

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

УДК 618.39-021.3:611.013.85

КОНЫЧЕВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**Морфология плаценты при раннем
невынашивании беременности**

5A510124 - Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистр

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Х.З. Турсунов**

Ташкент-2013

Список сокращений

- АМГФ – α -2- микроглобулин фертильности
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ГКГС – главный комплекс гистосовместимости
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- ИЭ – индекс экспрессии
- НБ – невынашивание беременности
- ПИБФ – прогестерон индуцированный блокирующий фактор
- ПН – плацентарная недостаточность
- СА – самопроизвольный аборт
- СВ – самопроизвольный выкидыш
- СТБ – синтициотрофобласт
- ТМА – Ташкентская медицинская академия
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЦТБ – цитотрофобласт
- ХЭ – хронический эндометрит
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- АВО – система групп крови
- CD-31 – адгезивная молекула
- hCG – хорионический гонадотропин
- HLA – главный комплекс гистосовместимости
- HNP 1-3 – противомикробные пептиды
- Rh – резус-фактор
- TGF- β ₂ – трансформирующий фактор роста
- Th1 – провоспалительные цитокины
- Th2 – противовоспалительные цитокины
- VEGF-A – васкуло-эндотелиальный фактор

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	10
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1 Раннее невынашивание беременности и его причины.....	15
1.2. Плацентарная недостаточность.....	24
1.3. Компенсаторно-приспособительные реакции плаценты.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	32
2.1. Характеристика материала.....	32
2.2. Методы исследования.....	37
Глава 3. Результаты собственных исследований	38
3.1. Анализ патогистологических исследований.....	38
3.2. Анализ морфометрических исследований.....	66
Заключение	69
Практические рекомендации	70
Выводы	71
Список литературы	72

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Факультет последипломного
образования

Студент магистратуры Конычев
Д.В.

Кафедра Патологии

Научный руководитель проф.
Турсунов Х.З.

Учебный год 2011-2013

Специальность Патологическая
анатомия

АННОТАЦИЯ МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Частота репродуктивных потерь в течение первого триместра беременности возросла в последние годы с 10-20% до 45-88,6%. Данная проблема актуальна во всех странах, так как ежедневно в мире регистрируется 7500 спонтанных абортов. Угроза прерывания является наиболее частым осложнением беременности, а недонашивание - одна из основных причин перинатальной смертности.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является изучение патоморфологии плаценты при ранней невынашиваемости беременности (до 10 недель).

Для решения поставленной цели в работе поставлены следующие задачи:

1. Изучить патоморфологические изменения плаценты при ранней невынашиваемости беременности.
2. Провести морфометрию основных структурных компонентов плаценты при ранней невынашиваемости беременности.

Материалы и методы исследования. В Республиканском патологоанатомическом центре проведены исследования и анализ 200 соскобов эндометрия при ранней невынашиваемости беременности за период 2011-2012 гг.

Женщины разделены на 4 группы по возрасту: 1 группа – до 20 лет, 2 группа – 20-29 лет, 3 группа – 30-39 лет, 4 группа – 40-49 лет. Учитывая паритет, выделены 2 группы: 1 группа – I-III беременность, 2 группа – IV и более беременностей.

Методы исследования плаценты – гистологический, морфометрический, статистический.

Научная новизна результатов исследования. Впервые изучена патоморфология плаценты при раннем невынашивании беременности до

10 недель.

Практическая значимость результатов исследования. В ходе исследования выявлен большой процент воспаления в плаценте, что связано с различными инфекционными агентами. В связи с этим, результаты в акушерской и гинекологической практики позволят обратить внимание на воспалительные заболевания матери, улучшить профилактику и лечение плацентарной недостаточности, раннего невынашивания беременности.

Этапы выполнения и содержание работы. Работа выполнялась по следующему плану:

1. Январь – май 2012 год – Утверждение темы диссертации, сбор литературы.
2. Июнь – сентябрь 2012 год – Отбор и проведение патогистологических исследований.
3. Октябрь 2012 – февраль 2013 год – Анализ результатов микроскопического исследования плаценты, приготовление микрофотографий, проведение морфометрии.
4. Март – апрель 2013 год – Оформление и подготовка магистерской диссертации, апробация на кафедре.

Диссертация состоит из введения, основной части, состоящей из трех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Содержит 3 таблицы, 12 диаграмм, 24 рисунка.

Основные результаты выполненной работы. 1. Наибольшее число случаев невынашивания беременности наблюдалось среди женщин в возрасте 20-29 лет (71%), а также у женщин с паритетом первых трех беременностей (75,5%).

2. В исследовании плаценты при раннем выкидыше выявлены воспалительный процесс (59,5%), дегенеративные изменения (33%), неразвивающаяся беременность (5,5%), пузырный занос (2%).

Выводы и предложения. Результаты исследования помогут

улучшить профилактику и лечение плацентарной недостаточности, раннего невынашивания беременности в акушерской и гинекологической практике.

Научный руководитель,

д.м.н., профессор

Х.З. Турсунов

Студент магистратуры

Д.В. Конычев

MINISTRY OF HEALTH OF UZBEKISTAN

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

Faculty of Postgraduate Studies

Magistracy student Konichev D.

Department of Pathology

Scientific director Prof. Tursunov
Kh.

Academic year 2011-2013

Specialty Pathological anatomy

ANNOTATION OF MASTERS DISSERTATION

Relevance of the problem. The most important problem is the problem of practical midwifery at incomplete pregnancy. In recent years, the frequency of reproductive loss in the first trimester increased from 10-20% to 45-88,6%. Every day in the world of 7500 recorded spontaneous abortions, and therefore the problem of early incomplete pregnancy is relevant for all countries. The threat of termination is the most common complication of pregnancy, and premature birth - one of the major cause of perinatal mortality.

The purpose and objectives of the study. The aim of this work is to study the causes and Pathomorphology placenta during early pregnancy miscarriage (before 10 weeks).

To address this goal in the following objectives:

1. The Study of pathological changes in the placenta in early abortion.
2. The Study of morphometrical changes in the placenta in early abortion.

Materials and methods. It has made analysis of 200 studies of placenta morphology in early abortion. Selection of autopsy cases performed at the Republican Pathology Center. Women were divided into 4 groups according to age: group 1 – until 20 years, group 2 – 20 to 29 years, group 3 – 30 to 39 years, group 4 – 40 to 49 years.

By the parity women were divided into two groups: group 1 - I-III pregnancy, group 2 - IV or more pregnancies.

The methods: histology, morphometry, statistic.

The scientific novelty of the research results. First studied pathomorphology placenta in early noncarrying of pregnancy before 10 weeks.

The practical importance of the study results. The study revealed a high percentage of inflammation in the placenta, which is associated with a variety of infectious agents. Therefore, the results in obstetric and gynecological practice will improve the prevention and treatment of placental insufficiency, early pregnancy loss.

Stages of implementation and maintenance of the work. The work was performed on the following schedule:

1. January - May 2012 - Approval of the dissertation topic, the collection of literature.

2. June - September 2012 - Selection and implementation of histopathological studies.

3. October 2012 - February 2013 - Analysis of the microscopic examination of the placenta, histology, morphometry.

4. March - April 2013 - Design and preparation of master's thesis, testing at the department.

The dissertation consists of an introduction, body, consisting of three chapters, findings, conclusions, list of references. Contains 3 tables, 12 diagrams and 24 pictures.

Results of the work. The highest incidence of incomplete pregnancy was observed in women aged 20 to 29 years (71%) and in women with the parity of the first three pregnancies (75.5%). A microscopic examination of the placenta based on the 200 cases of the inflammatory process occurs in 59.5% cases, degenerative changes in 33% cases, non-developing pregnancy in 5.5% cases, hydatidiform mole in 2% cases. From this it follows that the most frequent pathological pattern of early pregnancy miscarriage is inflammation.

Conclusions and suggestions. The results of the study will help to improve the prevention and treatment of placental insufficiency, early pregnancy loss in obstetric and gynecologic practice.

Scientific director,
MD, Prof.

Tursunov Kh.

Magistracy student

Konichev D.

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование темы и ее актуальность. Важнейшей проблемой практического акушерства является проблема невынашивания беременности. НБ является одной из главных составляющих репродуктивных потерь (Тапильская Н.И., 2005; Кулавский В.А. с соавт., 2007; Сидельникова В.М., 2007; Суханова Л.П., 2009; Скворцова М.Ю., Подзолкова Н.М., 2010). В последние годы отмечен рост частоты самопроизвольных аборт (Суханова Л.П., Кузнецова Т.В., 2011). По данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется 20-30 миллионов аборт (Саиджалилова Д.Д., 2011), из них ежедневно регистрируется 7500 спонтанных аборт. В связи с чем, проблема раннего невынашивания актуальна во всех странах. По данным разных авторов, за последние годы частота репродуктивных потерь в первом триместре беременности в мире увеличилась с 10-20% до 45-88,6% (Полякова А.А., 2011). Невынашиванием завершаются не менее 15%, а по некоторым данным – 25-30% всех беременностей (Крукиер И.И. с соавт., 2005; Сидельникова В.М., 2007). Считается, что 75% всех выкидышей происходят в первом триместре (Айламазян Э.К. с соавт., 2007). При этом 5-20% приходится на долю привычного НБ, а 80% беременностей прерываются до 12 недель (Подзолкова Н.М. с соавт., 2003; Доброхотова Ю.Э. с соавт., 2004; Краснопольский В.И., Серова О.Ф., 2004; Радзинский В.Е. с соавт., 2006; Сидельникова В.М., 2009), и тенденции к их снижению нет (Низова Н.Н. и соавт., 2002).

Важнейшее место в патологии беременности принадлежит ее невынашиванию (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002). Угроза прерывания является наиболее частым осложнением беременности, а недонашивание - одна из основных причин перинатальной смертности. Даже доношенная беременность, протекавшая на фоне угрожающего

начавшегося самопроизвольного выкидыша, всегда сопровождается недостаточностью плацентарного ложа и плаценты различной степени выраженности (Олферт В.В., 2003).

Морфофункциональное строение плаценты является ключевым в обеспечении трофики и развития будущего ребенка, главным коммутатором системы мать - плацента – плод (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004). Проблеме НБ посвящены многие фундаментальные исследования (Сидельникова В.М., 2005; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2006; Посисеева Л.В. с соавт., 2008; Радзинский В.Е. с соавт., 2009; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010). Однако целый ряд вопросов до сих пор остаётся нерешённым. Анализ морфологических данных этого органа показывает, что строение плаценты у женщин различных возрастных групп при ранней невынашиваемости до настоящего времени изучено недостаточно. Не изучен патоморфоз СА, не достигнуто единое мнение о ранжировании причин и условий реализации самопроизвольных выкидышей с точки зрения их этиологической значимости (Воропаева Е.Е., 2011).

Этиология и патогенез повторяющихся абортос и неразвивающихся беременностей находятся на этапе изучения, когда теория отстает от нужд практической медицины (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004). В настоящее время в литературе широко обсуждается проблема эмбриоплацентарной недостаточности (Милованов А. П., 1999) с исходом в спонтанный аборт. К сожалению, приводимые морфологические описания недостаточно конкретны. Даже при тщательном гистологическом анализе соскобов из полости матки и продуктов зачатия в 50% случаев этиологическая причина ранних спонтанных выкидышей остается неясной. Можно полагать, что более целенаправленный поиск с использованием как современных лабораторных методов, так и оценкой тонких структурных изменений позволит значительно чаще устанавливать инфекционную этиологию процесса (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Объект и предмет изучения. В исследовании изучается плацента при ранних самопроизвольных выкидышах до 10 недель.

Цели и задачи исследования. Целью настоящей работы является изучение патоморфологии плаценты при ранней невынашиваемости беременности (до 10 недель).

Для решения поставленных целей определены следующие задачи:

1. Изучить патоморфологические изменения плаценты при ранней невынашиваемости беременности.
2. Провести морфометрию основных структурных компонентов плаценты при ранней невынашиваемости беременности.

Основные вопросы и предположения.

1. Патогистологическая картина плаценты при раннем спонтанном аборте.
2. Может ли воспаление являться причиной невынашивания беременности.
3. Как изменяются структурные компоненты плаценты при раннем невынашивании беременности.

Степень изученности проблемы. Морфофункциональное строение плаценты является ключевым в обеспечении трофики и развития будущего ребенка, главным коммутатором системы мать - плацента – плод. Анализ морфологических данных этого органа показывает, что строение плаценты у женщин различных возрастных групп при ранней невынашиваемости до настоящего времени изучено недостаточно.

Важнейшее место в патологии беременности принадлежит ее невынашиванию. Раннее привычное невынашивание – это полиэтиологичное состояние, которое зависит от множества причин. В определенном числе случаев оно связано с генетическими причинами. Обнаружено, что 10-15% яйцеклеток генетически вообще не может имплантироваться. Есть данные, что суммарные репродуктивные потери, ограждающие человеческую популяцию от рождения детей с уродствами,

составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий. Более 95% плодов с мутациями заканчиваются спонтанными ранними выкидышами и лишь менее 5% плодов с абберациями хромосом доживают до перинатального периода.

С возрастом родителей (особенно матери) число аномалий развития плода увеличивается. У женщин с привычным невынашиванием структурные аномалии кариотипа обнаруживаются в 10 раз чаще, чем у женщин с нормально протекающей беременностью (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Существуют многочисленные исследования, касающиеся роли эндокринной патологии матери в невынашиваемости беременности. Причины описываемых при ней гипозэстрогенемии, гиперандрогенемии, гипопрогестеронемии зачастую остаются неясными. Вместе с тем, имеющиеся данные позволяют предположить, что, по крайней мере, в части случаев нарушение эндокринного гомеостаза у беременной женщины может быть связано с латентно протекающими инфекционными процессами.

Определенную роль в невынашиваемости играют несовместимость плода и матери по Rh и ABO (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Особое место при раннем невынашивании беременности занимает HLA-совместимость супружеской пары.

В последнее время в литературе появилось значительное число работ, в которых невынашивание беременности связывают с разнообразной инфекционной патологией. В механизме самопроизвольного прерывания беременности преобладает инфекционно-воспалительный генез (Воропаева Е.Е., 2011).

Материалы и методы исследования. В Республиканском патологоанатомическом центре проведены гистологические и морфометрические исследования и их анализ 200 соскобов эндометрия при ранней невынашиваемостью беременности. Женщины разделены на 4

группы по возрасту: 1 группа – до 20 лет, 2 группа – 20-29 лет, 3 группа – 30-39 лет, 4 группа – 40-49 лет. Учитывая паритет, выделены 2 группы: 1 группа – I-III беременность, 2 группа – IV и более беременностей.

Методы исследования плаценты – гистологический, морфометрический, статистический.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

В настоящее время недостаточно изучены причины ранних самопроизвольных выкидышей, не в полной мере разработаны методы диагностики.

Полученные данные будут внедрены в акушерскую практику.

Научная новизна. Впервые изучена патоморфология плаценты при раннем невынашивании беременности до 10 недель.

Состав диссертации. Диссертация состоит из введения, основной части, состоящей из трех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Содержит 3 таблицы, 12 диаграмм, 24 рисунка.

Апробация работы. Работа доложена на заседании кафедры патологии Ташкентской медицинской академии 29.03.2013 г., на межкафедральном заседании кафедр судебной медицины и медицинского права, патологии, нормальной анатомии и ОХТА ТМА 02.04.2013 г.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Основные аспекты причин и патогенеза раннего невынашивания беременности

1.1. Раннее невынашивание беременности и его причины.

Потери в течение первого триместра подразделяются на ранние аборт, самопроизвольные аборт и несостоявшиеся аборт и/или неразвивающиеся (замершие) беременности (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004). Существуют также клинические их разновидности, например, угрожающий, начавшийся аборт или аборт в ходу. Для повторяющихся 2 и более раз самопроизвольных абортов или неразвивающихся беременностей используется термин — привычный выкидыш (англ. recurrent pregnancy loss), или привычное невынашивание. В акушерской практике принято выделять два основных типа: спонтанный выкидыш и несостоявшийся выкидыш, которые имеют как общие или пересекающиеся этиологические причины, так и существенные клинические особенности, например, по времени возникновения и степени сократительной деятельности матки.

Актуальность проблемы преждевременных родов определяется не только частотой, но и высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности детей (Кулаков В.И., Мурашко Л.М., 2002; Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2006). Более 60% перинатальной патологии формируется в антенатальном периоде на фоне мультифакторной плацентарной недостаточности (ПН) (Сидельникова В.М. с соавт., 2002; Кулаков В.И. с соавт., 2004), встречающейся при невынашивании у 50-80% беременных женщин.

Ранние аборт — это элиминация продукта зачатия в пределах 3-5 недель после оплодотворения. Как правило, женщина не чувствует себя

беременной (субклиническая фаза), и поэтому не замечает хориального мешка небольшого диаметра среди менструальных масс. Частота указанных ранних потерь беременности трудно поддается учету, хотя имеются статистические данные, что самые ранние аборт составляют до 60% всех беременностей, если их тщательно диагностировать в первые недели. Считается, что столь высокий уровень ранних абортов в человеческой популяции является биологическим инструментом естественного отбора, так как при целенаправленном исследовании ранних абортусов среди них находят от 60 до 80% грубых хромосомных аномалий.

