыш произошел в 8,5% случаев, НБ - в 5,1%, отсутствие беременности - у 17% пациенток, вторичного бесплодия не отмечено.

В группе с родами в анамнезе гистологически преобладает эндометрит.

Среди 66 (96,5%) осложнений преобладает гематометра.

Через 12 месяцев беременность наступила у 67 пациенток, среди которых выкидыш произошел у 4 (5,2%), повтор НБ - у 7 (9,1%), не забеременели - 10 (13%), из них случаев вторичного бесплодия не было.

4.2. Реабилитация.

Из 100 больных, перенесших НБ, комплекс реабилитационных мероприятий был проведен в дневном стационаре у 17 (14,8%), общем стационаре - у 23 (33,3%) и амбулаторно - у 25 (15,4%). Остальные 35 (36,5%) пациентки отказались от предложенных реабилитационных мероприятий.

Комплекс направлен на повышение иммунобиологической резистентности организма, устранение явлений воспалительного процесса у данных пациенток и включал: иммуноагрессивные препараты (пирогенал, продигиозан через день до повышения температуры тела), ежедневное внутримышечное введение раствора алоэ 1 мл в течение 14 дней, внутривенное введение 10 мл 10% глюконата кальция, в сочетании с аутогемотерапией в течение 14 дней, с 6-го дня с целью противовоспалительной терапии назначались ректально свечи с

Из женщин с **привычной НБ** полный курс реабилитационных мероприятий прошли 31 (79,4%).

19 (48,7%) пациенток принимали КОК в течение 6 месяцев, остальные предпочитали иные методы контрацепции.

2 (5,1%) пациентки этой группы забеременели через 2-3 месяца после НБ, последующая беременность была неразвивающейся.

В группе с **первичной НБ** 35 (64,8%) пациенток получили полный курс реабилитационных мероприятий. Следует отметить, что женщины первых двух групп были наиболее дисциплинированы в отношении полученных рекомендаций.

Гормональный способ контрацепции предпочли 31 (57,4%) пациентка и результаты последующей беременности были наиболее хорошими.

Лишь у 1 (1,8%) пациентки НБ повторилась, что связано с ранним наступлением повторной беременности (через 4 месяца после первой НБ).

59 (75,6%) пациенток с **абортами** в анамнезе прошли рекомендуемый нами курс реабилитационной терапии.

КОК принимали 36 (46,1%) женщин, остальные предпочли другие методы предохранения от нежелательной беременности.

В группе с **родами и абортами** в анамнезе 77 (52,3%) женщин получали комплексную терапию.

Из них 32 (21,7%) принимали КОК согласно нашим рекомендациям, остальные предохранялись привычным им методом.

4.3. Репродуктивная функция.

Анализ репродуктивной функции пациенток с **привычной НБ** показал достоверное преобладание своевременных родов (51,6%), в то время как каждая вторая пациентка этой же группы, которым не проводился указанный комплекс, перенесла повторную НБ. Обращает на себя внимание отсутствие беременности у каждой четвертой пациентки, что обусловлено не только вторичным беспло-

дием (10%), но и нежеланием, страхом перед последующей беременностью. Как уже указывалось выше, 2 (5.1%) пациентки забеременели в ранние сроки после НБ, что привело к повтору ее.

Таким образом, всем женщинам с привычной НБ проведение предложенного нами комплекса реабилитационных мероприятий является обязательным.

В группе с **первичной НБ** эффективность проведенного комплекса реабилитационных мероприятий составила 80% (24 пациентки) (срочные роды), что объясняется влиянием предложенного нами комплекса на иммунореактивность организма.

Без реабилитации среди пациенток этой группы родов не было, наиболее часто последующая беременность заканчивалась выкидышем (47,4%).

Таким образом, наиболее эффективным оказался комплекс реабилитационных мероприятий у пациенток с первичной НБ и является обязательным в плане предгравидарной подготовки.

В группе с **абортами** в анамнезе число последующих благополучных беременностей после проведения реабилитации составило 69,4% (41 пациентка), без реабилитации в группе у каждой второй пациентки повторная беременность заканчивалась самопроизвольным выкидышем.

Исходя из полученных нами данных, предложенный нами комплекс реабилитационных мероприятий обязательно проводить пациенткам с абортами в анамнезе.

В группе с **родами и абортами** в анамнезе эффективность проводимого нами комплекса составила: в 69,8% случаев - срочные роды, одинаково небольшое количество повторных НБ и выкидышей, каждая шестая пациентка в течение последующего года не забеременела, в основном по причине нежелания. Обращает на себя внимание факт срочных родов у каждой четвертой пациентки без проведения курса реабилитации, что связано с инфекционным фактором развития предыдущей НБ.

Состояние репродуктивной функции представлено в таблице 19.

**Состояние репродуктивной функции пациенток через 6-12 месяцев после
неразвивающейся беременности**

Группы, п	С реабилитацией				Без реабилитации			
	Роды	Выкидыш	Нет бер.	НБ	роды	Выкидыш	Нет бер.	НБ
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)
I 12	4 (51,6)*	1 (9,7)	2 (25,8)	1 (12,9)	-	-	-	-
II 17	10 (80)*	-	-	-	-	3 (47,4)	1 (21)	3 (31,6)
III 24	10 (69,4)	1 (8,5)	2 (17)	1 (5,1)	2 (15,8)	5 (52,6)	1 (10,5)	2 (21Д)
IV 47	30 (72,7)	1 (5,2)	1 (13)	1 (9Д)	3 (25,7)	8 (51,4)	2 (18,6)	1 (4,3)*
Всего 100	54 (69,8)*	3 (7,4)	5 (15,4)	3 (7,4)	5 (18,1)*	16 (50)*	4 (17,2)	6 (14,7)*

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий между сравниваемыми группами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что роды достоверно чаще наблюдались у женщин, прошедших реабилитацию. Из 100 женщин, прошедших реабилитационные мероприятия в разных структурах лечебных учреждений, у 40 (40%) наступила беременность, закончившаяся срочными родами, превалируя во всех группах с частотой 51,6 - 80%. Повторная НБ встречалась у пациенток с привычной НБ в каждом 7 случае ($p < 0,001$), отсутствие беременности установлено у каждой четвертой пациентки той же группы ($p < 0,05$).

Частота повторной НБ была достоверно выше у пациенток с привычной НБ, не прошедших реабилитацию ($p < 0,001$). По данным литературы после проведения эвакуации плодного яйца частота отсроченных осложнений, в том числе и невынашивание последующих беременностей встречается в 16-52% случаев (В.И. Кулаков, 2002) [98].

Таким образом, становится очевидной эффективность проводимого патогенетически обоснованного комплекса реабилитационных мероприятий, лучшие результаты получены в группе с первичной НБ, тогда как лишь у каждой

второй пациентки с привычной НБ последующая беременность закончилась срочными родами.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Алиева Лола Мажидовна, 23 лет поступила в гинекологическое отделение родильного комплекса №2 10.10.2010 года с жалобами на кровяные выделения из половых путей на фоне беременности. Беременность первая, заинтересована.

При обследовании по УЗИ - неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона (КТР 12мм). Коагулограмма - нормокоагуляция. В отделении произведено выскабливание стенок полости матки. Осложнение - остатки плодного яйца. Произведено ультразвуковое исследование, удаление остатков плодного яйца.