Выяснение причин привычного невынашивания беременности в первом триместре представляет собой весьма трудную задачу как по количеству возможных этиологических факторов, так и по сложности и дороговизне используемых методов исследования.

Причиной СА можно считать динамичное пространственно-временное сочетание условий, при которых нарушены гомеостаз организма беременной и его адаптация в окружающей среде, что не обеспечивает успешного вынашивания беременности и приводит к СВ. Среди условий СА следует различать необходимое условие, без которого выкидыш не развивается, и добавочные, нередко множественные, условия, не всегда реализующиеся в причинное основание (Воропаева Е.Е., 2011).

Ближе всего к реальной акушерской практике стали результаты комплексного анализа Stephenson M.D. (1996), который специально изучил частоту факторов, приводящих к повторяющимся абортам у 197 супружеских пар. На первом месте оказались эндокринопатии матери (20%), в частности, недостаточность лютеиновой фазы цикла и гипотиреоз у женщины; на втором — аутоиммунные причины (20%), а именно, антифосфолипидный синдром, HLA-совместимость супругов и т.д.; на третьем — анатомические аномалии матки, такие как дериваты мюллера протока, внутриматочные синехии и т.д.; на четвертом — хромосомные аномалии (3,5%) и небольшой процент инфекционных причин (0,5%).

Можно критически оценивать эти соотношения этиологических факторов (в России на первое место выходят воспалительные причины), но наиболее интересен основной вывод автора: у 84 из 197 пар (42,6%) причины привычного невынашивания остались невыясненными (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004).

По Воропаевой Е.Е. (2011), у 100% женщин со спорадическим и привычным НБ имеет место инфекционно-воспалительный фактор: у всех пациенток выявлен ХЭ различной степени активности, сопровождающийся персистенцией в эндометрии различных условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

К потере беременности в первом триместре могут привести эндокринные причины, патология хромосом, аутоиммунные процессы, HLA-совместимость супругов, антифосфолипидный синдром, позитивные антинуклеарные антитела, аутоенсибилизация к гормонам (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004).

Ранние спонтанные аборт — это дефекты дробления, бластулогенеза, фиксации и инвазии бластоцисты, а также зародыша, обусловленные, главным образом, грубыми хромосомными аномалиями. В 70-74% пустых зародышевых мешков выявляется патология хромосом, в частности, аутомсомные трисомии составляют 60%, тетра-плоидии — 23%, триплоидии — 14,8%, моносомия X — 8,9%, прочие нарушения — 3,3% (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004).

В определенном числе случаев оно связано с генетическими причинами. Обнаружено, что 10-15% яйцеклеток генетически вообще не может имплантироваться. Есть данные, что суммарные репродуктивные потери, ограждающие человеческую популяцию от рождения детей с уродствами, составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий. Более 95% плодов с мутациями заканчиваются спонтанными ранними выкидышами и лишь менее 5% плодов с абберациями хромосом доживают до перинатального периода. С возрастом родителей (особенно матери)

число аномалий развития плода увеличивается. У женщин с привычным невынашиванием структурные аномалии кариотипа обнаруживаются в 10 раз чаще, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Эндокринные причины, объясняются тем, что фазная структурная перестройка эндометрия осуществляется в результате тонкой регуляции функции ЦНС, яичников и восприимчивости железисто-стромального компонента эндометрия. Любой гормонально-параокринный дисбаланс приводит к неадекватной перестройке эндометрия и тем самым препятствует полноценной имплантации и плацентации. Чаще всего речь идет о недостаточности лютеиновой фазы цикла, когда дефицит прогестерона приводит к слабой децидуализации стромального компонента эндометрия.

Несмотря на значительный удельный вес хромосомных аномалий среди причин спонтанных аборт, возможности их гистологической верификации весьма ограничены. По J.Hustin, E. Jauniaux (1992), гистологическим методом исследования ворсин плаценты можно заподозрить наличие аномалий кариотипа в тех случаях, когда отмечаются следующие структурные нарушения:

1. Редукция ветвления или беспорядочное развитие ворсин при общем сокращении межворсинчатого пространства;
1. Фокальное появление крупных ворсин с резко отежной стромой и эпителиальными инвагинациями;
2. Сочетание истончения эпителиального покрова с локальной, латеральной пролиферацией синцитио- и цитотрофобласта;
3. Общее или локальное отсутствие кровеносных сосудов, особенно в составе стенки хориального мешка.

Аутоиммунные причины привычного невынашивания стали известны относительно недавно, когда стал более понятен

иммунологический парадокс беременности. По современным представлениям, все клетки организма матери несут на своей поверхности антигены главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), в том числе гликопротеины HLA (антигены лейкоцитов). Число HLA-антигенов достигает 40. HLA определяют ответ клеток на антигены бактерий, вирусов, а также антигены опухолевых или чужеродных клеток (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004).

Возникающая в месте имплантации бластоцисты клеточно-обусловленная специфическая иммунная толерантность (замена классических рецепторов на поверхности цитотрофобласта на HLA-G), а также быстро прогрессирующая секреция hCG вместе с окружающим АМГФ из эндометриальных желез — мощных местных иммуносупрессоров — создают оптимальные условия для первого контакта инвазирующего цитотрофобласта с материнской децидуальной тканью.

Когда иммунная система матери начинает распознавать HLA-G отца, которые отличаются от HLA-G матери, то в ее организме вырабатываются блокирующие антитела, которые атакуют плаценту и тем самым выступают в роли стимулятора роста ворсин, покрывающего их эпителия для дальнейшего прироста синтеза hCG и плацентарных белков, поступающих в кровь матери.

В дополнение к иммунным факторам на ранних этапах беременности местные иммунокомпетентные клетки децидуальной ткани продуцируют два различных профиля цитокинов — Th1 и Th2. В последние десятилетия усилился интерес исследователей к изучению участия цитокинов в регуляции гестационных процессов, в том числе при невынашивании беременности, (Рачкова О.В., 2012). В акушерстве цитокинам придается большое значение. Цитокины стимулируют ангиогенез и контролируют процессы деления, дифференцировки клеток, инвазии цитотрофобласта с

момента оплодотворения и до завершения беременности (Skrzypczak J., 2007; Huang Y.C. et al., 2008; Schiessl B. et al., 2009). Сопоставление результатов морфологического исследования соскобов эндометрия от женщин с ранними индуцированными ИСВ в первом триместре показало, что при раннем СА достоверное уменьшение ИЭ VEGF-A в ворсинах хориона сочетается с такими проявлениями первичной плацентарной недостаточности, как гиповаскуляризация стромы ворсин, отсутствие дифференцировки в стволовые и промежуточные незрелые ворсины, что согласуется с данными D.Szuriewicz с соавт. (2005). Статистически значимое снижение экспрессии VEGF-A в децидуальных клетках, интерстициальном и внутрисосудистом цитотрофобластах является, по нашему мнению, одним из механизмов недостаточности цитотрофобластической инвазии (Cosin R. с соавт., 2009) и задержки гестационного ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий при СА. Основной причиной снижения экспрессии VEGF-A в условиях первичной плацентарной недостаточности является некробиоз-некроз синцитио-, цитотрофобласта, а также децидуальных клеток структурных компонентов, продуцирующих вышеуказанный фактор (Рачкова О.В., 2012).

В настоящее время TGF- β 2 рассматривается в качестве основного иммуносупрессивного цитокина, обеспечивающего иммунную толерантность материнского организма к чужеродным антигенам плода (Nagaeva O. с соавт., 2002). Достоверное уменьшение ИЭ TGF- β 2 в ворсинчатом хорионе основной группы свидетельствует о нарушении иммунологической защиты эмбриона и является важным звеном патогенеза СА. Исследованиями показано, что TGF- β 2 блокирует активность матричных металлопротеиназ цитотрофобласта посредством увеличения продукции тканевого ингибитора, ограничивая цитотрофобластическую инвазию в зоне плацентации (Skrzypczak J. с

соавт., 2007). Низкая активность цитотрофобластической инвазии при первичной ПН обусловлена высоким уровнем экспрессии изучаемого фактора в децидуальных клетках.

Снижение экспрессии CD-31 во всех изучаемых структурах плаценты и эндометрия отражает нарушение цитотрофобластической инвазии и незавершенную трансформацию эндометриальных сегментов спиральных артерий (Рачкова О.В., 2012).

Нарушение сложной регуляции местных иммуносупрессорных реакций вызывает повторяющиеся аборт и неразвивающиеся беременности аутоиммунной природы, из них наибольшее практическое значение имеют HLA-совместимость супругов, антифосфолипидный синдром, позитивные антинуклеарные антитела, активизация цитотоксических клеток и антитела против hCG (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004).

Особое место при раннем невынашивании беременности занимает HLA-совместимость супружеской пары (Полякова А.А., 2011). HLA-совместимость супругов возникает в тех случаях, когда HLA антигены отца на ранней плаценте имеют слишком большое сходство с HLA антителами матери: так, если количество общих пар антигенов у супругов превышало 3 или даже 4 пары, то возникало привычное невынашивание беременности, поскольку в крови матери не образовывались блокирующие антитела, которые защищают эмбрион от иммунной атаки матери.

Антифосфолипидный синдром диагностируется у 22% женщин с привычным невынашиванием беременности (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004). Многократные повреждения органов репродукции, такие как медицинские аборт, внутриматочные контрацептивы, неудачное ЭКО, эндометриоз приводят к массивному образованию аутоантител к собственным фосфолипидам — основным компонентам разрушенных клеточных мембран.

Позитивные антинуклеарные антитела являются причиной привычного невынашивания у 22% женщин; эти антитела могут быть специфичными к спиральной, односпиральной ДНК (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004). Следует особо подчеркнуть, что позитивные антинуклеарные антитела часто появляются у больных женщин с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, болезнью Крона и другими аутоиммунными заболеваниями, т.е. привычное невынашивание в данных случаях есть внутриматочное проявление накопления антинуклеарных антител.

Согласно данным литературы, последнее время особое внимание уделяется изучению прогестерон индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), как одного из звеньев в механизме развития беременности. Основой патогенетических механизмов обеспечивающих продукцию ПИБФ является генетическая предрасположенность к экспрессии ПИБФ. Нарушение экспрессии определенных генов может видоизменять течение биохимических процессов в организме матери и способствовать патологическому течению гестационного процесса. При самопроизвольном аборте диагностируется снижение уровня экспрессии исследуемого гена (<http://wazler.ru/archives/311>).

Одним из факторов, формирующих неполноценно плацентарное ложе матки и усугубляющих развитие плацентарной недостаточности с ранних сроков гестации, является курение. У курящих женщин с угрозой прерывания и начавшимся ранним выкидышем отмечаются наиболее выраженные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, регистрируется достоверное увеличение сосудистого сопротивления в спиральных артериях плацентарного ложа матки, характеризующееся высокими значениями систоло-диастолического отношения, индексов пульсации резистентности (Олферт В.В., 2003).

Определенную роль в невынашиваемости играют несовместимость плода и матери по Rh и ABO (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Невынашивание беременности также связывают с разнообразной инфекционной патологией. В механизме самопроизвольного прерывания беременности преобладает инфекционно-воспалительный генез (Воропаева Е.Е., 2011). Резко возросла роль условно-патогенных микроорганизмов, вирусных инфекций, возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, грибов. Значительное место принадлежит герпетической и цитомегаловирусной (24,4%) инфекциям, хламидиозу (17,8%), а также имеют значение вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз (26,6%), мико- и уреоплазмоз (19,8%) (Тютюнник В.Л., Бурлев В.А., 2003).

Имеются работы, в которых указывается на инфицирование матери ЦМВ в ранние сроки беременности, что приводит к выкидышам (Артемчик Т.А. с соавт., 2012).

Значение в прерывании беременности имеет вирус папилломы человека. Hermonat P.L. et al. (1998) считают, что хорионический трофобласт является мишенью для ВПЧ и может приводить к прерыванию беременности. В абортном материале ДНК ВПЧ 16 и 18 типов обнаружены в 17,6% - 30,8% случаев, а в цервикальных мазках беременных женщин – в 9,5% случаев (Manovi M. et al, 1992). Выявлено наличие иммуноположительной реакции на ВПЧ в ядрах и цитоплазме эндотелиоцитов редких капилляров ворсин, ЦТБ и СТБ, стромальных макрофагов ворсин со спонтанными выкидышами в I триместре (Чистяков М.А., 2008). Структурная перестройка клеток плаценты приводит к нарушению гормонального гомеостаза, нарушает формирование гемодинамических связей в системе мать-плацента-эмбрион, что инициирует самопроизвольное прерывание беременности.

Не исключается роль психогенного фактора в развитии невынашивания беременности, нередко являющегося пусковым механизмом на фоне действия других факторов (Айламазян Э.К., 2003).

При самопроизвольных выкидышах любая из вышеперечисленных

причин в конечном счете приводит к усилению сократительной активности матки, отделению плодного яйца от стенки матки и его изгнанию. В I и начале II триместра (до полного формирования плаценты) плодное яйцо отделяется и выделяется из матки без вскрытия плодного пузыря (Айламазян Э.К., 2003).

Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает неразвивающаяся беременность (Кошелева Н.Г. 2002; Пономарева Ю. 2011; Радзинский В.Е. 2011; Alonso A., Soto L. 2002; Coulam C.V. 2007). В структуре репродуктивных потерь частота неразвивающейся беременности составляет 10–20% (Сидорова И.С.2000; Радзинский В. Е. 2011). Наиболее часто это происходит в первом триместре – до 12 недель, однако прекращение развития может случаться и на более поздних сроках гестации (Бакотина И.В., 2005). Беременность чаще прекращает развитие на сроках от 4 до 8 недель (72, 4%), реже – от 9 до 15 недель (27,5%) (Рустанович Ю.Г., 2012). Основными этиологическими факторами неразвивающейся беременности по Рустанович Ю.Г. (2012) являются: ИППП (53,9%); генетические нарушения (19,6%); эндокринные причины (у 11,76%); смешанные факторы (у 9,8%) и с антифосфолипидным синдромом (4,9%) .

Особое значение приобретают противомикробные пептиды в репродуктивной системе женщины при беременности, так как они защищают от инфекции не только материнский организм, но и организм плода. У женщин с НБ выявляется достоверное снижение уровня -дефенсинов (HNP-1 -3) в плазме крови, причем у части беременных HNP-1-3 не определяется вовсе (Дворецкая Е.В., 2012).

1.2. Плацентарная недостаточность.

Плацентарная недостаточность (ПН) – это патофизиологический

феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмами матери и плода. Синдром ПН имеет мультифакториальную природу (Серов В.Н., Сидельникова В.М., 2003).

Частота ПН колеблется от 22 до 45 % (Айламазян Э.К. и др., 2007; Сидорова И.С., 2007; Roos S., 2009), значительно возрастая при сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Привычное невынашивание беременности осложняется ПН, согласно данным литературы, в 47,6–77,3% наблюдений.

Профессор Г.М. Савельева выделяет 3 формы плацентарной недостаточности:

- гемодинамическая, вызванная нарушениями в маточно–плацентарном и плодово–плацентарном бассейнах;
- плацентарно–мембранная, характеризующаяся снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов;
- клеточно–паренхиматозная, связанная с нарушениями клеточной активности трофобласта и плаценты.

Также описано подразделение ПН по срокам ее возникновения. Выделяют первичную ПН до 16 недель, к которой приводят сосудистая и ферментативная недостаточность вследствие нарушения гормональной функции яичников, изменений в эндо– и миометрии, соматические заболевания женщины и вредные факторы окружающей среды.

Вторичная ПН является следствием нарушения маточного кровотока в результате гипотензии или гипертензии у матери, инфарктов, частичной отслойки плаценты, изменений реологических свойств крови, а также воспалительных реакций (плацентита).

Привычное невынашивание беременности представляет собой полиэтиологичную проблему, и формирование ПН происходит под

действием нескольких факторов. Это и гормональная недостаточность, и нарушения васкуляризации и рецепции эндометрия, и сосудистые, тромбофилические реакции. Вследствие описанных причин, без проведения корригирующей патогенетической терапии ПН у больных с привычным невынашиванием чаще носит первичный характер.

Различают острую и хроническую ПН. В патогенезе острой недостаточности большую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, переходящее в циркуляторное повреждение плаценты. Этот вид ПН возникает, как следствие обширных инфарктов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы, в результате чего сравнительно быстро наступает гибель плода и прерывание беременности.

Хроническая ПН наблюдается у каждой третьей женщины из группы высокого перинатального риска. Как правило, можно четко выделить два основных пути формирования хронической ПН:

- нарушения питательной функции или трофическая недостаточность, при которой страдает всасывание и усвоение питательных веществ, а также синтез собственных продуктов обмена плода;
- дыхательная недостаточность, заключающаяся в нарушении транспорта кислорода и углекислоты (Серов В.Н., Сидельникова В.М., 2003).