Сокращающая, противовоспалительная терапия.

При выписке рекомендовано: контрацепция «Регулон» 6 мес, обследование на урогенитальную инфекцию. Повторная беременность - в 01.2011 г. (через 2 месяца после предыдущей), по УЗИ - неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона в сроке 5 недель. В отделении произведено выскабливание стенок полости матки, антибактериальная терапия.

При бактериологическом исследовании - E.coli 10*8. При ПЦР – обнаружены микоплазмы, уреаплазмы. Проведен курс реабилитационной терапии в условиях стационара. При выписке рекомендована контрацепция 6 мес («Регулон»).

Через 3 месяца проведен повторный курс реабилитационной терапии в условия дневного стационара поликлиники №2 г. Самарканда.

В 12.2011г. диагностирована маточная беременность 5 недель, прогрессирующая.

В 08.2012г. - первые своевременные роды.

ГЛАВА V.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проблема НБ остается одной из нерешенных проблем современного акушерства и гинекологии. Даже проводимые многочисленные исследования, позволившие изучить некоторые патогенетические механизмы, не до конца раскрывают для нас пути профилактики и борьбы с этой патологией. Известно, что НБ является показателем нарушений, имеющих в организме женщины, а в общем - важным показателем ее репродуктивного здоровья. Важность проблемы заставляет ученых продолжать исследования в этом направлении, но до сих пор не установлен точный генез НБ, не разработаны меры реабилитации и ведения таких пациенток. Многие авторы утверждают, что к формированию НБ приводят гормональные нарушения: гиперандрогения, гипофункция яичников. Другая часть исследователей привержена инфекционной теории возникновения НБ, причем спектр микроорганизмов и вирусов достаточно разнообразен: от стафилококков, стрептококков и хламидий [99,100] до аденовирусов и цитомегаловирусов [2].

Кроме того, существует мнение, что эти два фактора провоцируют друг друга. Например, недостаточность яичников может формироваться вследствие хронических воспалительных заболеваний половых органов. По-видимому, это обусловлено нарушением рецепции гонадотропинов гранулезными клетками фолликула и соответствующего повреждения овариального стероидогенеза [101].

Рост НБ за последние годы в структуре гинекологических заболеваний и отсутствие рекомендаций по реабилитации и предгравидарной подготовке женщин после НБ определили цель нашего исследования - профилактика повторных НБ и улучшение репродуктивного здоровья после данной патологии. Это, по нашему мнению, говорит о том, что большей части пациенток наступление беременности противопоказано без проведения предварительной подготовки и необходимой терапии [56,7]. Учитывая, что у пациенток не проводи-

лась профилактика повторного выкидыша после первого до наступления следующей беременности, а также профилактика НБ после ее наступления либо терапия не была патогенетически обоснованной, мы делаем вывод, что одни и те же причины, в основном, обеспечивают последующие неудачи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и внедрить комплекс реабилитационных и предгравидарных мероприятий после неразвивающейся беременности.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить частоту НБ в структуре невынашивания беременности.
2. Установить факторы риска развития НБ.
3. Выявить морфологические особенности плацентарного ложа в зависимости от клинических и анамнестических детерминант.
4. Определить спектр возбудителей сопутствующих эндометритов при НБ.
5. Разработать лечебно-профилактические мероприятия по восстановлению репродуктивного здоровья женщин с НБ и оценить их эффективность.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования в зависимости от числа беременностей и их исходов, предшествовавших НБ, все женщины были разделены на 4 группы: I - 12 (12,3%) пациенток с привычной НБ (в анамнезе наличие только 1-ой и более случаев НБ); II - 17 (17%) пациентки с первичной НБ (первая, настоящая НБ); III - 24 (24,5%) женщин с НБ, у которых в анамнезе были только аборт и IV группа из 47 (46,2%) женщин, имевших в анамнезе роды и аборт.

После проведения полного клинико-лабораторного обследования, кюретажа сравнили репродуктивную функцию пациенток этих групп, получавших комплекс реабилитационных мероприятий и без него.

Среди обследованных женщин преобладают пациентки, имевшие в анамнезе роды и аборт, что можно объяснить повышенным инфекционным риском при многочисленных внутриматочных вмешательствах. [15,13,16]*.

В 55% всех случаев НБ встречалась в возрастном промежутке от 21 до 30 лет. Среди пациенток с привычной НБ преобладали женщины в возрасте 26-30 лет, в возрастном промежутке 21-25 лет достоверно чаще встречались женщины с первичной НБ и абортами в анамнезе.

Для определения факторов, которые могут повлиять на формирование НБ, а также тех, которые играют решающую роль в возникновении этой патологии, мы проанализировали клинические особенности женщин, в анамнезе у которых была НБ.

При анализе соматического анамнеза выявлено преобладание ОРВИ, заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринных заболеваний. По данным В.А. Заякина (2004) [107], у каждой четвертой пациентки с НБ встречался цистит, каждой шестой-седьмой – пиелонефрит, каждой пятой – гастрит [107]. Согласно исследованиям Е.М.Демидовой (1993) [108], у пациенток с НБ частота экстрагенитальных заболеваний выше, чем у женщин с самопроизвольными абортами, что, вероятно, свидетельствует о выраженном снижении у них адаптационных возможностей организма. Среди эндокринных заболеваний у наших пациенток чаще встречалась патология щитовидной железы, в основном среди пациенток первой группы (23,2%). Эти данные также подтверждаются другими авторами. Так, по данным В.А.Заякина (2004) [107], те или иные заболевания щитовидной железы встречались в 13,3% случаев. (М.А.Коваленко и соавт., 2002) [109] рассматривают первичный гипотиреоз, сопровождающий аутоиммунный тиреоидит, не только как угрозу интеллекту потомства, но и в качестве фактора, способствующего прерыванию беременности, так как известно, что гормоны щитовидной железы стимулируют функцию желтого тела, играющего основную роль в поддержании беременности на ранних сроках.

При анализе специального анамнеза достоверных отличий в продолжительности, регулярности и других характеристиках менструального цикла мы не выявили.

При изучении возраста начала половой жизни установлено, что у обследованных женщин средний возраст начала половой жизни составил $-18,75 \pm 0,24$ лет и оказался наиболее ранним у пациенток с абортами в анамнезе (или не имел достоверных различий в сравниваемых группах), а наиболее поздним - у женщин с привычной НБ.

У 18 (23,8%) женщин группы с абортами в анамнезе имелись только аборты, а в IV группе - аборты (57,2%) и роды (42,8%), при этом соотношение абортов к родам составило 1,3:1, что соответствовало среднепопуляционному показателю.

По данным Т.С.Чердниченко (2002) [ПО], М.Ю.Базовой (2003) [111], даже при благоприятном исходе аборта имеет место проявление его негативных последствий в течение последующих лет, выражающееся в нарушении рецепции эндометрия и гормональных дисфункциях. Крайне неблагоприятное влияние искусственного прерывания первой беременности на репродуктивное здоровье женщины подтверждает и тот факт, что 30% женщин страдают после него воспалительными заболеваниями половой сферы, в то время как у первобеременных они отмечены только в 11,4% [110].

НБ - это стресс вследствие разрушения эндокринной системы беременности в периоде формирования физиологических изменений, а лечение и профилактика намного эффективней, чем при сформированных анатомических изменениях.

При анализе методов контрацепции, предшествовавших НБ, установлено, что среди обследованных женщин отмечалась низкая частота применения гормональной контрацепции и довольно высокий уровень использования самых простых способов предохранения от нежеланной беременности. Пациентки группы привычной НБ достоверно чаще использовали прерванный половой акт (49%, $p < 0,001$), группы первичной НБ - КОК (39%), с абортами и родами - презервативы (40%), в то время как почти половина женщин группы с абортами и родами (46%) использовали ВМК, женщинами остальных трех групп данный

метод не использовался. Самое большое число женщин, не применявших никакие методы контрацепции, было в группе с первичной НБ - 15%, ($p < 0,001$). По данным многих авторов [112,5,110], искусственный аборт остается самым «популярным» методом контрацепции у женщин-россиянок. Наши результаты демонстрируют обратное: большинство женщин предпочитают те или иные методы контрацепции, тогда как не предохранялись лишь 24% всех обследованных.

В структуре гинекологических заболеваний мы отметили достаточно высокий показатель имевших место в анамнезе воспалительных заболеваний (у 79,2% пациенток), а именно: урогенитальная инфекция у 19,8%, заболевания шейки матки - у 36,2% пациенток ($p < 0,001$). Распределение гинекологических заболеваний по группам было следующим: среди пациенток с привычной НБ преобладал кольпит (30,7%), с первичной НБ – урогенитальная инфекция (68,5%), с абортами, а также абортами и родами в анамнезе - заболевания шейки матки, в основном воспалительного генеза ($p < 0,05$). Н.М.Подзолкова и соавт. (2002) [113] указывают, что такие заболевания, как эндоцервицит, хронический эндометрит и сальпингооофорит, миома матки, аденомиоз и поликистоз яичников выявлялись чаще при анэмбрионии. Мы получили схожие результаты: пациентки с анэмбрионией имели гинекологические заболевания воспалительного генеза в большинстве случаев.

Заболеваниями, передаваемыми половым путем, страдали пациенток (39,9%). Среди прочих преобладала хламидийная инфекция (41,7%), в основном у пациенток группы первичной НБ (51,4%), трихомониаз также превалировал в этой группе (23,6%, $p < 0,05$). Кандидозы встречались более чем у половины женщин групп с привычной НБ, а также родами и абортами в анамнезе ($p < 0,001$), то есть инфекция, передаваемая половым путем, особенно хламидийная, а также нарушение биоценоза влагалища (кандидоз)- факторы риска развития НБ.

По данным О.Ф. Серовой, А.П. Милованова (2001) [10], ведущее место в генезе развития замершей беременности занимает персистирующая вирусно-

бактериальная инфекция, преимущественно передающаяся половым путем. Наши результаты показали превалирование условно-патогенной *E.coli*, на втором месте - хламидийная инфекция.

Анализ данных литературы [15,113] и полученных нами данных позволяет сделать вывод о том, что персистирующая вирусная и бактериальная инфекция являются одним из основных факторов развития НБ. Даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, нарушения репродуктивной системы, вызванные персистенцией их в эндометрии, с развитием хронического эндометрита, сопутствующие эндокринопатии и аутоиммунные нарушения привели к нарушению развития эмбриона/плода и к НБ, что совпадает с данными других авторов [2].

При поступлении в стационар 63 (72,3%) женщин предъявляли жалобы на кровяные выделения из половых путей и боли внизу живота.

Следует отметить, что диагноз НБ в 73,9% случаев был установлен только в стационаре, при ультразвуковом исследовании. Установлено, что замирание беременности в 65% случаев происходило на сроках 8-10 недель. Полученные УЗ результаты позволили выделить два типа НБ: анэмбриония и гибель эмбриона/плода. Так, НБ по типу анэмбрионии преимущественно диагностирована у пациенток с привычной НБ (79,5%, $p < 0,05$), а по типу гибели плода - у женщин с первичной НБ и абортами в анамнезе (90,7%) и 91%) соответственно, $p < 0,05$). В группе с абортами и родами в анамнезе гибель плода наблюдалась в 2 раза чаще, чем анэмбриония, составив 67,3% против 32,7%), ($p < 0,05$). Учитывая полученные результаты, можно предположить причиной возникновения НБ в первой группе - генетические и эндокринологические нарушения, в остальных - инфекционные факторы.

При бактериоскопии отделяемого уретры, цервикального канала и влагалища полученные данные распределились следующим образом: у каждой третьей пациентки с привычной НБ встречалась II степень чистоты мазка, с первичной НБ и в группе с абортами в анамнезе преобладала III степень чистоты.

ты мазка, в группе пациенток с абортами и родами в анамнезе разнородная флора встречалась наиболее часто (64%).

Лейкоцитарная реакция при бактериоскопической оценке была в пределах нормы у пациенток первых трех групп ($p < 0,05$), лишь у женщин с родами и абортами в анамнезе содержание лейкоцитов во влагалищном отделяемом превышало 20 в поле зрения в каждом третьем случае ($p < 0,05$). Последнее еще раз подтверждает высокую диагностическую ценность бактериоскопии.

Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала показало, что наибольшая обсемененность урогенитального тракта наблюдалась в группе с привычной НБ - 38,5%. Во всех группах достоверно чаще высевалась кишечная палочка, в среднем у 52,9% пациенток (размах 45,4%-72,7%).

В связи с этим 50 пациенткам, поступившим в стационар с выраженными клиническими проявлениями воспаления, высокой температурой тела, антибактериальную терапию начинали с момента поступления (цефазолин 1,0 2 раза в день внутримышечно) и продолжали в течение 7 дней с последующей коррекцией в зависимости от результатов бактериологического исследования. В 41 случае эндометрит диагностирован и антибактериальная терапия назначалась после операции (в основном, у пациенток с привычной НБ, абортами, абортами и родами в анамнезе, т.е. с внутриматочными вмешательствами в анамнезе). Остальным 68 пациенткам проводили превентивное введение 2,0 цефазолина интраоперационно, далее - по результатам бактериоскопического и бактериологического исследования.

Длительное пребывание в матке погибшего плодного яйца является причиной возникновения серьезных коагулопатических кровотечений. Генез их достаточно сложен. Тканевые тромбопластины вызывают синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Опасность возникновения, частота и тяжесть коагулопатических кровотечений у женщин с НБ находятся в прямой зависимости от срока беременности и давности гибели плодного яйца (более 3-х недель). Так, нарушение свертыва-

вающей системы крови по типу гиперкоагуляции выявлено в 34 (56,9%, $p < 0,05$) случаях. Независимо от типа НБ нарушение свертывающей системы по типу гиперкоагуляции чаще встречалось у пациенток III группы (88,5%, $p < 0,05$). У женщин с НБ по типу анэмбрионии достоверно ниже отмечалась гипокоагуляция (0,7-2,6%, $p < 0,05$).