Патология плацентарного кровообращения развивается в тех случаях, когда инвазивная способность трофобласта снижена и процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно. В плацентарных сосудах частично сохраняются гладкомышечные структуры, адренергическая иннервация и способность реагировать на вазоактивные стимулы. Такие участки плацентарных сосудов становятся мишенью для действия медиаторов, циркулирующих в кровотоке. Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и

сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения (Айламазян Э.К., 2003).

Развитием плацентарной недостаточности сопровождаются практически все осложнения беременности. При угрозе выкидыша или преждевременных родов частота развития этой патологии составляет от 50 до 70% (Айламазян Э.К., 2003).

Причиной плацентарной недостаточности могут быть гармональные нарушения репродуктивной системы до беременности: недостаточность лютеиновой фазы цикла, ановуляция, гиперандрогения, гиперпролактинемия и др.

В генезе хронической плацентарной недостаточности важная роль принадлежит патологическим изменениям маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока; нарушениям метаболизма, синтетической функции и состояния клеточных мембран плаценты (Савельева Г.М., 1991, Милованов А.П., 1999; Сидорова И.С., 2000, 2005; Baptiste-Roberts K., 2008); снижению компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать-плацента-плод; незрелости ворсинчатого дерева (Li C.S., 2007; David A.L., 2008, Palma-Dias R.S., 2008).

В результате нарушений кровообращения в плаценте развивается гипоксия плода, сопровождающаяся компенсаторным перераспределением кровотока (Wegrzyn P., 2005; Lodygensky G.A., 2008; Turan O.M., 2008) и повреждениями микроциркуляторного русла (Grigore D., 2008; Duffield J.A., 2008; Germani D., 2008; Wilcox A.L., 2009). В результате хронической гипоксии в органах плода развиваются дистрофические изменения, приводящие в дальнейшем к отставанию в росте и развитии (Сидорова И.С., 2003, 2006; Чернуха Е.А., 2005; Абрамченко В.В., 2006; Подтетенев А.Д., 2007; Айламазян Э.К., 1999, 2007; Сидельникова В.М., 2000; Кулаков В.И., 2005; Мазурин А.В., 2009; Neerhof M.G., 2008; Ojeda N.B., 2007; Roberts C.T., 2008; Bartholin L., 2008; Platz E., 2008).

К факторам риска развития плацентарной недостаточности относят влияние природных и социально-экономических условий, стрессовых ситуаций, тяжелых физических нагрузок, употребление алкоголя, наркотиков, курение, возраст, конституциональные особенности будущей матери, экстрагенитальные заболевания, особенности течения настоящей беременности (гестоз, многоводие, Rh-конфликт).

Доказано, что важным механизмом экологически зависимых повреждений является отложение в плацентарной ткани иммунных комплексов. Состав иммунных комплексов может меняться в зависимости от конкретного характера неблагоприятных воздействий (инфицирование, производственные вредные факторы, аутоиммунные процессы). Фиксация иммунных комплексов на мембранных образованиях плаценты снижает ее компенсаторно-приспособительные реакции (Айламазян Э.К., 2003).

1.3. Компенсаторно-приспособительные реакции плаценты.

Морфологические компоненты компенсаторно-приспособительных реакций плаценты обычно описывают в виде гиперплазии резорбционных ворсин, синцитиотрофобласта и капилляров хориона, развивающейся в условиях гипоксии при разнообразных патологических воздействиях (<http://scala.ucoz.com/>).

Исходя из основных законов биологии развитие фетоплацентарного комплекса, как и любой живой системы, нельзя рассматривать вне приспособительных реакций, позволяющих сохранять целостность организма при изменении условий внешней среды в норме и патологии. Следовательно, формирование компенсаторно-приспособительных механизмов является физиологическим процессом.

В связи с тем что основные процессы, поддерживающие гомеостаз системы мать—плацента—плод, происходят в структурах, разделяющих

кровь матери и плода, морфологические проявления компенсаторно-приспособительных реакций имеют значение в области плацентарного барьера. Плацентарный барьер состоит из тканей плодного происхождения (трофобласт, базальная мембрана трофобласта, соединительнотканная строма ворсин, базальная мембрана эндотелия капилляров и эндотелиальные клетки).

Ворсины малого калибра и терминальные являются областью обмена между кровью матери и плода. Крупные ворсины служат скелетом, несущим опорную функцию и функцию регуляции поступления фетальной крови в капилляры мелких ворсин.

В целом компенсаторно-приспособительные реакции плаценты можно представить как сложный динамический процесс адаптации элементов плацентарного барьера, включающих изменения на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях, направленный на поддержание гомеостаза фетоплацентарной системы в соответствии с потребностями плода.

Развитие компенсаторно-приспособительных реакций в физиологических условиях происходит постепенно, по мере созревания плаценты. При воздействии патологических факторов наибольшей подвижностью обладают гемодинамические приспособительные реакции, морфологическим эквивалентом которых служит изменение площади сечения сосудов. Гемодинамические приспособительные механизмы реагируют в первую очередь на колебания изменившихся условий внешней среды и прежде всего на содержание кислорода в материнской крови, а также на изменения гомеостаза в организме матери и плода.

При хронической гипоксии возникают реакции, для осуществления которых требуется длительное время; при этом нарастает количество ворсин небольшого диаметра, уменьшается толщина эпителия хориона. В эксперименте при длительной гипоксии плода выявляется увеличение количества функционирующих ворсин и размеров синцитиокапиллярных

мембран. При анемии у беременных обнаруживается уменьшение толщины синцития и увеличение числа ворсин с большим количеством капилляров (<http://scala.ucoz.com/>). При гипоксии плода компенсаторной реакцией является увеличение количества митохондрий и рибосом в синцитиотрофобласте. Повышается активность щелочной фосфатазы и ферментов, участвующих в анаэробных процессах.

Морфологический субстрат компенсаторно-приспособительных реакций в норме и патологии сходен. Наибольшей интенсивности компенсаторные реакции достигают при физиологической беременности. При хронической недостаточности плаценты уровень их в плаценте в целом понижен, хотя в периферических отделах некоторые показатели оказываются даже более высокими, чем в норме.

Одной из главных причин расстройства компенсаторных механизмов является нарушение созревания плаценты. Незрелость структурных элементов затрудняет адекватную компенсаторную реакцию плацентарного барьера и служит основанием для срыва адаптационных механизмов фетоплацентарной системы.

Рассматривая морфологические признаки компенсаторных механизмов при различных формах патологии, следует различать процессы, направленные на биологическую сохраненность тканей плаценты, и реакции, поддерживающие нормальную функцию всего фетоплацентарного комплекса. Первые реакции не всегда способствуют адаптации целостной системы мать—плацента— плод, так как могут сопровождаться нарушением маточно-плацентарного кровообращения, изменениями проницаемости мембран и т. д. Например, отложение фибриноида при физиологической беременности служит средством иммунной защиты и относится к приспособительным механизмам.

В то же время избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве в условиях патологии нарушает циркуляцию материнской крови, и этот процесс нельзя рассматривать в качестве компенсаторной

реакции фетоплацентарной системы. При физиологической беременности нарастание количества мелких ворсин в плотной части котиледона способствует увеличению площади обмена. В патологических условиях появление большого количества резорбционных ворсин, тесно прилегающих друг к другу, в центральной части котиледона затрудняет поступление материнской крови в периферическую часть котиледона и, таким образом, не может служить компенсаторным процессом в пределах фетоплацентарной системы.

Следовательно, изучение приспособительных реакций плаценты, как и других органов, указывает на то, что защитно-приспособительные процессы могут быть правильно оценены только в динамике с учетом характера, степени тяжести и длительности течения основного патологического процесса (<http://scala.ucoz.com/>).

Заключение. Таким образом, в современном акушерстве проблема ранних самопроизвольных выкидышей продолжает оставаться актуальной. Невынашивание беременности является одной из главных составляющих репродуктивных потерь. От 15 до 25% зарегистрированных беременностей самопроизвольно прерываются, при этом 5-20% приходится на долю привычного невынашивания беременности, а 80% беременностей прерываются до 12 недель. Морфологические данные показывают, что строение плаценты у женщин различных возрастных групп при раннем невынашивании изучено недостаточно. В литературе не достигнуто единое мнение о приоритете причин и условий реализации самопроизвольных выкидышей с точки зрения их этиологической значимости.

Среди множества причин невынашивания беременности, имеет место и преобладает инфекционно-воспалительный генез. Значительное место принадлежит инфекциям, передающимся половым путем, в т.ч. вирусу папилломы человека, цитомегаловирусу, герпетической инфекции, мико- и уреаплазмозу, хламидиозу, а также имеют значение вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика материала.

В Республиканском патологоанатомическом центре исследовано 200 случаев невынашивания беременности сроком гестации до 10 недель за период 2011-2012 гг. Материал в виде соскобов эндометрия поступал из 9 Акушерского комплекса г. Ташкента и 1-й клиники ТМА.

Все случаи были распределены по следующим группам (Таблица 2.1):

1) 4 группы по возрасту женщин:

1 группа – до 20 лет,

2 группа – 20-29 лет,

3 группа – 30-39 лет,

4 группа – 40-49 лет.

2) По паритету выделены 2 группы:

1 группа – I-III беременность,

2 группа – IV и более беременностей.

По возрасту было выделено 4 группы. В 1-й группе (до 20 лет) наблюдалось 12 случаев, во 2-й группе (20-29 лет) – 142 случая, в 3-й группе (30-39 лет) – 39 случаев, в 4-й группе (40-49 лет) – 7 случаев.

Таблица 2.1

Распределение случаев по группам

Распределение женщин	По возрасту				По паритету	
	1	2	3	4	1	2
Группы	До 20 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	I-III беременность	IV и > беременность
Значения	12	142	39	7	151	49
Число случаев	200					
Всего	200					

По паритету были выделены 2 группы. В 1-й группе (от 1 до 3 беременностей) имеется 151 случай, во 2-й группе (4 беременность и более) – 49 случаев.

Наибольшее число случаев наблюдалось во 2-й группе по возрасту и в 1-й группе по паритету (Диаграмма 2.1, 2.2).

Диаграмма 2.1.

Число случаев в группах, разделенных по возрасту.

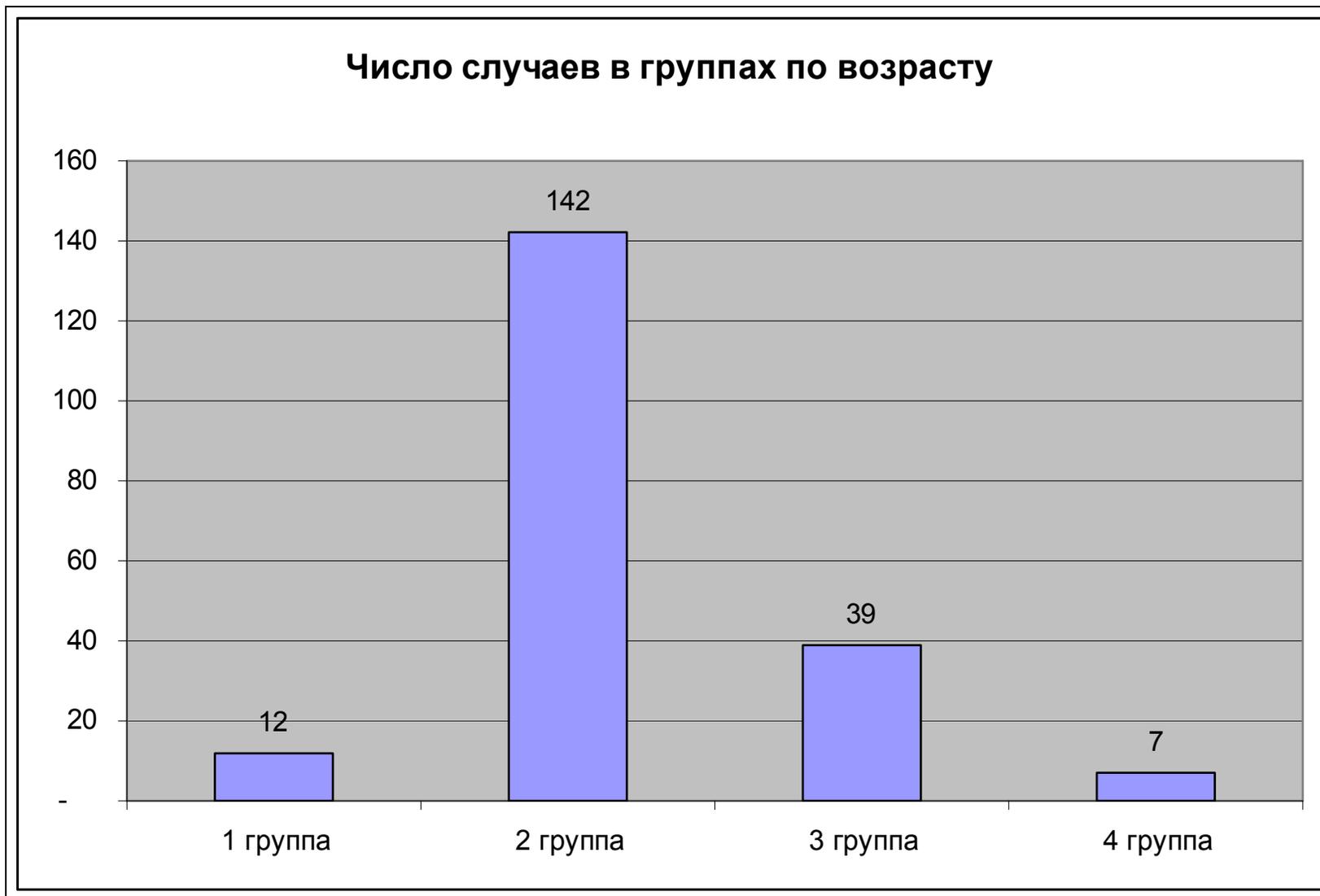
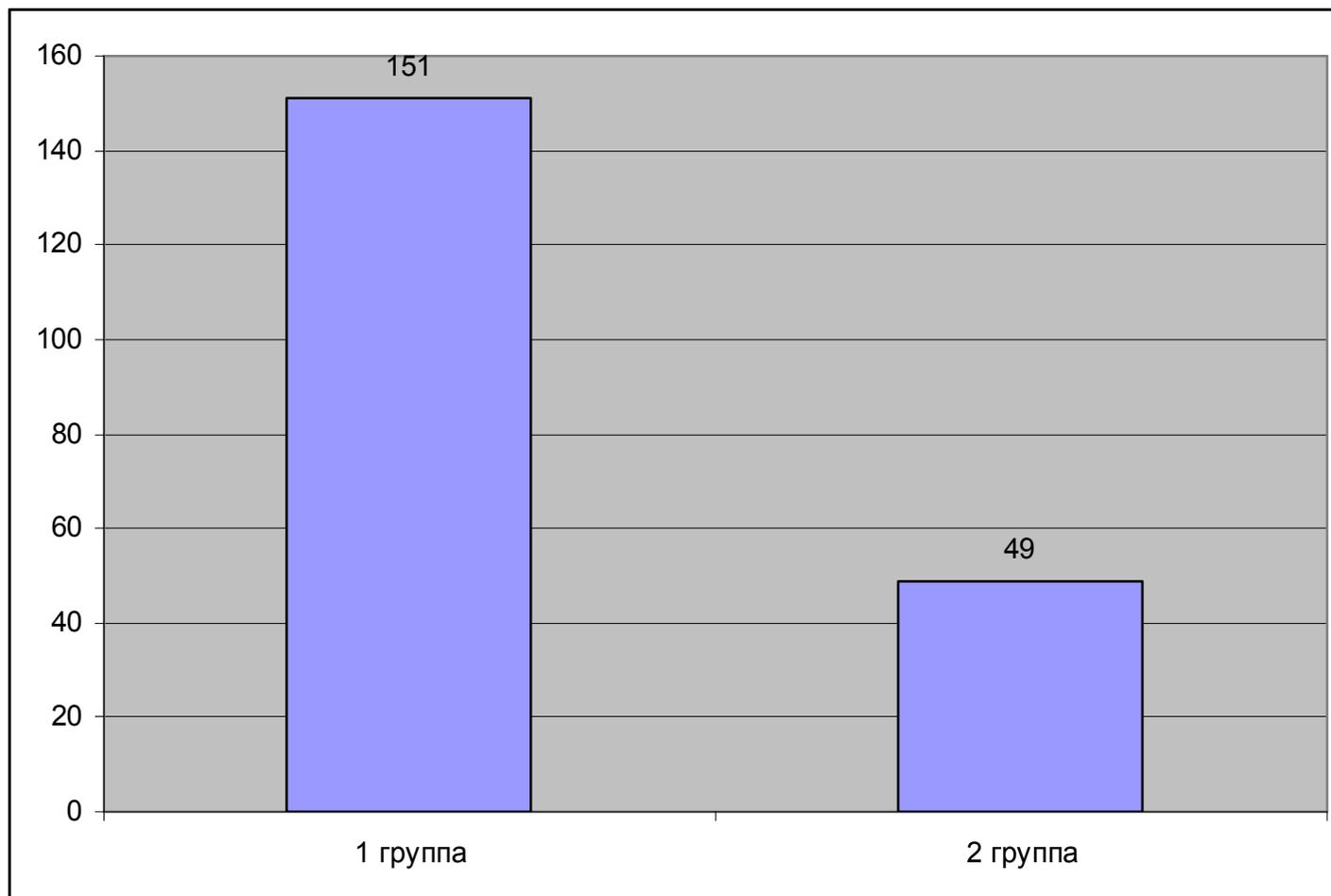


Диаграмма 2.2.

Число случаев в группах, разделенных по паритету.



2.2. Методы исследования.

Гистологический метод. Полученный соскоб фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин, из готовых блоков на санном микротоме МС-2 получали срезы толщиной 5-6мк и окрашивали гематоксилином и эозином. Исследования проводилось на микроскопе «Микромед 2» под увеличением x4, x10 и x40.

Препараты фотографировались с помощью цифровой фотокамеры DCM130E 1.3M pixels и сохранялись с помощью программы Score Photo на жестком диске компьютера.

Морфометрический метод. Для морфометрических исследований структуры плаценты применялась сетка, накладываемая на электронные фотографии на компьютере с использованием программы Adobe Photoshop CS3 Extended.

Статистический метод. Статистическая обработка данных производилась с помощью критерия Стьюдента на программе MS Excel 2010.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ патогистологических исследований.

При анализе результатов патогистологического исследования плаценты при раннем самопроизвольном аборте до 10 недель получены следующие результаты.

При проведении гистологического исследования препаратов результаты были распределены в 4 группы:

- 1) воспалительный процесс,
- 2) дегенеративные изменения,
- 3) неразвивающаяся беременность (без признаков воспаления),
- 4) пузырьный занос.

В группу воспалительного процесса вошли децидуит, плацентит, виллузит. Группу неразвивающейся беременности составили случаи без признаков воспаления и видимых определенных причин невынашивания. В группе дегенеративных изменений наблюдались отек децидуальной ткани, вакуольная дистрофия децидуа, некрозы децидуальной ткани, кровоизлияния, ишемические процессы, незрелые ворсины хориона с отеком и дистрофией, пролиферация цитотрофобласта и синтицитотрофобласта. Группа пузырьного заноса включила в себя пузырьный занос.

При анализе исследований в группах, разделенных по возрасту, получены следующие результаты. В 1-й группе (до 20 лет) изучено 12 случаев. В 10 случаях (83,3%) наблюдался воспалительный процесс, в том числе децидуит в 9 случаях (90%), плацентит – в 1 (10%) случае. Дегенеративные изменения обнаружены в 2 случаях (16,6%).

Во 2-й группе (20-29 лет) исследовано 142 случая. Воспалительный процесс имел место в 77 случаях (54,2%), из них децидуит в 68 случаях

(88%), плацентит – в 7 (9,09%), виллузит – в 2 случаях (2,59%). В данной группе дегенеративные изменения описаны в 53 невынашиваниях (37,3%). Также наблюдались неразвивающаяся беременность в 10 случаях (7,04%) и пузырный занос в 2 (1,4%).

В 3-й группе (30-39 лет) описаны 39 случаев, среди которых воспалительный процесс обнаружен в 27 случаях (69,2%), в том числе децидуит в 21 случаях (77,7%), плацентит – в 6 (22,2%). Дегенеративный процесс выявлен в 9 исследованиях плаценты (23,1%), пузырный занос – в 2 (5,1%), неразвивающаяся беременность в 1 случае (2,56%).

В 4-й группе (40-49 лет) наблюдались 7 случаев. В 5 случаях (71,4%) имел место воспалительный процесс, из них децидуит в 4 случаях (80%), плацентит – в 1 (20%). Дегенеративные изменения найдены в 2 случаях (28,6%) (Таблица 3.2, Диаграммы 3.3-3.10).

Таблица 3.2.

Результаты патогистологического исследования.

Патология	Группы					
	По возрасту				По паритету	
	1	2	3	4	1	2
Воспаление	83,3%	54,2%	69,2%	71,4%	62,9%	69,4%
Дегенеративные изменения	16,6%	37,3%	23,1%	28,6%	29,8%	22,4%
Неразвивающаяся беременность	-	7,04%	2,56%	-	6,6%	2,04%
Пузырный занос	-	1,4%	5,1%	-	0,6%	6,1%

Диаграмма 3.3.

Патологические процессы в 1-й группе по возрасту (до 20 лет).

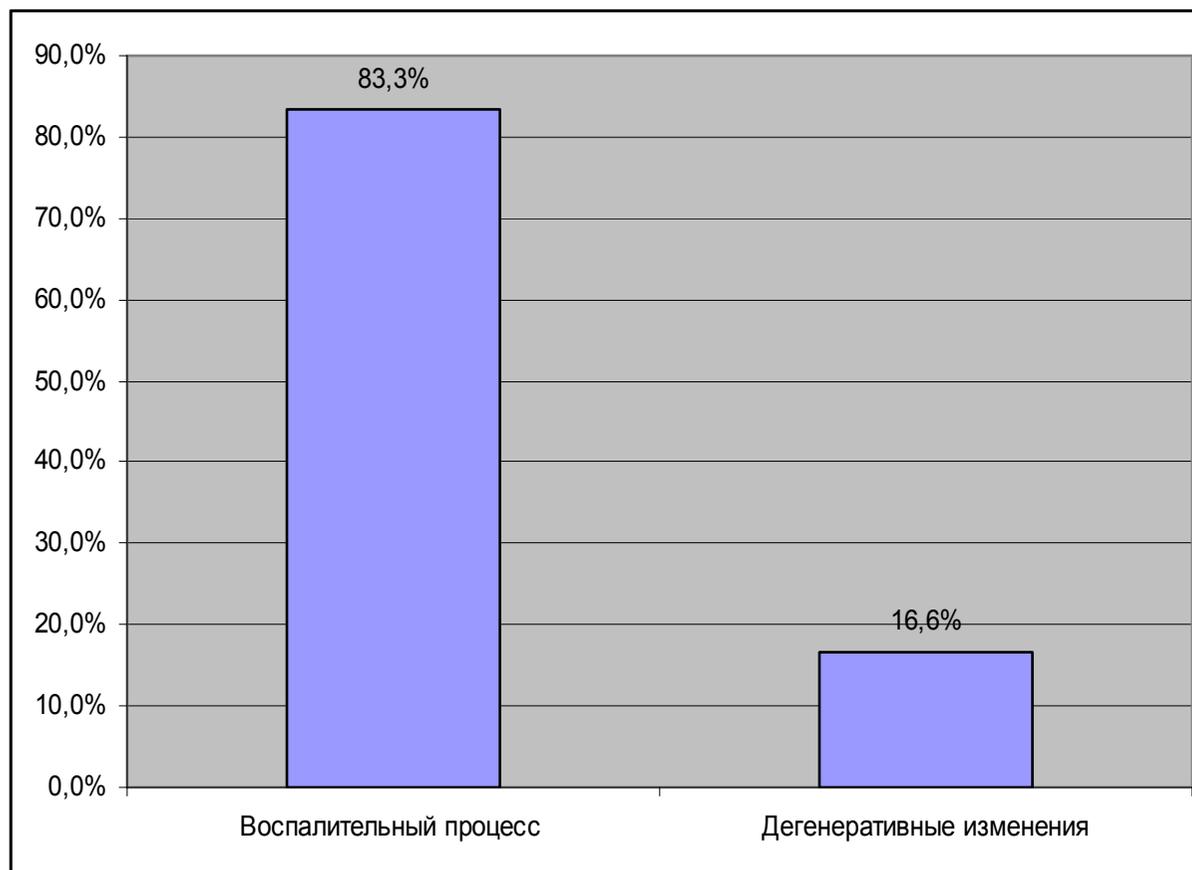


Диаграмма 3.4.

Варианты воспалительного процесса в 1-й возрастной группе (до 20 лет).

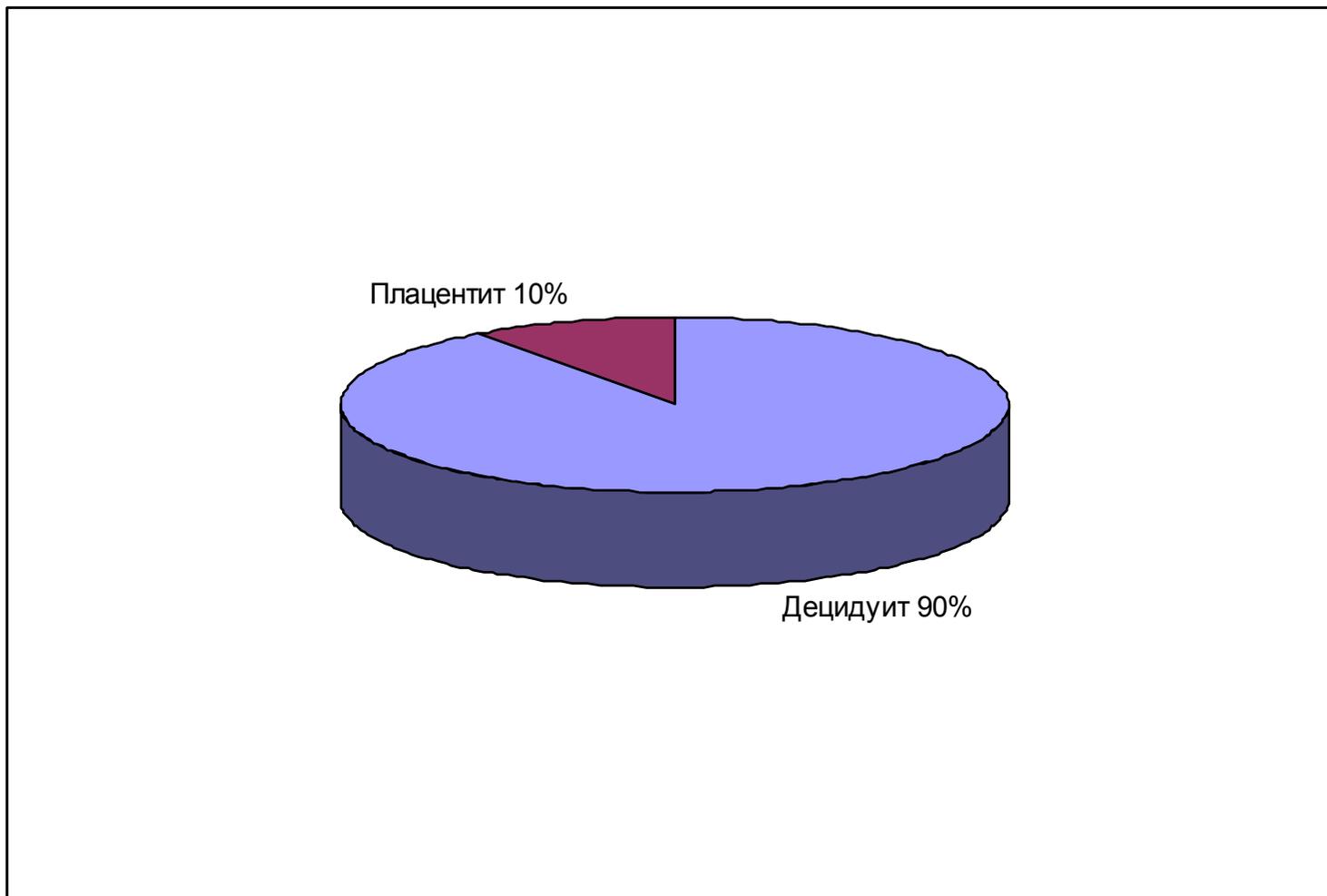


Диаграмма 3.5.

Патологические процессы во 2-й группе по возрасту (20-29 лет).

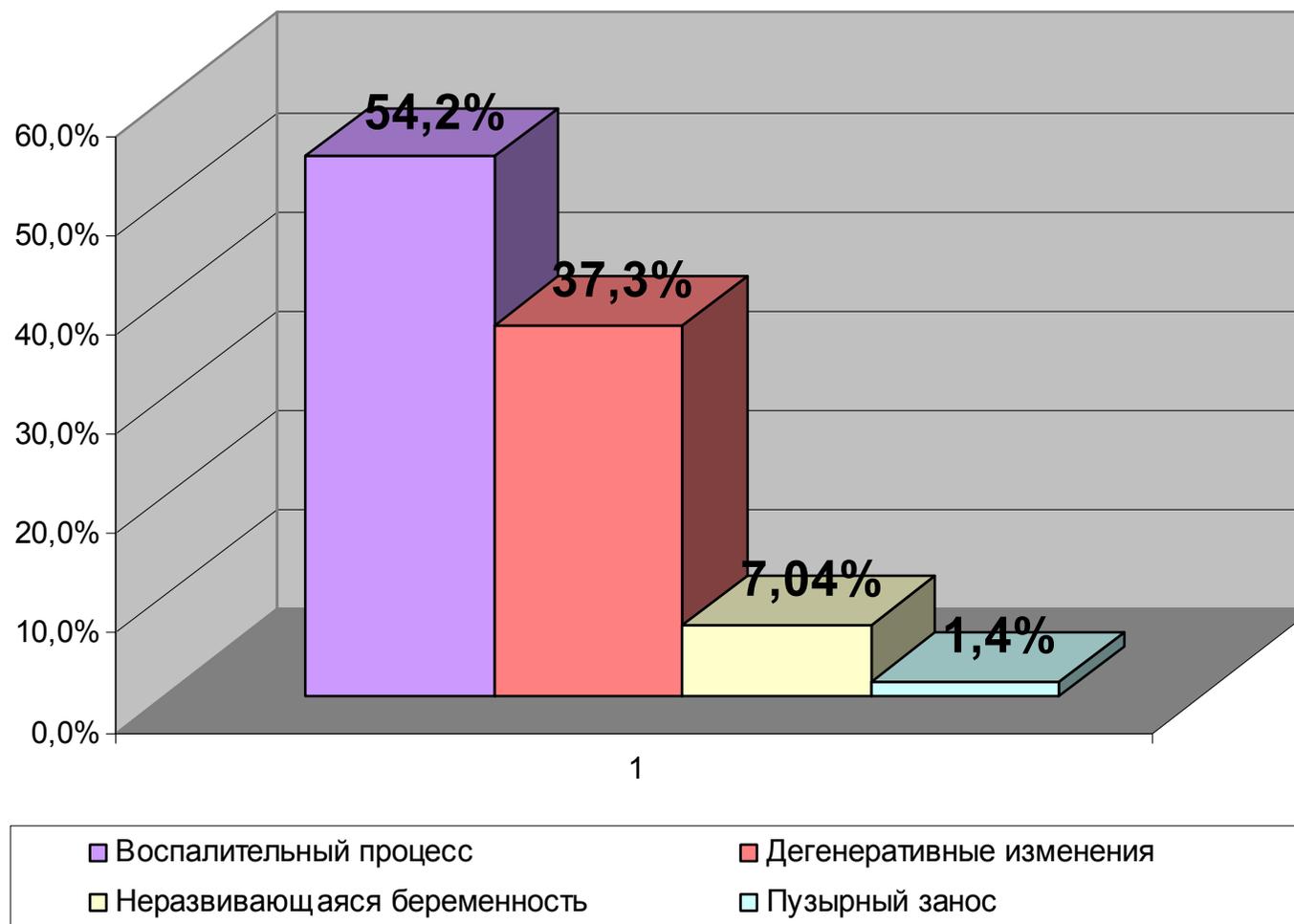
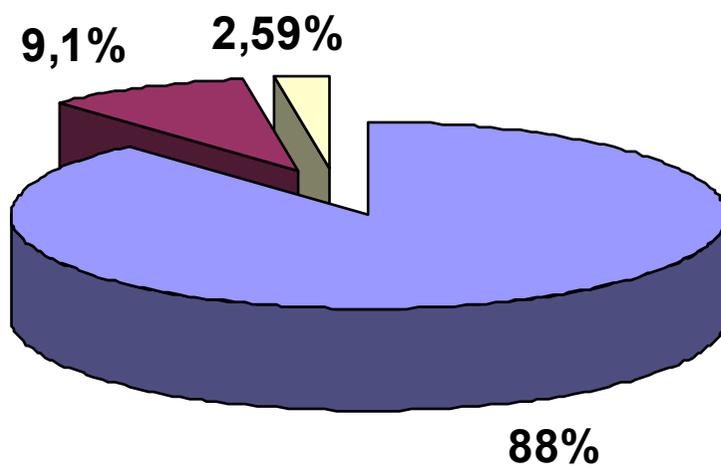


Диаграмма 3.6.

Варианты воспалительного процесса во 2-й возрастной группе (20-29 лет)



■ Децидуит ■ Плацентит ■ Виллузит

Диаграмма 3.7.