С учетом полученных данных наилучшей профилактикой коагулопатических кровотечений следует считать прогнозирование его и своевременное (до 3 недель с момента гибели плода) удаление плодного яйца. При выраженных нарушениях свертывающей системы крови, в плане предоперационной подготовки, проводилась коррекция выявленных изменений в течение 3-4 дней до выскабливания под контролем гемостазиограммы: фраксипарином - в пяти случаях у пациенток первой группы, двум пациенткам второй группы, 10 в третьей и трем женщинам четвертой группы, аспирином 30 пациенткам, в основном с внутриматочными вмешательствами в анамнезе.

В тех случаях, когда замершее плодное яйцо находилось в матке менее 3-х недель, проводилось его удаление с последующей коррекцией возможных коагулопатических изменений курантилом 25 мг 3 раза в день.

Согласно Р.М.Хайтову (2000) [114], каждая четвертая клетка организма - это иммуноцит. Сегодня стало очевидно, что иммунная система участвует в регуляции самых разных функций организма, в том числе и репродуктивных. Несколько лет назад, обобщив данные более 300 публикаций, N.Gleicher (1994) [115] пришел к заключению, что без учета состояния иммунной системы женщины невозможно дать реальную оценку состояния ее репродуктивной функции.

Наши наблюдения подтверждают исследования Л.Д.Оразмурадовой (2002) [116] и С.В.Апресяна (2003) [117], показавших, что патологически сниженное содержание эмбриотропных антител связано с массивным применением антибиотиков, частыми внутриматочными манипуляциями. Согласно современным представлениям, одним из основных факторов, способствующих пере-

носу инфекции в вышележащие отделы половой системы женщины и развитию хронического вялотекущего воспалительного процесса, являются внутриматочные манипуляции, что сопровождается как общей так и специфической иммуносупрессией. Персистирующая бактериальная и вирусная инфекции и наличие хронического воспалительного процесса в области малого таза приводят к иммуносупрессии и снижению сывороточного содержания специфических аутоантител.

Интересным является преобладание среди пациенток группы с родами и абортами нормо- и гиперреактивности. Исследования Н.Т.Хахвы, (2003) [118] показали, что гиперреактивность иммунной системы беременных на ранних сроках гестации, определяемой по показателям сывороточного содержания эмбриотропных аутоантител, имеет место среди пациенток с различными сопутствующими соматическими заболеваниями. Учитывая тот факт, что практически у всех пациенток выявлялось то или иное экстрагенитальное заболевание, выявленные сдвиги иммунореактивности были вполне прогнозируемы.

Прерывание беременности у гомозиготных пациенток на сроках 6 - 9 недель соответствует периоду формирования хориального кровообращения (дифференцировка ворсинчатого дерева, образование гладкого хориона, внутрисосудистая инвазия и начало кровотока). К этому периоду имплантация завершена и причинами прерывания беременности служат недостаточная инвазивная активность эмбриона и, как следствие, неполноценная гестационная перестройка спиральных артерий, приводящая к нарастанию лимита маточно-плацентарного кровообращения [37,61].

Интересным является тот факт, что у гетерозигот при возникновении неразвивающейся беременности чаще формируется тип анэмбрионии -69,5%, против 10% - у гомозигот, у которых, в свою очередь, чаще происходит гибель эмбриона, соответственно 66%, против 22% - у гетерозигот. Это не противоречит нашему предыдущему заключению. Анэмбриония (пустой зародышевый мешок) прерывается на самых ранних сроках и в 74% случаев являет собой

грубую хромосомную патологию [37]. Такая бластоциста не может взаимодействовать с эндометрием и полноценно имплантироваться в него, что приводит к ранней элиминации. Гибель эмбриона чаще происходит на более поздних сроках (от 5 недель) в результате недостаточного кровоснабжения для дальнейшего развития эмбриона и ранних эмбриопатий [37]. Таким образом, присутствие в генотипе аллеля АН гена GP IIIa способствует прерыванию беременности на самых ранних сроках с преимущественным формированием анэмбрионии, что исключает возможности успешных попыток пролонгирования такой беременности. Гомозиготный генотип, напротив, увеличивает наши шансы на сохранение беременности.

Необходимо отметить, что аллельная принадлежность по гену GP IIIa не является обязательной причиной неудачных исходов беременности и проявляет себя при наличии провоцирующих эндогенных и экзогенных факторов.

В зависимости от длительности пребывания плодного яйца в полости матки, более интимное прикрепление хориона/плаценты с некротическими изменениями, тромбоз сосудов с тотальным наложением нитей фибрина. Чаще среди эндоскопических картин наблюдался местный воспалительный процесс, который преобладал у женщин с абортами, а также абортами и родами в анамнезе, что было подтверждено гистологически. В то время как у пациенток с первичной НБ достоверно чаще встречалась ретрохориальная гематома, а в группах с абортами и родами в анамнезе одинаково часто наблюдалось интимное прикрепление хориона ($p < 0,05$).

На 3-4 сутки после удаления замершей беременности всем пациенткам проводилось контрольное ультразвуковое исследование. Послеоперационный период протекал без осложнений у всех женщин после выскабливания стенок полости матки под контролем гистероскопии и промывания 1% раствором диоксида, и средняя длительность пребывания их в стационаре снизилась с $12 \pm 2,7$ до $5,0 \pm 1,7$ койко-дней, что дало значительный экономический эффект.

В тех случаях, когда выскабливание стенок полости матки было произведено без эндоскопического контроля, в 70 случаев из 78 диагностированы следующие осложнения: гематометра, эндометрит, остатки плодного яйца. Достоверно чаще осложнения наблюдались в группе с абортами и родами в анамнезе, где в 62,2% случаев диагностирована гематометра. В группе первичной НБ частота осложнений была достоверно ниже, чем в остальных группах, что является прогнозируемым, так как в

Выявленные осложнения явились показанием к повторному выскабливанию стенок полости матки, промыванию полости матки 1% раствором диоксида и последующей антибактериальной терапии с учетом результатов бактериологического анализа. При этом средняя длительность пребывания в стационаре этих больных составила $12,1 \pm 2,1$ дней.

В то время как по данным литературы (В.И.Кулаков, 2001) [119], среди осложнений после прерывания беременности чаще всего встречаются: перфорация матки - 0,13-0,7%, кровотечение - 1,5%, послеабортный эндометрит - 10,3%, сальпингоофорит - 2,35%, сепсис больничный - 12,3%, сепсис внебольничный - 81%, нарушение менструальной функции - 12,9%, гематометра - 2,8%, неполная эвакуация плодного яйца - 2,2%, плацентарный полип - 0,4-0,9% , в нашем исследовании при проведении выскабливания стенок полости матки под гистероскопическим контролем осложнения в ближайшие сроки отсутствовали, в то же время при опорожнении полости матки осложнения встречались, в основном в виде гематометры, эндометрита, реже - неполной эвакуации плодного яйца

Мы предполагаем, что после удаления замершей беременности восстановление эндометрия происходит намного дольше, приводя к повторным НБ при отсутствии реабилитационных мероприятий и наступлении беременности ранее 6 месяцев. По данным Серовой О.Ф. и соавт. (2002) [7], на 7 день после аборта по результатам пайпель-биопсии в полости матки определяются некротизированные фрагменты поверхностного и глубокого эндометрия, признаки

частичного восстановления эндометрия, базальный эндометрий с воспалительным валиком и единичными железами. На 21 день - неполная эпителизация эндометрия, воспалительные изменения, резкое замедление восстановительных процессов.

В работе В.А.Заякина (2004) [107] при исследовании плацентарного ложа при НБ выделены следующие патогенетические варианты: 1) вариант с преобладанием гормональных нарушений, 2) воспалительных изменений, 3) аутоиммунных нарушений. В упомянутой работе на первом месте более чем в половине наблюдений (52,4%) был вариант с преобладанием воспалительных изменений, на втором - с преобладанием гормональных нарушений (30,9%), аутоиммунные нарушения присутствовали у 16,6% пациенток. О.Ф.Серова и А.П.Милованов (2001) [10] выделяют еще и смешанный вариант.

Морфологическое изучение полученных нами соскобов полости матки в 34 (83%) случаях показало наличие воспалительной инфильтрации в ворсинах хориона.

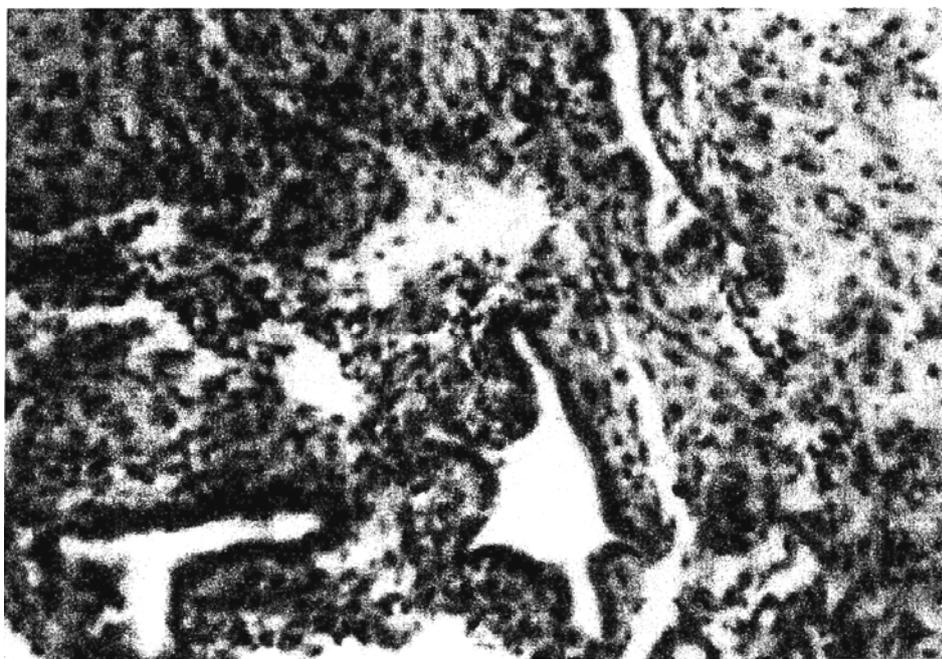


Рис. 17. Эндометрий обратного развития с некротическими изменениями и лимфолейкоцитарной инфильтрации.

Результаты проведенного исследования позволили обосновать и разработать комплекс реабилитационных мероприятий после перенесенной НБ. Комплекс

направлен на улучшение иммунореактивности у данных пациенток, противовоспалительное лечение.

Из 100 больных, перенесших НБ, комплекс реабилитационных мероприятий был проведен в дневном стационаре у 14 (14,8%), общем стационаре - у 33 (33,3%) и амбулаторно - у 15 (15,4%). Остальные 36 (36,5%) пациентки отказались от предложенных реабилитационных мероприятий.

Всем больным при выписке из стационара была рекомендована оральная контрацепция не менее 6 месяцев, так как нейроэндокринные изменения после НБ встречаются у каждой второй пациентки, а «вторичные» поликистозные яичники развиваются в течение 3-4 лет (В.Н. Серов, 2004) [120].

Вариантами формирования патологии могут быть: недостаточность лютеиновой фазы, вторичные поликистозные яичники, гиперплазия эндометрия, миома матки, текоматоз в яичниках, пролактинома, синдром Иценко-Кушинга.

В литературе имеются данные (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2005) [121] о положительном эффекте применения низкодозированных КОК («Новинет», «Регулон») для реабилитации женщин после искусственного и самопроизвольного аборта, а также выскабливания стенок полости матки по поводу НБ.

В группе с первичной НБ чаще всего встречалась гибель плода в сроке 9-11 недель беременности. Гемостазиограмма по типу гиперкоагуляции. При бактериоскопии - преобладание III степени чистоты влагалищного мазка, перенесенный хламидиоз.

Для пациенток с абортами в анамнезе наиболее характерна гибель плода в сроке 9-11 недель.

При лабораторном исследовании - гиперкоагуляция, бактериоскопически - III степень чистоты мазка, перенесенный хламидиоз.

Таблица 23.

Состояние репродуктивной функции и результаты обследования пациенток группы с абортами и родами в анамнезе.

	Исход беременности	Осложнения после опорожнения п/м	Прием КОК
С реабилитацией	Роды (56)	18	32
	Выкидыш (4)	2	
	НБ (7)	3	
	Нет беременности (10)	6	
Без реабилитации	Роды (18)	7	
	Выкидыш (36)	19	
	НБ (3)	1	
	Нет беременности (13)	-	

В группе с абортами и родами в анамнезе наиболее характерна гибель плода в сроке 9-11 недель.

При лабораторном исследовании - гиперкоагуляция, бактериоскопически - III степень чистоты мазка, перенесенный хламидиоз.

Помимо этого, рекомендовали медико-генетическое исследование, иммунорегулирующую (с учетом реактивности), противовоспалительную, антибактериальную (по показаниям) с учетом чувствительности к антибиотикам терапии и физиолечение (лазеротерапия, переменные магнитные поля, электрофорез с цинком, йодом).

Заключая главу нашего исследования, мы с уверенностью рекомендуем реабилитационную терапию, которая позволит снизить процент НБ в структуре репродуктивных потерь первого триместра беременности, но надеемся, что полученные нами данные позволят в дальнейшем вплотную подойти к решению данной проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Неразвивающаяся беременность имеет тенденцию к увеличению распространения у женщин фертильного возраста: их госпитализация в гинекологический стационар возросла от 14,5 % в 2010 г. до 18,9% в 2011 г., в том числе с повторной НБ - 2,4 % и 3,1 %, соответственно. Доминирующим этиопатогенетическим механизмом НБ является воспалительный процесс, приводящий к целому каскаду нарушений гомеостаза.
2. Для женщин с НБ характерна высокая обсемененность урогенитального тракта; наиболее часто выделяемым возбудителем является кишечная палочка - 52,9%. Кроме того, в спектре выделенных микроорганизмов встречаются энтерококк (у каждой пятой пациентки с привычной НБ), стрептококк (с одинаковой частотой в группах с первичной НБ, привычной НБ, родами и абортами в анамнезе), стафилококк (достоверно менее часто в группе с первичной НБ).
3. Установлено, что факторами риска развития НБ являются: ранний возраст начала половой жизни, воспалительные заболевания гениталий, высокая частота перенесенных аборт, внутриматочная контрацепция.
4. Комплекс лечебных, а впоследствии и реабилитационных мероприятий, направленный на повышение иммунологических свойств организма, элиминация выделенных патогенных микроорганизмов, гормональная коррекция позволили восстановить репродуктивное здоровье в 70% случаев.
5. Среди пациенток, получавших разработанный нами комплекс реабилитационных мероприятий, забеременели 59,6%, из них в 41,8% беременность закончилась срочными родами. Из пациенток, не получавших лечения и предгравидарной подготовки, забеременели 32,8%, а число доношенных беременностей составило 18,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке беременных на учет в женской консультации обязательно определение группы риска по развитию НБ.
2. Целесообразно применение алгоритма обследования и ведения пациенток группы риска по развитию НБ.
3. Направлять пациенток с установленной НБ в круглосуточные стационары для оказания квалифицированной помощи.
4. Удаление погибшего плодного яйца производить под контролем ультразвукового исследования для уменьшения послеоперационных осложнений, профилактики инфекций, возможного выявления причины НБ.
5. Назначение КОК в течение 6 месяцев для регуляции менструальной функции, снижения риска гинекологической патологии, предупреждения раннего наступления беременности на фоне перенесенного стресса дает положительный эффект.