Патологические процессы в 3-й группе по возрасту (30-39 лет).

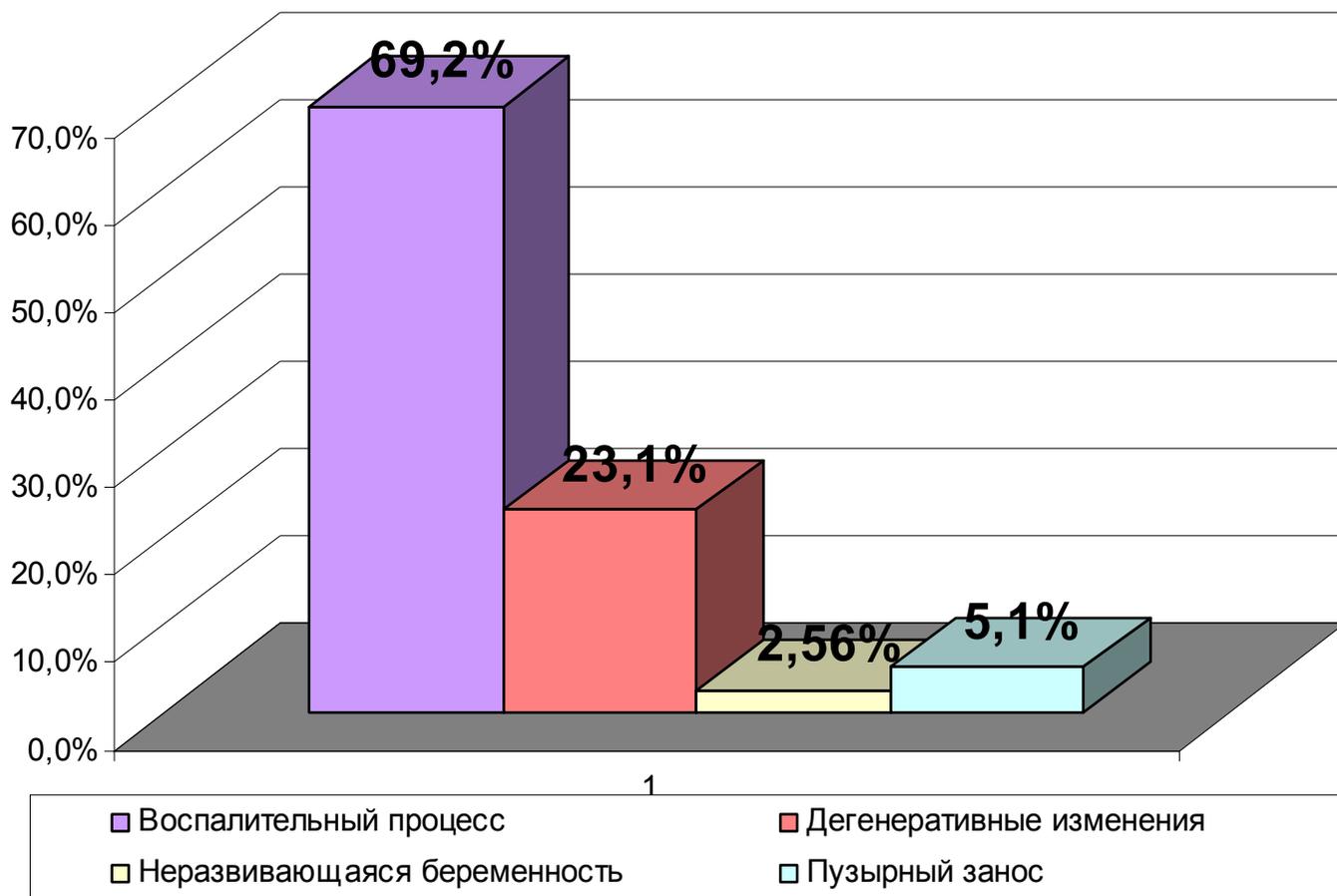


Диаграмма 3.8.

Варианты воспалительного процесса в 3-й возрастной группе (30-39 лет).

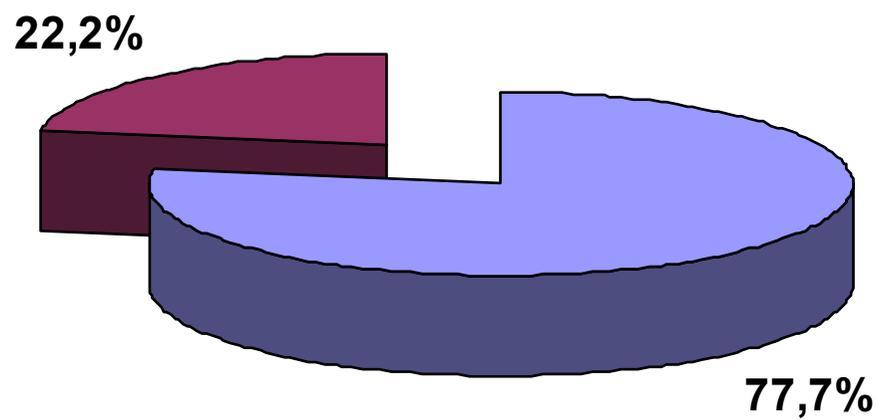


Диаграмма 3.9.

Патологические процессы в 4-й группе по возрасту (40-49 лет).

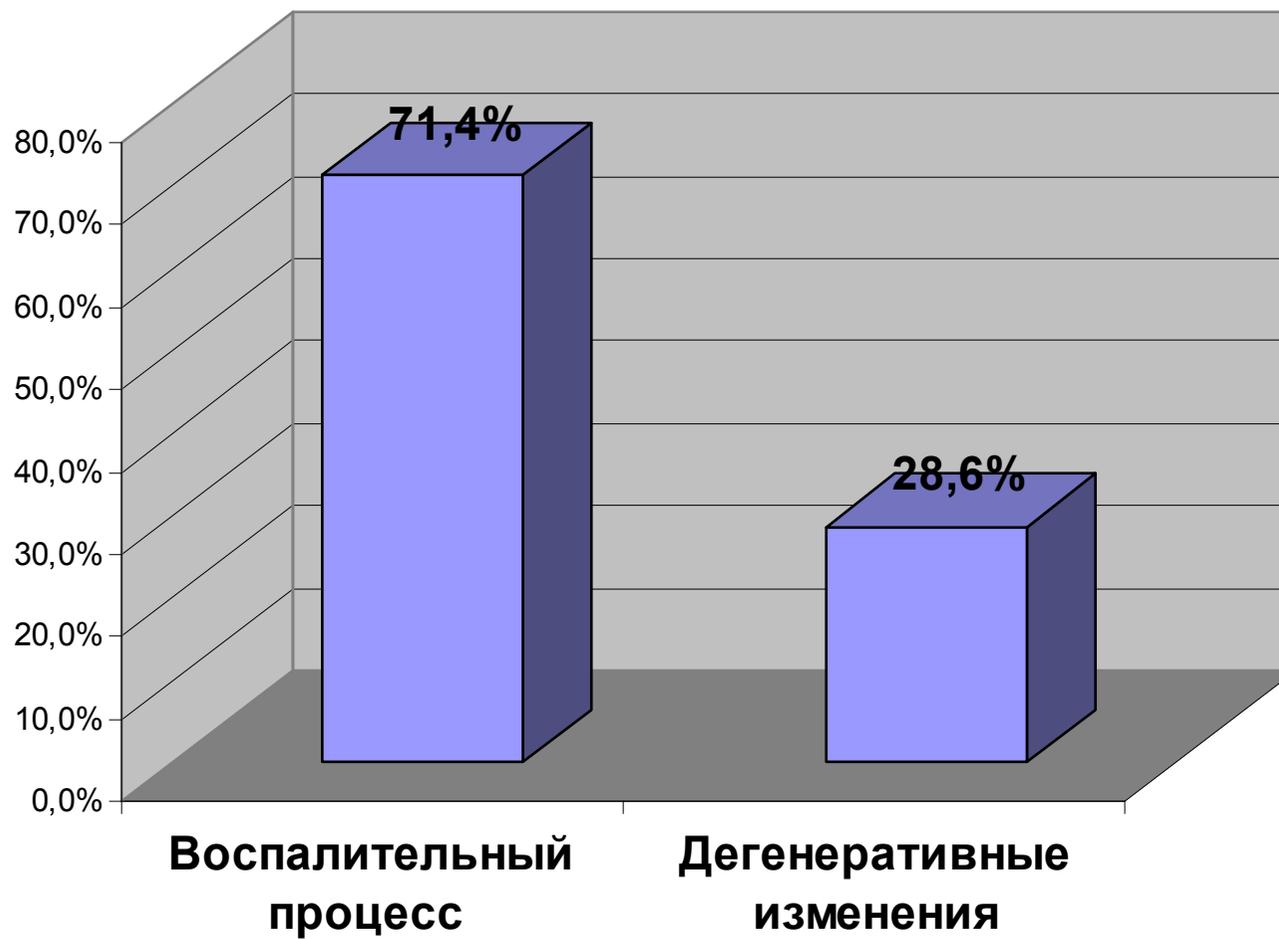
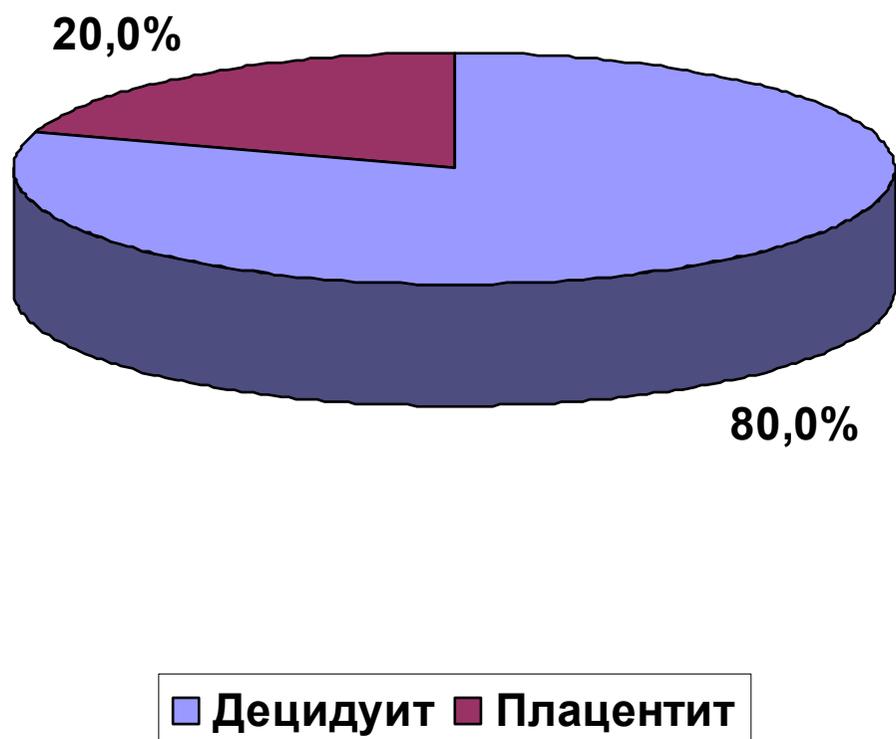


Диаграмма 3.10.

Варианты воспалительного процесса в 4-й возрастной группе (40-49 лет).



В группах, разделенных по паритету, большее число женщин изучено в 1-й группе (I-III беременность) – 151 случай (75,5%), тогда как во 2-й группе (IV и более беременностей) – 49 (24,5%). В 1-й группе обнаружены воспалительный процесс в 62,9% случаев, дегенеративные изменения – в 29,8%, неразвивающаяся беременность – в 6,6%, пузырный занос – в 0,6%. Во 2-й группе получены следующие данные: воспалительный процесс в 69,4% случаев, дегенеративные изменения – в 22,4%, неразвивающаяся беременность – в 2,04%, пузырный занос – в 6,1% (Диаграммы 3.11-3.12).

Диаграмма 3.11.

Патологические процессы в 1-й группе по паритету.

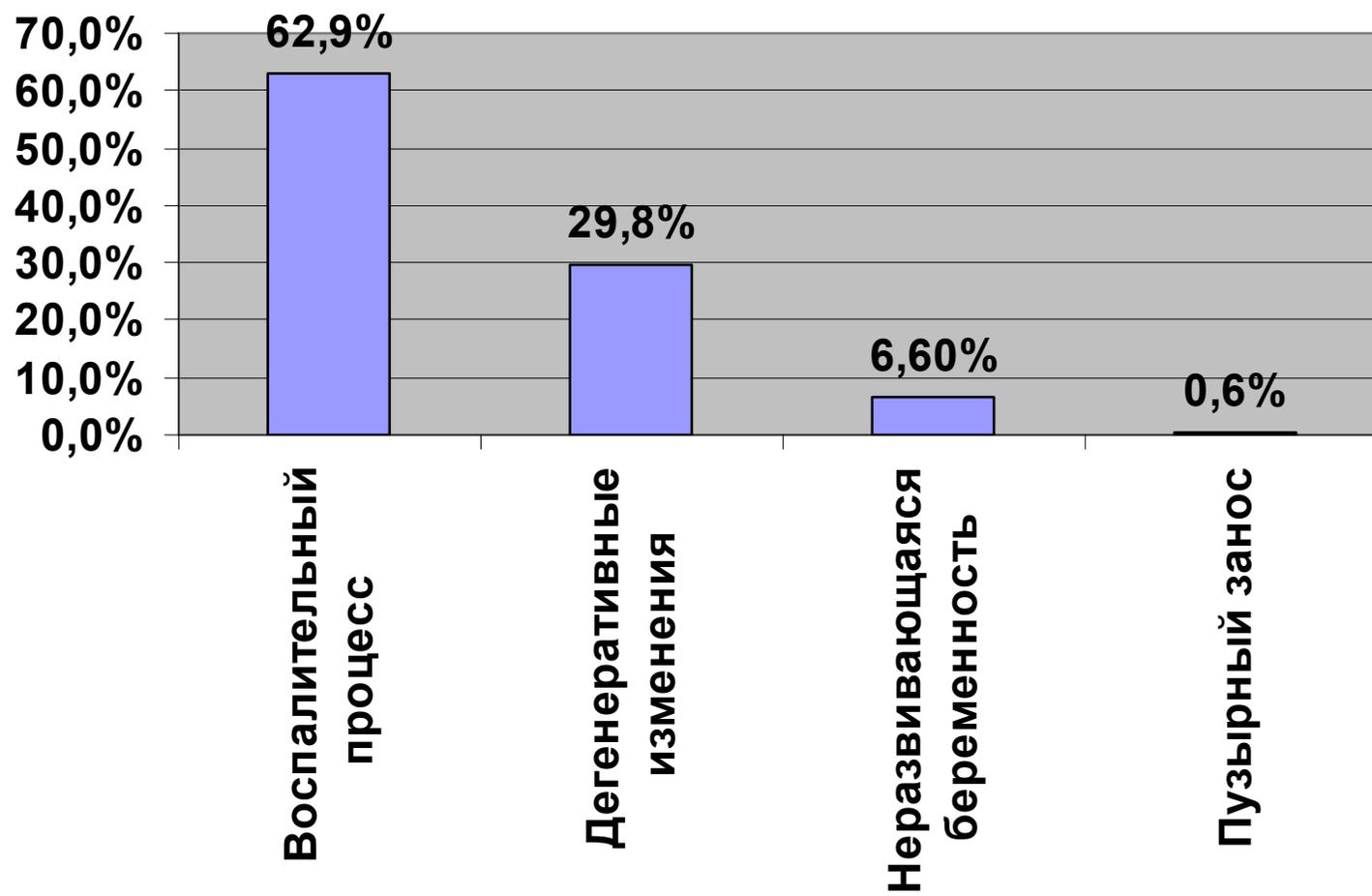
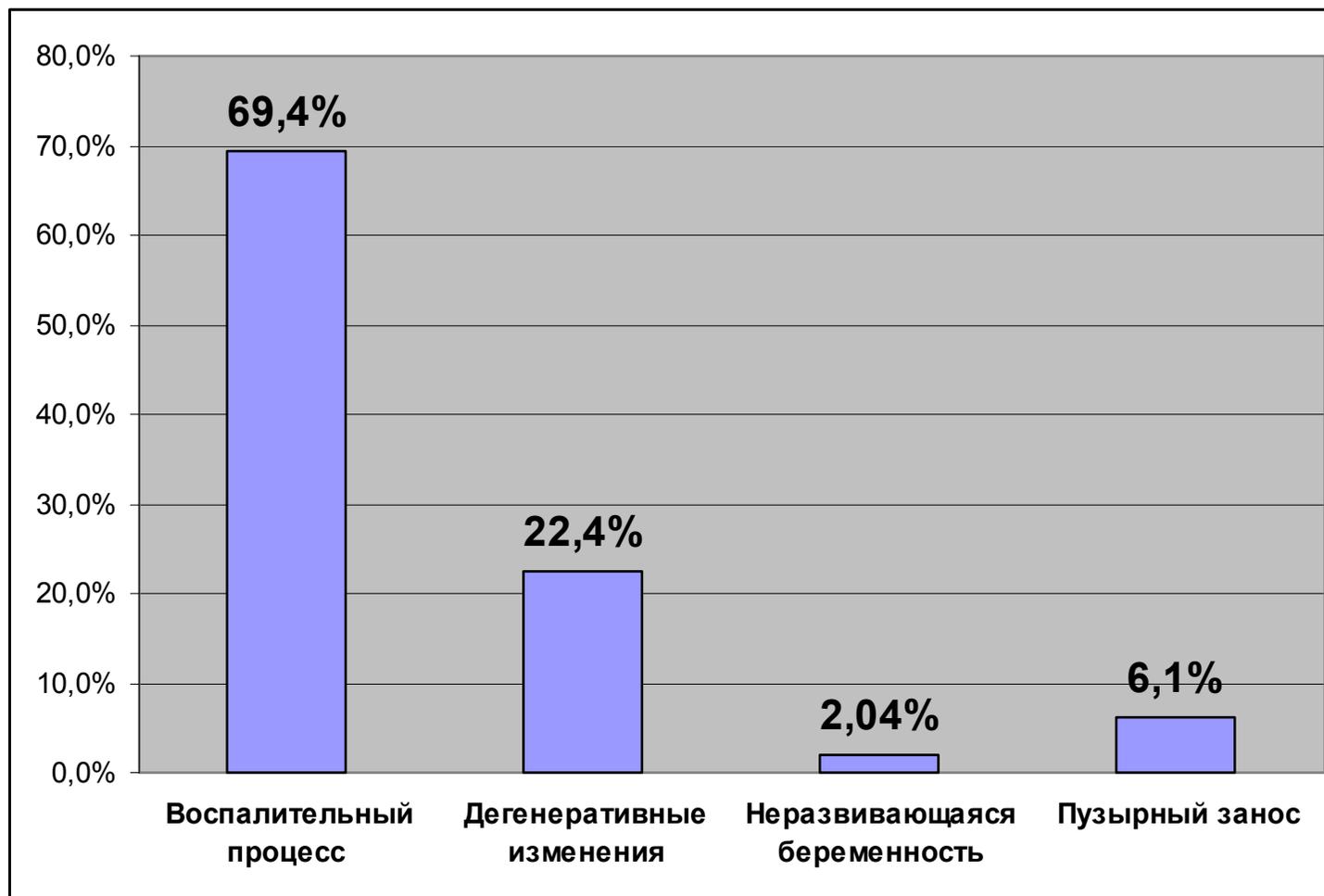