Алгоритм ведения пациенток с неразвивающейся беременностью.



УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э.К. Айламазян, О.В. Павлов, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. 2004. - №2. - С.9-11.
2. Аутеншлюс, О.В. Иванова, Т.Н. Коновалова и др. // Иммунология. -2001. №5. - С.52-55.
3. Астафьева О.В. Комплексная оценка функционального состояния беременных при нормальной гестации и невынашивании // Дисс. ... канд. мед. наук. - Краснодар, 2001. - 142с.
4. Апресян СВ. Оптимизация восстановления фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис....канд. мед. наук. - М. -2003.-24с.
5. Базовая М.Ю. Оптимизация диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин с отягощенным акушерским анамнезом: автореф. дис...канд. мед. наук.- Москва.- 2003.- 12с.
6. Баринский И.Ф. Герпес (этиология, диагностика, лечение) / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А. А. Каспаров и др. М.: Медицина, 1986. – 272с.
7. Бахарева Ю.Ю. Иммунный, иммуногенетический и нейропсихический статус женщин, перенесших потерю плода : дис. . канд. мед. наук / Ю.Ю. Бахарева. Челябинск, 2004. - 159с.
8. Беспалова О.Н. Оценка роли генетических факторов в привычном невынашивании беременности ранних сроков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- СПб., 2001.- 24 с.
9. Вабищевич Н.К. Естественные антитела к белкам ОБМ, S-100, АСВР 14/18 и МР-65 в регуляции развития эмбриона и плода // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2000. - 20с.
10. Григорьева Н.Ю. Генетические и биохимические аспекты гиперпластических процессов миометрия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. -М., 2003.- 21с.
11. Демидова Е.М. Привычный выкидыш (патогенез, акушерская тактика). Дис....докт. мед. наук. -М., 1993.
12. Заякин В.А. Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности: автореф. Дисс....канд. мед. наук-М., 2004.
13. Запертова Е.Ю. Особенности экспрессии генов ряда цитокинов и интегринов и их роль в привычном невынашивании беременности: Автореф. дисс... канд.мед.наук. -2005. - с.22
14. Карпов А.Б., Ланцев Е.А., Сизонов М.В. Амбулаторный аборт. // Материалы Третьего Российского научного форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». - М. - 2001. - 84с.
15. Краснопольский В. И., Серова О. Ф. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004. № 5. С. 11-16.

16. Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н., Демидова Е.М. и соавт. Морфологические особенности хронического эндометрита // *Арх. патол.* - 2001. - том 63. - №5. - С. 8-13.
17. Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Верясов В.Н., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Хорионический гонадотропин человека: Способы его регуляции и влияние на гестационный процесс: Обзор // *Пробл. бер.* - 2001. - №3. - С.6-9.
18. Князева Т.П. Диагностическое значение определения плацентарного лактогена при угрозе невынашивания беременности // *Дальневост. мед. журн.* -2000. -№3.-С61-64.
19. Кира Е.Ф. Невынашивание беременности: Пособие для врачей. - СПб.-б., 1999.-60с.
20. Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н., Демидова Е.М. Изменение компонентов внеклеточного матрикса и его регуляторов в эндометрии женщины с привычным невынашиванием беременности // *Арх. патол.* - 2002. -том 64.-№1.-С. 18-22.
21. Ковальчук Л. В. Новый класс биологически активных пептидов - иммуноцитоккинов в клинической практике // *Российский медицинский журнал.*-1997.-№1.-С.59-61.
22. Коваленко М.А., Демидова Е.М., Гитель Е.П. Роль аутоиммунного тиреоидита и функционального состояния щитовидной железы в генезе невынашивания беременности // *Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы».* - Москва. - 2002. - с.433-442.
23. Казачкова Э.А., Казачков Е.П., Коваленко А.А. Актуальные проблемы пато- и морфогенеза. / Системные аспекты патологии и вопросы преподавания патологической анатомии. СПб., 1999. - С. 37-38.
24. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // *Акуш. и гинек.* - 2002. - №2. - С.4-7.
25. Кошелева М.Г. Современная тактика лечения и профилактика невынашивания беременности с учётом этиопатогенеза.// *Вестн. росс. ассоц. акуш.-гинек.* – 1996. - №3. – С.45-51
26. Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. Руководство по охране репродуктивного здоровья, - Москва, - Триада-Х, - 2001.
27. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Чернова О.А., Шарипова И.М., Идиатуллина Э.Р. Особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с урогенитальной, микоплазменной, хламидийной и смешанной инфекциями.// *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* - 2000. - №1. - с.82-86.
28. Махмудова А.Р., Хашаева Т.Х., Рамазанова И.В. и др. Внутриутробное инфицирование как фактор невынашивания беременности.// *Материалы III-го Российского форума «Мать и дитя»*, Москва . - 2001. - с.116-117.

29. Манухин И.Б., Захарова Т.П. Комплексное лечение хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности // Росс. вестн. акуш.-гинеколог. - 2001. - том 1. - №3. - С. 54-55.
30. Мещерякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. и соавт. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующая урогенитальная инфекция // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинеколог. - 1999. - №2. - С.22-24.
31. Макацария А.Д., Гениевская М.Г. Тромбофилии и синдром потери плода // Вестн. Рос. АМН. - 2001. - № 1. - С.35-40.
32. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Полиморфизм генетической и приобретенной тромбофилии некоторые акушерские осложнения. // Материалы II Российского форума «Мать и дитя» 18-22 сентября 2000. - С. 87-90.
33. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триада-Х, 2004. 80 с.
34. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999. - 447с.
35. Милованов А.П., Кириченко А.К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области // Арх. патол.-2001.-том 63. - №5. - С.3-8.
36. Мухамадиева СМ., Курбанова М.Х. Факторы риска репродуктивных потерь до 28 недель беременности// Материалы третьего Российского научного форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии, перинатологии»- М.. - 2001. - С. 144-145.
37. Оразмурадов А.А. Особенности плацентарного ложа матки при осложнениях беременности и экстрагенитальных заболеваниях: автореф. дис... Док. мед.наук. -М., 2003. -47с.
38. Оразмурадова Л.Д. Роль генетических и иммунных факторов в развитии эндометриоидных кист яичников: автореф. дис....канд. мед. наук. -М., - 2002. - 26с.
39. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Бутко Т. М. Перинатальные потери резервы снижения. М.: Литтера, 2008. 199 с.
40. Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., Калмыков М.А. и др. Региональные особенности естественного иммунитета у женщин фертильного возраста: связь с уровнем риска возникновения аномалий развития эмбриона и плода // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинеколог. - 1998. - №1. - С.29-31.
41. Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., Морозов С.Г. Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-системы ELI-P для прогноза развития эмбриона и плода и рождения здорового либо аномального ребенка. Патент РФ на изобретение №2107913 от 27 марта 1998 года.
42. Побединский Н.М., Балжущая О.И., Омельченко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акуш. и гинеколог. - 2000. -№3. - С.5-8.
43. Подзолкова Н.М., Мукова Б.Б. Основные причины неразвивающейся беременности ранних сроков // Материалы I Международной конференции