Диаграмма 3.12

Патологические процессы во 2-й группе по паритету.



Пример 1. Больная Т., 1981 года рождения. Клинический диагноз: Беременность V, 5-6 недель. Самопроизвольный выкидыш. Патогистологическое заключение: плацентит. При патогистологическом исследовании наблюдается лимфоидная инфильтрация и отек децидуальной ткани, незрелые ворсины хориона, спиральные артерии (Рис. 3.1-3.9).

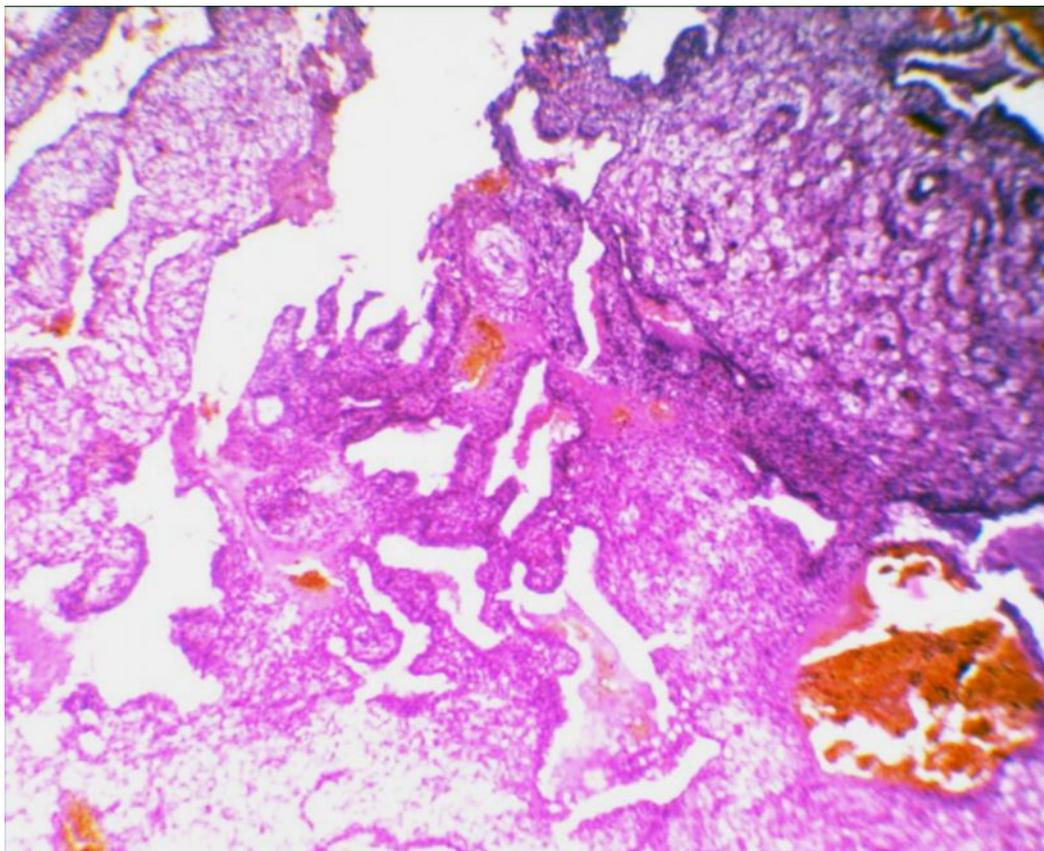


Рис. 3.1. Отек ворсин хориона, вакуольная дистрофия децидуальной ткани, полнокровие сосудов. Увел. х4. Окраска гематоксилином и эозином.

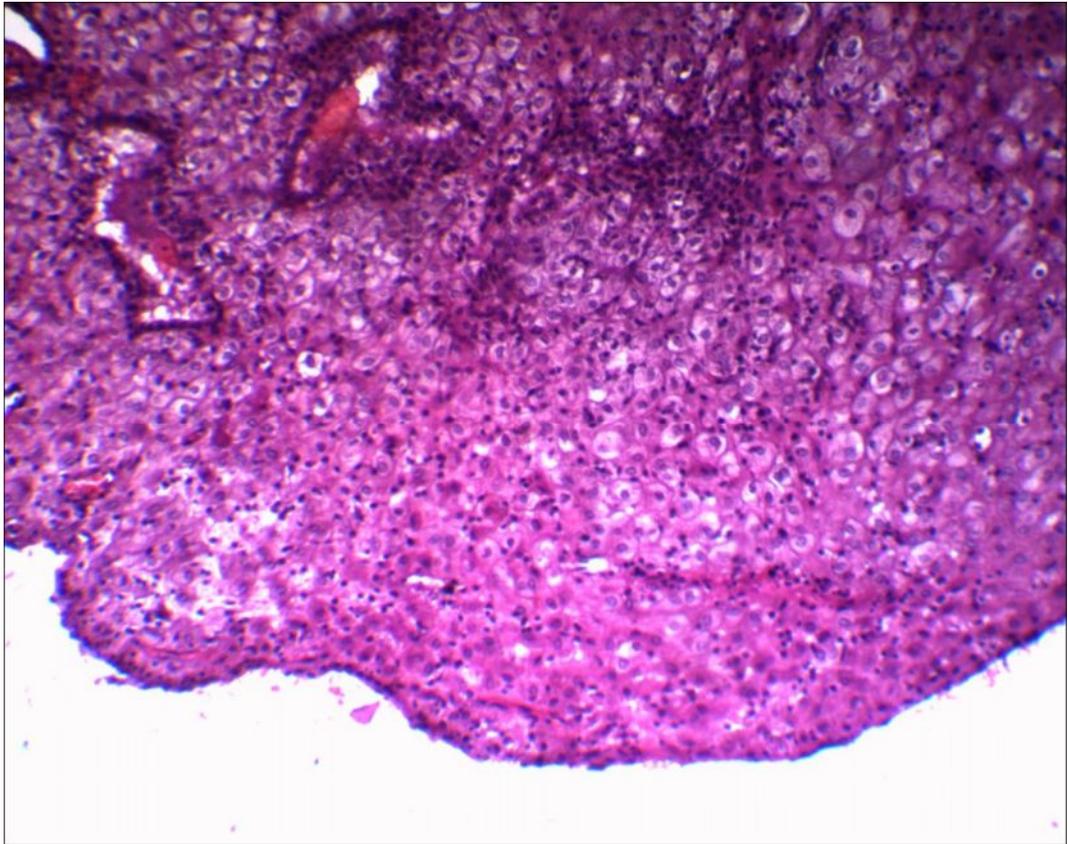


Рис. 3.2. Отек и лейкоцитарная инфильтрация децидуальной ткани.
Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

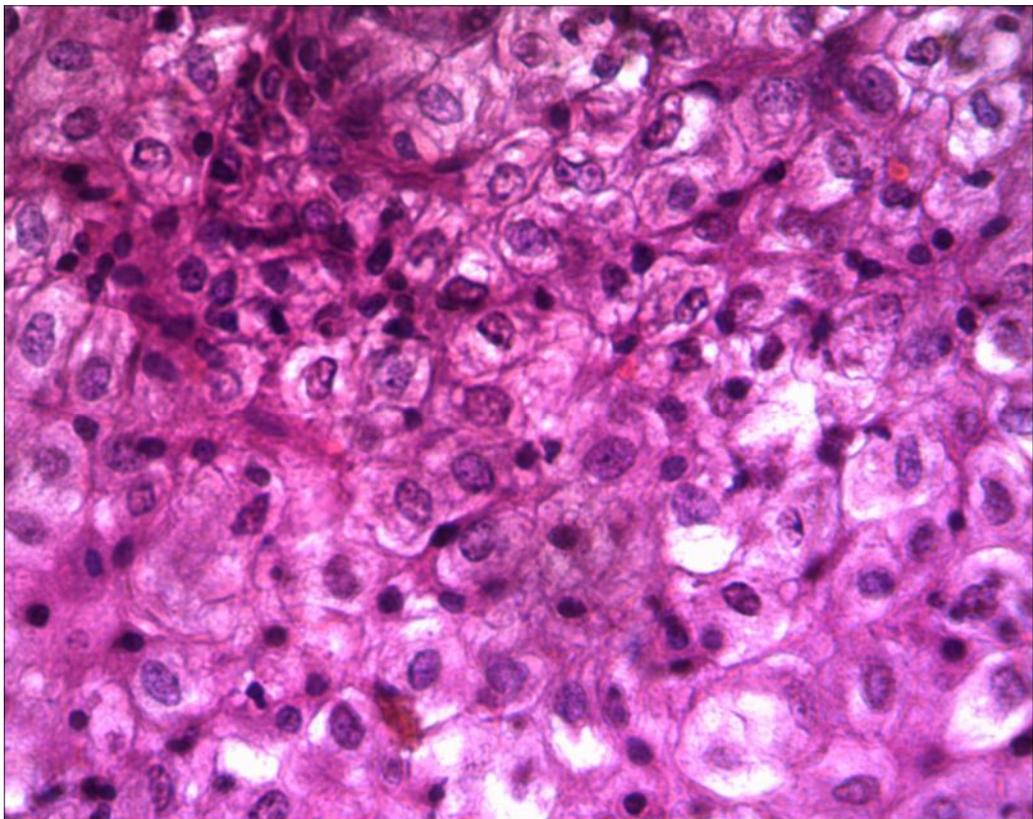


Рис. 3.3. Отек и лейкоцитарная инфильтрация децидуальной ткани.
Увел. x40. Окраска гематоксилином и эозином.

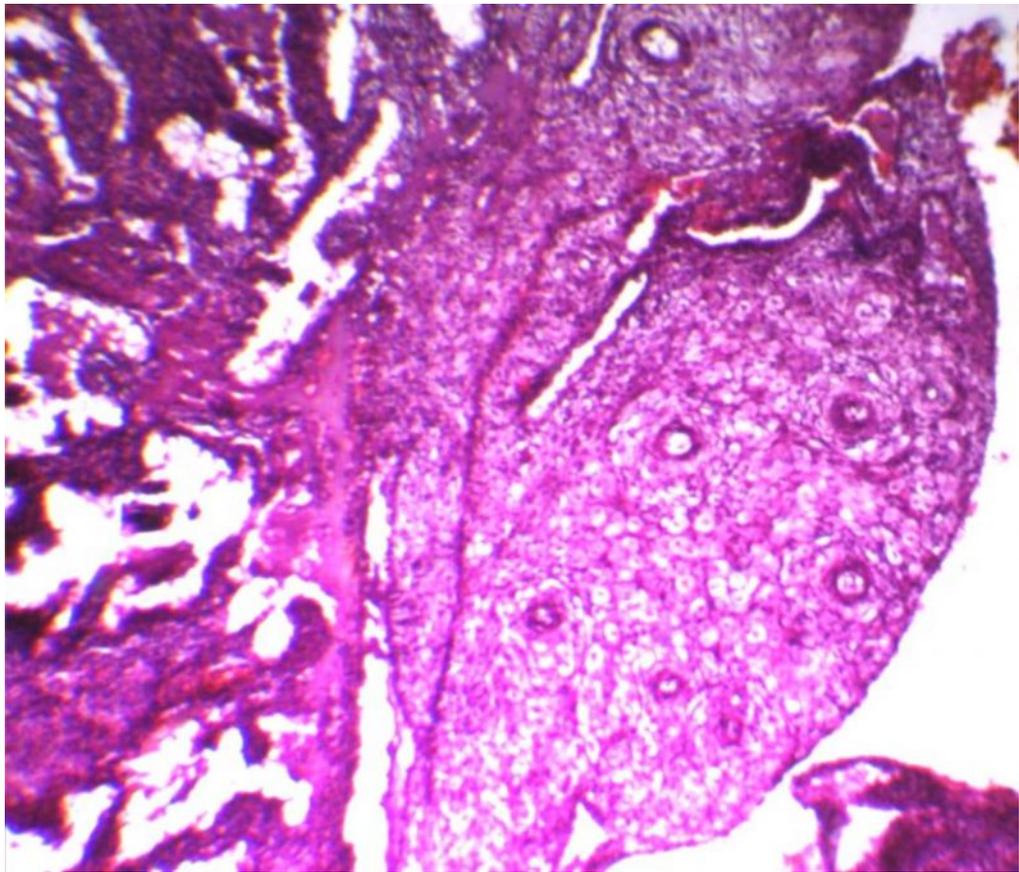


Рис. 3.4. Видны спиральные артерии, децидуальная ткань. Увел. х4. Окраска гематоксилином и эозином.

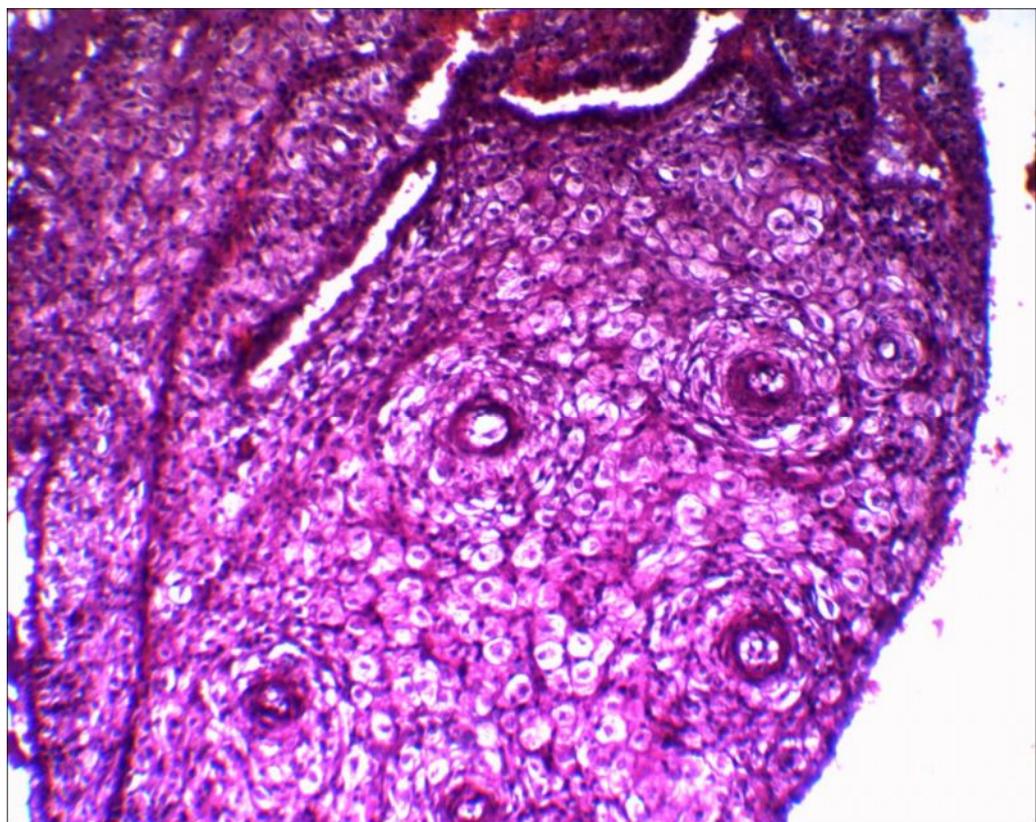


Рис. 3.5. Склерозированные спиральные артерии, отек и вакуолярная дистрофия децидуальной ткани. Увел. х10. Окраска гематоксилином и эозином.

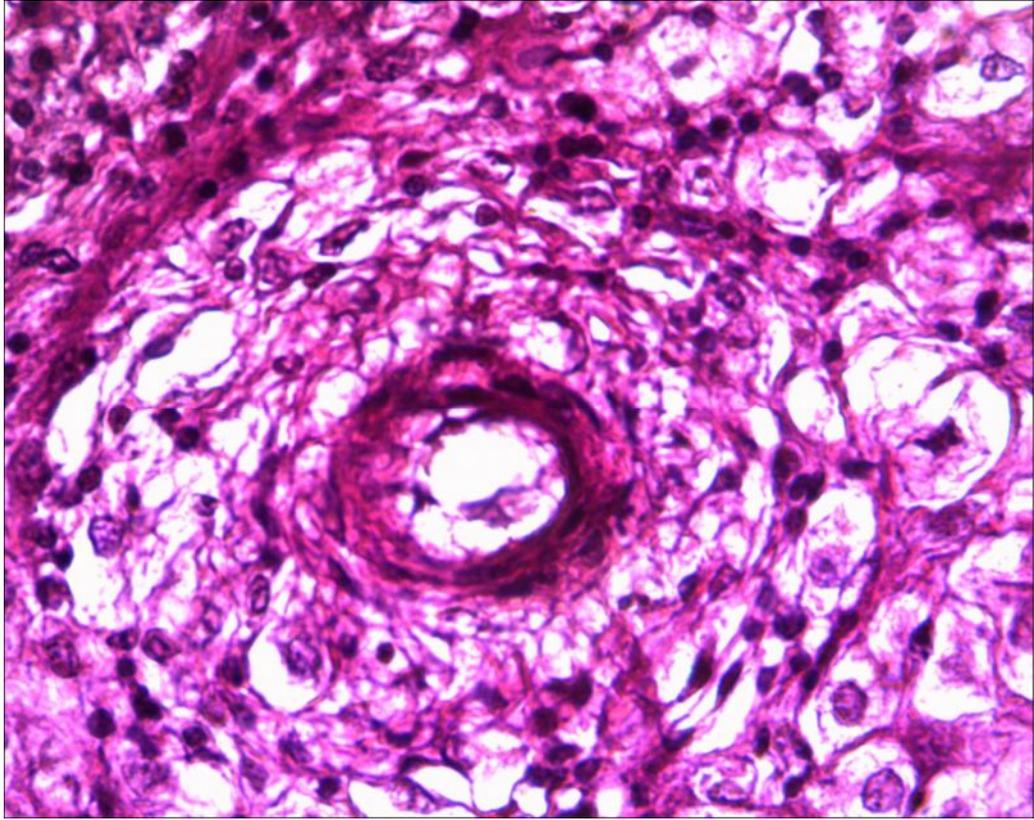


Рис. 3.6. Тот же препарат. Увел. х40. Окраска гематоксилином и эозином

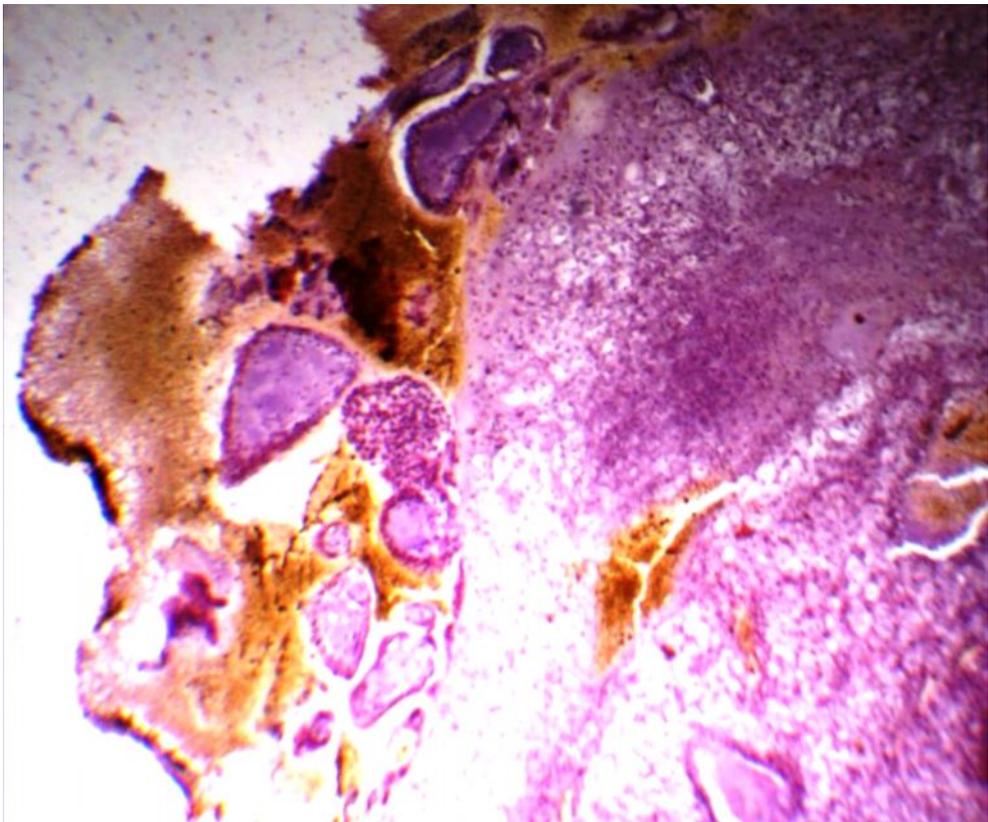


Рис. 3.7. Незрелые отечные ворсинки хориона, участки кровоизлияний.
Увел. х4. Окраска гематоксилином и эозином.

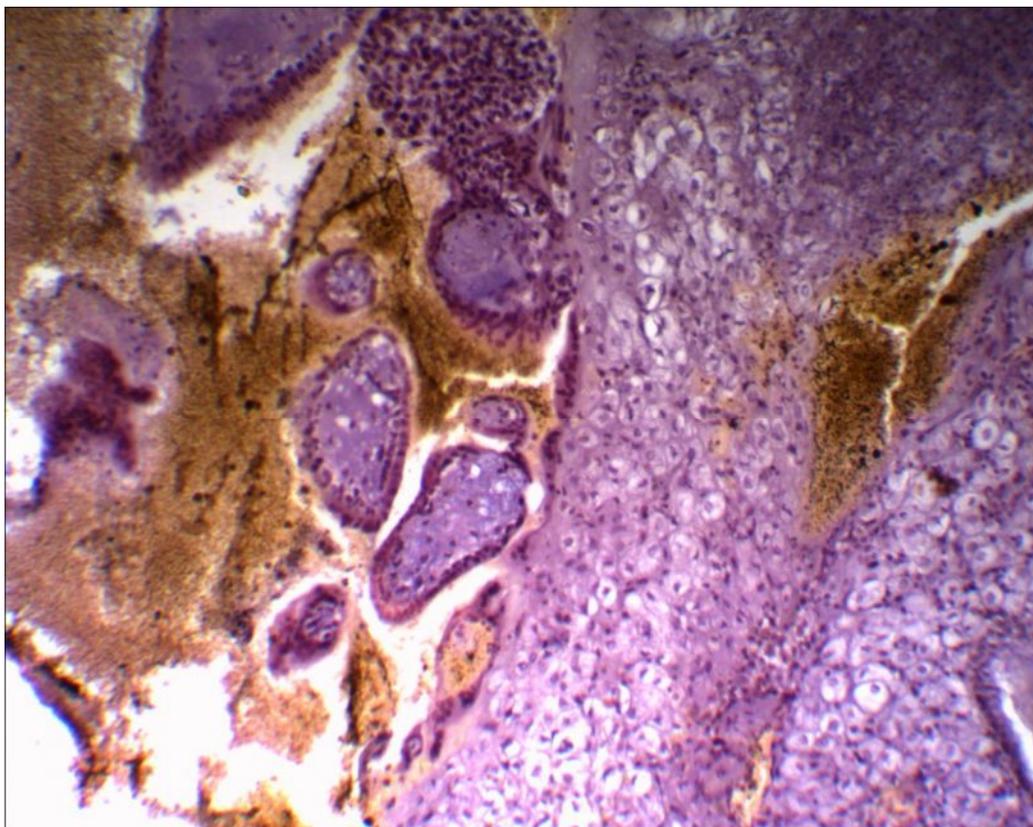


Рис. 3.8. Незрелые отечные ворсины хориона, участки кровоизлияний, вакуольная дистрофия децидуальной ткани. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

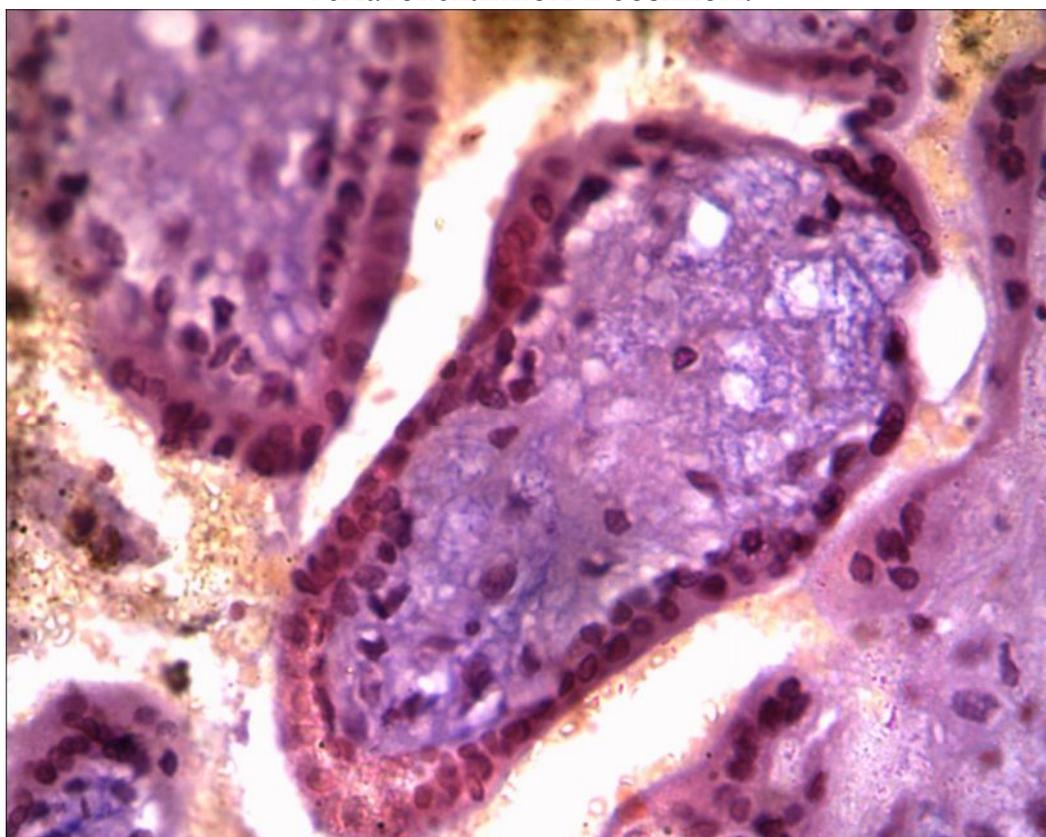


Рис. 3.9. Незрелые ворсины хориона. Видны цито- и синтициотрофобласт. Увел. x40. Окраска гематоксилином и эозином.

Пример 2. Больная Ж., 1991 года рождения. Клинический диагноз: Беременность II, 9-10 недель. Неразвивающаяся беременность. Патогистологическое заключение: ткань незрелой плаценты со склерозом ворсин хориона, отдельные ворсины отечные, отек амниона и децидуальной ткани (Рис. 3.10-3.16).

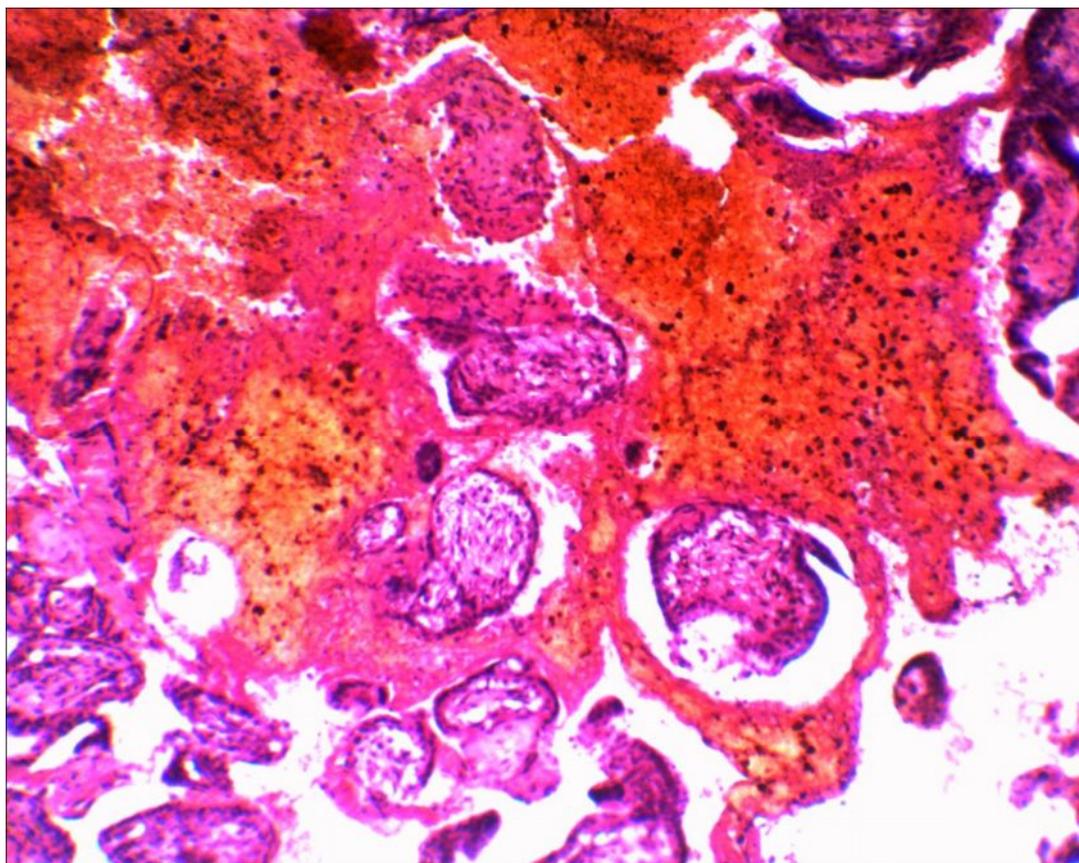


Рис. 3.10. Очаги кровоизлияний и некроза, отечные ворсины хориона. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