- «ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва.- 2002. - с.274-280.
- 44.Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Мукова Б.Б., Захарова Л.В. и соавт. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности // Акт. вопр. акуш. и гинек. - 2001-2002. - том 1. - №1. - С. 26-29.
- 45.Радзинский В. Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: Геотар-Медиа, 2009. 196 с.
- 46.Радзинский В.Е. Перинатальная инфекция. - Ашхабад; 1991.- с.3-12.
- 47.Радзинский В.Е., Милованов А.Н. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности, - МИА, - 2004,- стр.128-129
- 48.Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В., Рампадарат Ш., Хотайт Г.Я., Тарасенко Е.В. Генетические детерминанты развития гестоза и задержки роста плода вне и на ранних сроках беременности // Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы.- Материалы I Международной конференции 26 апреля 2002 года, М. - М., 2002. - С. 16-20.
- 49.Ранние сроки беременности. - под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А., МИА.-2005.
- 50.Рампадарат Ш. Некоторые генетические аспекты прогнозирования гестоза и исхода родов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - 2003. - 26с 23
- 51.Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [с прил. на компакт диске]/ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепская, В. Е. Радзинский. М.: Геотар-Медиа, 2007. 1027 с.
- 52.Рыжкова С.Н., Балыков А.Ж., Авраменко В.И. и др. Роль инфекции в невынашивании беременности ранних сроков // Материалы I Международной конференции «ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва.- 2002. — с.357-359.
- 53.Ройт А. // Основы иммунологии. Пер. с англ.- М.: Мир, 1991.-328с.
- 54.Старостина Т. А. и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 59-61.
- 55.Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии.-Спб., Питер Пресс. - 1996. - с.297-300.
- 56.Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х, 2002.-304 с.
- 57.Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Дис... докт. мед. наук. - Саратов, 1998. - 48 с.
- 58.Серова О.Ф., Федорова М.В., Полетаев А.Б. Иммунологические аспекты невынашивания беременности // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинек. - 1999. - №3. - С. 25-29.
- 59.Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование предгравидарной терапии женщин. // Акуш. и гинек. -2001. - №1.- с. 19-23.

60. Серова Л.Д., Манишкина Т.В. Иммунологический HLA- статус у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии // Методические рекомендации.- М., 1998.- 12 с.
61. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. - М., - Триада-Х - 2004 - с. 152.
62. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - М.: Медицина, 1999.-С. 157-238.
63. Сухих Г.Т., Сафронова В.Г., Ванько Л.В. Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности: Обзор // Бюл. exper. биол. и мед. - 2002. - том 134. - №8. - С. 124-135.
64. Тирская Ю. И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2008. 22 с.
65. Тютюнник В.Л., Алиева С.А., Серов В.Н. Антибактериальная терапия заболеваний, передающихся половым путем, и лечение ее грибковых осложнений // Фарматека. - 2003. - том 74. - №11. - С.20-26.
66. Тетруашвили Н.К. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 2000. - 23с.
67. Хаитов Р.М., Игнатьева Т.А. Иммунология, - М. - Медицина,- 2000-с.432
68. Хахва Н.Т. Прогнозирование возникновения гестоза и задержки развития плода в ранние сроки беременности: автореф. дис....канд. мед. наук. - М., - 2003.-28с.
69. Хотайт Г.Я. Генетические аспекты задержки развития плода: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 2001.- 40 с.
70. Чередниченко Т.С., Семятов С.Д. Течение беременности у женщин после искусственного прерывания первой беременности // Материалы I Международной конференции «ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва.- 2002. - с.263-267.
71. Шакина И. А. Комплексный подход к диагностике внутриутробной инфекции плода // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2008. № 15. С. 32-34.
72. Шабалдин А.В., Казакова Л.М., Глушков Л.Н. и др. Влияние иммунных взаимодействий по антигенам в системе мать-плод на развитие беременности // Педиатрия. - 1998. - №5. - С.4-7.
73. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбозы // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - №4. - С.26-29.
74. Aplin J.D. Adhesion molecules in implantation // Rev. Reprod. - 1997. - № 2. - P.84-93.
75. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. - 2000. -Vol. 14, № 5. - P. 1117-1131.

76. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* - 2000. - Vol. 14, № 5. - P. 1117-1131.
77. Bricker L., Farquharson R.G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice // *Hum. Reprod.* - 2002. - Vol. 17. №5. P.1345-1350.
78. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science - Chicago Medical School. - 1999. - P. 132.
79. Bergh D.A., Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation // *Fertil. Steril.* - 1992. - Vol. 58. - P. 537-542.
80. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1(A2)/P1(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study // *Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol.42. - №4. - P.661-667
81. Christiansen O.B., Mohapeloa H.P., Pedersen B. et al. Is the expression of classical HLA class I antigens on trophoblast of importance for human pregnancy? // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1998. - Vol. 40, № 3. - P. 158 - 164.
82. Campbell S., Swann H.R., Seif M.W. et al. Cell adhesion molecules on the oocyte and peri-implantation human embryo // *Mol. Hum. Reprod.* - 1995. - Vol. 10.-№6.-P. 1571-1578.
83. Dubey A.K., Cruz J.R., Hartog B. et al. Expression of the alfa v integrin adhesion molecule during development of peri-implantation human embryos // *Fertil. Steril.*-2001.-Vol. 76. - № 1.-P. 153-156.
84. Dodd J. M. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006, Issue 1.
85. Dupont E., Moriaux H.P., Lambermont M. et al. Re-evaluation of immunomodulator treatments for recurrent abortions // *Rev. Med. Brux.* - 1998. - Vol. 19.- №2.-P. 69-72.
86. Festin MR, Limson GM, Maruo T. Autoimmune causes of recurrent pregnancy loss // *Kobe J. Med. Sci.* - 1997. - Vol.43(5). - P. 143-157.
87. Golan A. Eilat E. Ron-El. Herman A. Soffer Y. Bukovsky I. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation.// *Obstet Gynecol Scand.*- 1996.- 75(7); 654-6.
88. Gleicher N. Introduction - The Worldwide collaborative observational study and MULTI-analysis on allogeneic leucocyte immunotherapy for recurrent abortion.// *Reprod Immunol.* - 1994. - 32(2): 53-4.
89. Humpries M.J. Towards a structural model of an integrin // *Biochem. Soc. Symp.* - 1999. - Vol. 91.-950-960.
90. Imai T., Takakuwa K., Ishii K. et al. HLA- class I antigens in patients with unexplained recurrent abortion // *J. Perinat. Med.*- 2001.- Vol. 29.- № 5.- P. 427-432.

91. Jones R.K., Bulmer J.N., Searle R.F. The differential effect of various cytokines on Jar cell proliferation // *Biochem. Soc. Trans.* - 1997. - Vol.25 (2). - P. 294S.
92. Kohut K.G., Anthone M.N., Salafia CM. Decidual and placental histologic findings in patients experiencing spontaneous abortions in relation to pregnancy order // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1997. - Vol.37 (3). - P. 257-261.
93. Khan G., Heggen D. Recurrent miscarriage - an updated appraisal // *The Female Patient.* - 1998. - № 8. - P. 70 - 76.
94. Kimmins S, Lim H.C., Parent J., Fortier M.A., MacLaren L.A. The effects of estrogen and progesterone on prostaglandins and integrin beta 3 (beta3) subunit expression in primary cultures of bovine endometrial cells // *Domest. Anim. Endocrinol.* - 2003. - Vol.25. - №2. - P. 141-154.
95. Kemp B., Kertschanska S., Kadyrov M. et al. Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype: a comparison of intra- and extrauterine implantation sites // *Histochem. Cell Biol.* - 2002. - Vol. 117. - № 5. - P. 401-414.
96. Lapchak P.A., Araujo D.M. Therapeutic Potential of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists in the Management of Ischemic Stroke // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* - 2003. - Vol.3. - №2. - P.87-94.
97. Lee R.H., Silver R.H. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations // *Semin. Reprod. Med.* - 2000. - Vol. 18.- № 4.- P. 433- 440.
98. Lee R.H., Branch D.W., Silver R.M. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death // *Am. J. Obstet. Gynecol.* -2001.- Vol. 185. - № 3. P. 748-753.
99. Landon M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* - 1995. - Vol. 74. - P. 279-283.
100. Lessey B.A. Adhesion molecules and implantation // *J. Reprod. Immunol.* -2002.-Vol. 55. № 1-2.-P. 101-112.
101. Lessey B.A. The role of the endometrium during embryo implantation // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15. - № 6. - P. 39-50.
102. Macklon N.S., Geraedts J.P.M., Fauser B.C.J.M. Conception to ongoing pregnancy: the «black box» of early pregnancy loss // *Hum. Reprod. Update.* - 2002. - Vol.8, №4. - P. 333-343.
103. Nardo L.G., Bartoloni G., Di Mercurio S. et al. Expression of alpha(v)beta3 and alpha4beta1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* - 2002. - Vol. 81. - № 8. - P. 753-758.
104. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // *Sem. Reprod. Med.* -2000. - Vol.18. - №3. -P.229-235.
105. Numazaki K., Asanuma H., Ikehata M. et al. Detection of cytokines and cytomegalovirus DNA in serum as test for congenital infection // *Early Hum. Dev.* - 1998. - Vol.28; 52, №1. - P. 43-48.

106. Oates-Whitehead R. M. et al. Progesterone for preventing miscarriage // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 4.
107. Orgad S., Gasit E., Carp H.J. Shared HLA antigens in couples with 5 or more compared to 3 or 4 consecutive recurrent miscarriages // Early Pregnancy. - 2000. - Vol. 4. - № 2. - P. 144-153.
108. Pridjian G., Moawad AH Missed abortion: still appropriate terminology? // Obstet Gynecol.- 1989.- 161(2); 261-2.
109. Philipp T. Feichtinger W. van Allen MI, Reiner A. Kalousek DK. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization: a preliminary report of 23 cases.// Fertil Steril.- 2004.-82(5): 1337-42.
110. Porter T.F., Scott J.R. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss // Semin. Reprod. Med. - 2000. - Vol.18. - № 4. - P. 393-400.
111. Ramasamy I. Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 2004. - Vol.49. - №1. - P.1-35.
112. Rockwell L.C., Pillai S., Olson C.E., Koos R.D. Inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor action blocks estrogen-induced uterine edema and implantation in rodents // Biol. Reprod. - 2002. - Vol. 67.-№6.-P. 1804-1810.
113. Reinhard G., Noll A., Schlebusch H. et al. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1998. - Vol.28; 245, №3. - P. 933-938.
114. Raghupathy R. Th-1 type immunity is incompatible with successful pregnancy// Immunol. Today. - 1997. - Vol. 18. - № 10. - P. 478-481.
115. Stone S., Langford K., Nelson-Piercy C. et al. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make // Lupus. - 2002. - Vol.11. № 2. - P. 130-133.
116. Silva B., Yamamoto-Furusho J.K., Grether P. et al. Immunogenetic study in Mexican couples with recurrent spontaneous abortions // Rev. Invest. Clin. - 1997. -Vol. 49.-№3.-P. 183-187.
117. Simon C, Mercader A., Gimeno M.J. et al. The interleukin-1 system and human implantation // Am. J. Reprod. Immunol. -1997. - Vol.37, №1. - P. 64-72.
118. Sharkey A. Cytokins and implantation // Rev. Reprod. - 1998. - Vol. 3. - P. 52-61.
119. Sotiriadis A. et al. Threatened miscarriage: evaluation and management// British Medical Journal. 2004. Vol. 329. P. 152-155.
120. Stephens L.E., Sutherland A.E., Klimanskaya I.V. et al. Deletion of pi integrins in mice results in inner cell mass failure and peri-implantation lethality // Gens and development. - 1995. - Vol. 9. - P. 1883-1895.
121. Thiagarajan P. New targets for antithrombotic drugs // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2002. - Vol.2. - №4. - P.227-235.
122. Yelian F.D., Yang Y., Hirata J.D. et al. Molecular interactions between fibronectin and integrins during mouse blastocyst outgrowth // Mol. Reprod. Devel.- 1995.-Vol. 41.-P. 435-448.

123. Verspyck E., Cam-Duchez V., Gravier A. Small for gestational age infant association with maternal prothrombin gene variant (nt2021OA) // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 1999. - Vol. 83, № 2. - P. 143-144.
124. Vinatier D., Dufour P., Cosson M. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2001. - Vol. 96. - № 1. - P. 37-50.
125. Vojvodic S., Belie B. The HLA antigen system in married couples with recurrent spontaneous abortions // *Med. Prege.* - 2001. - Vol. 54. - № 1-2. - P. 75-79.
126. Vuorela P., Carpen O., Tulppala M, Halmesmaki E. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage // *Mol. Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 6. - №3. - P. 276-282
127. Welter H., Wollenhaupt K., Tiemann U., Einspanier R. Regulation of the VEGF-system in the endometrium during steroid-replacement and early pregnancy of pigs // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 2003. - Vol. 111. - №1. - P. 33-40
128. Wilczynski Y., Sulowska Z., Malinowski A. et al. CD3- / HLA-DR+, CD3+ / HLA-DR+ cell levels and stimulation of lymphocytes obtained from women with recurrent spontaneous abortions and subjected to partner's lymphocyte immunization // *Arch. Immunol. Ther. Exp.(Warsz.)*. - 1997. - Vol. 45, № 4. - P.289-294.
129. Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 99. № 6. - P. 2152-2164.