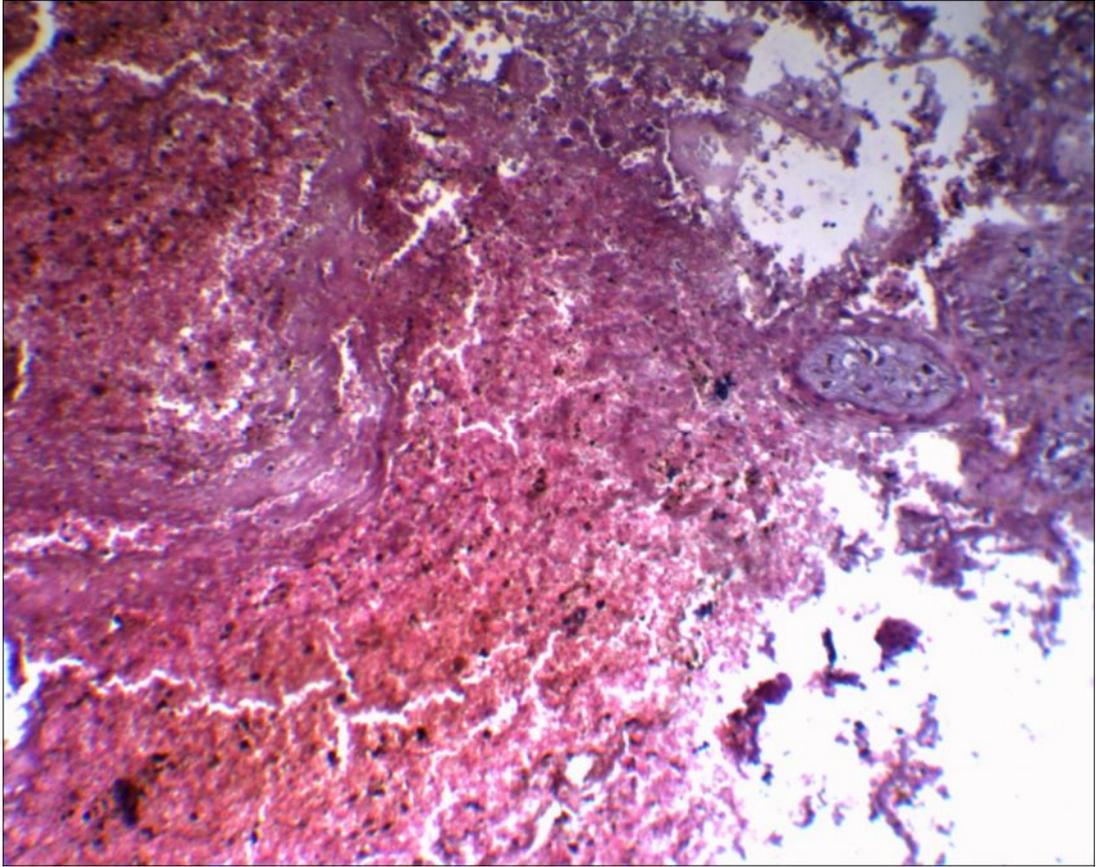


Рис. 3.11. Кровоизлияния, некроз децидуальной ткани. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

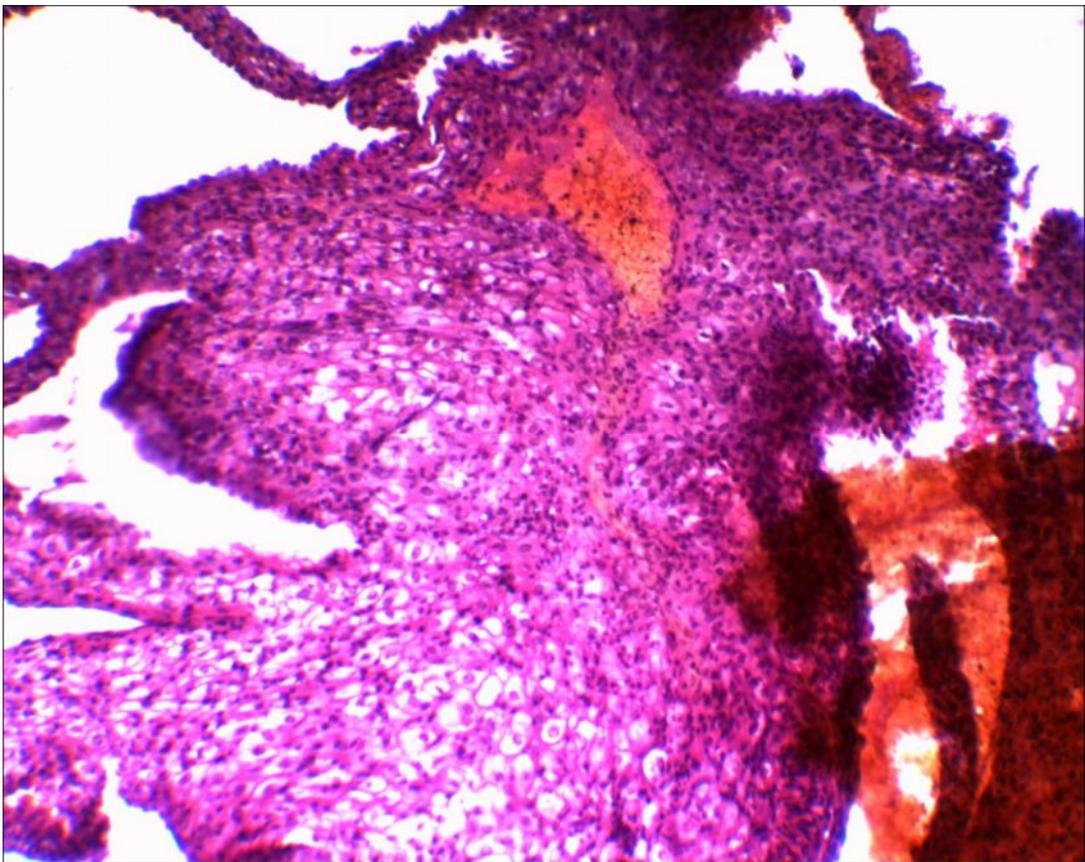


Рис. 3.12. Вакуольная дистрофия децидуальной ткани, очаги кровоизлияний. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

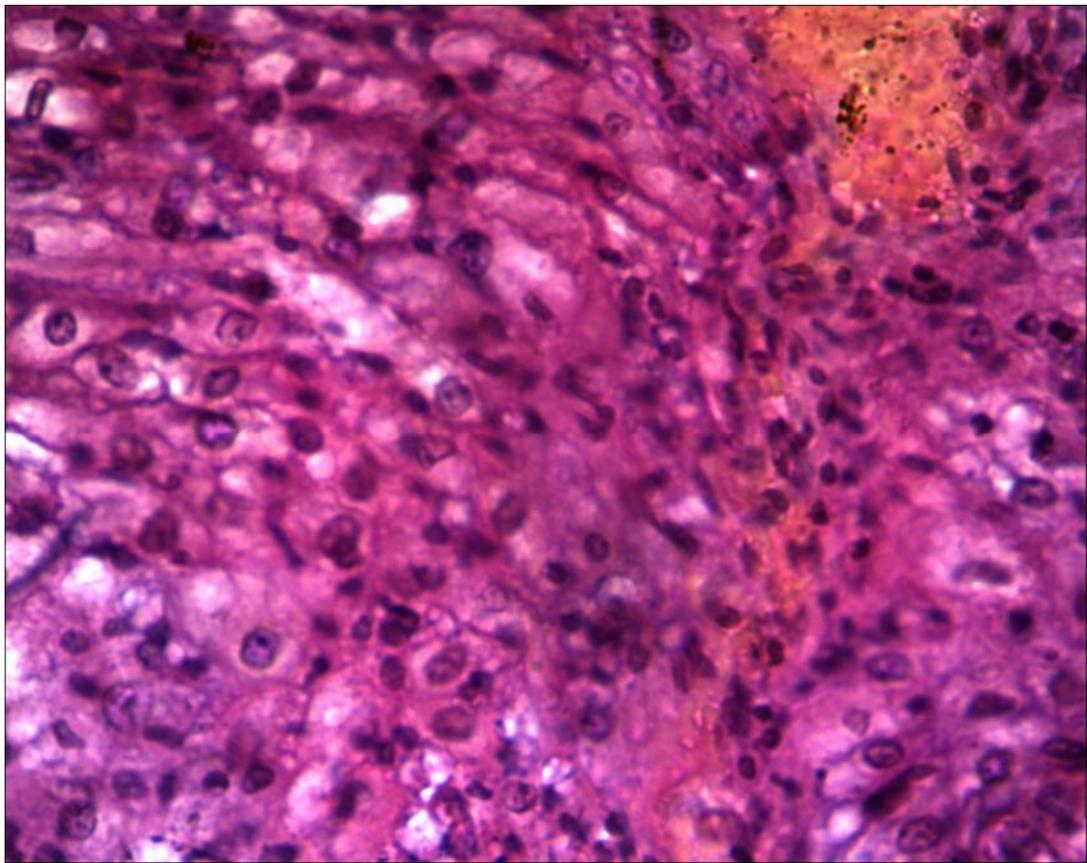


Рис. 3.13. Вакуольная дистрофия децидуальной ткани, очаги кровоизлияний.
Увел. х40. Окраска гематоксилином и эозином.

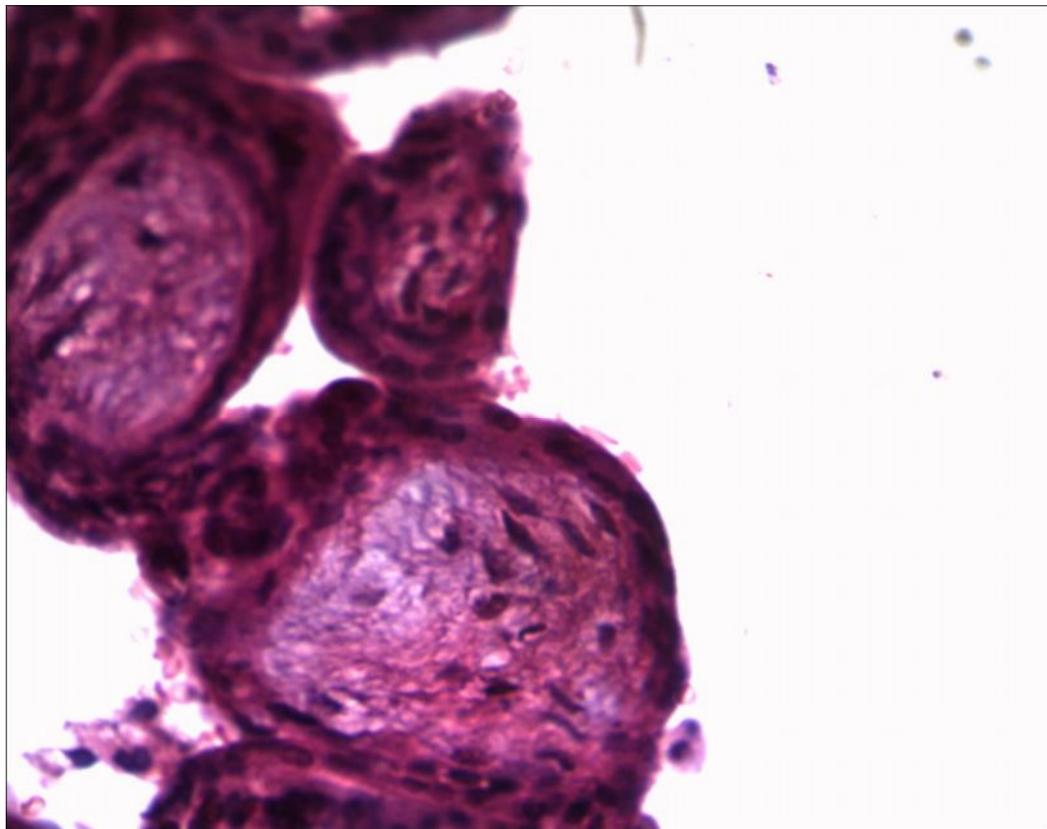


Рис. 3.14. Отек ворсин хориона. Увел. х40. Окраска гематоксилином и
эозином.

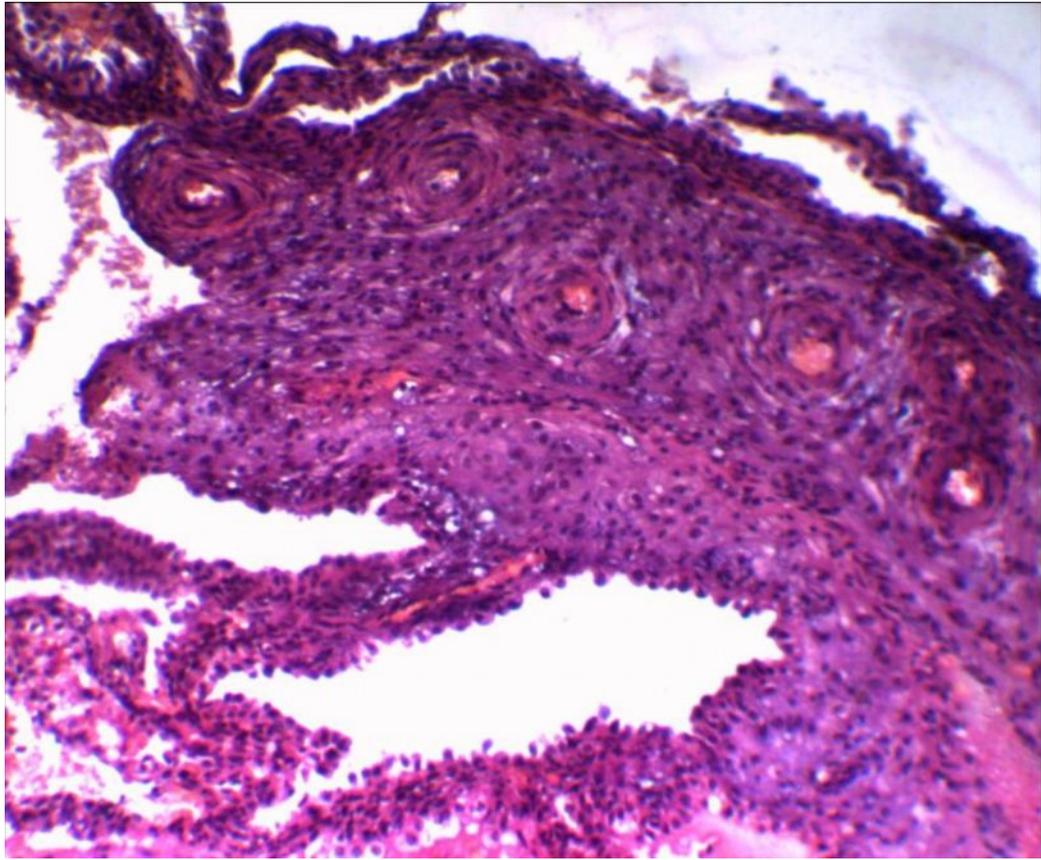


Рис. 3.15. Склерозированные спиральные артерии. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

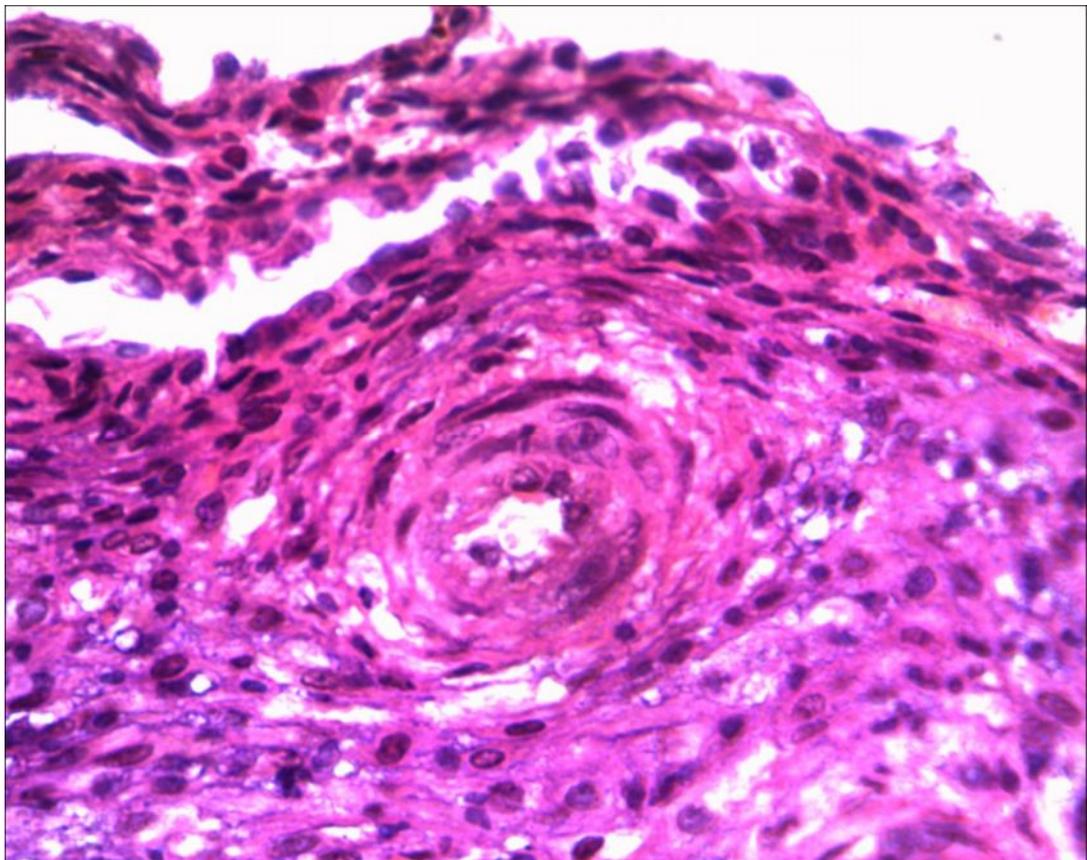


Рис. 3.16. Склерозированные спиральные артерии. Увел. x40. Окраска гематоксилином и эозином.

Пример 3. Больная А., 1991 года рождения. Клинический диагноз: Беременность II, 6-7 недель. Неразвивающаяся беременность. Патогистологическое заключение: децидуит (Рис. 3.17-3.21).

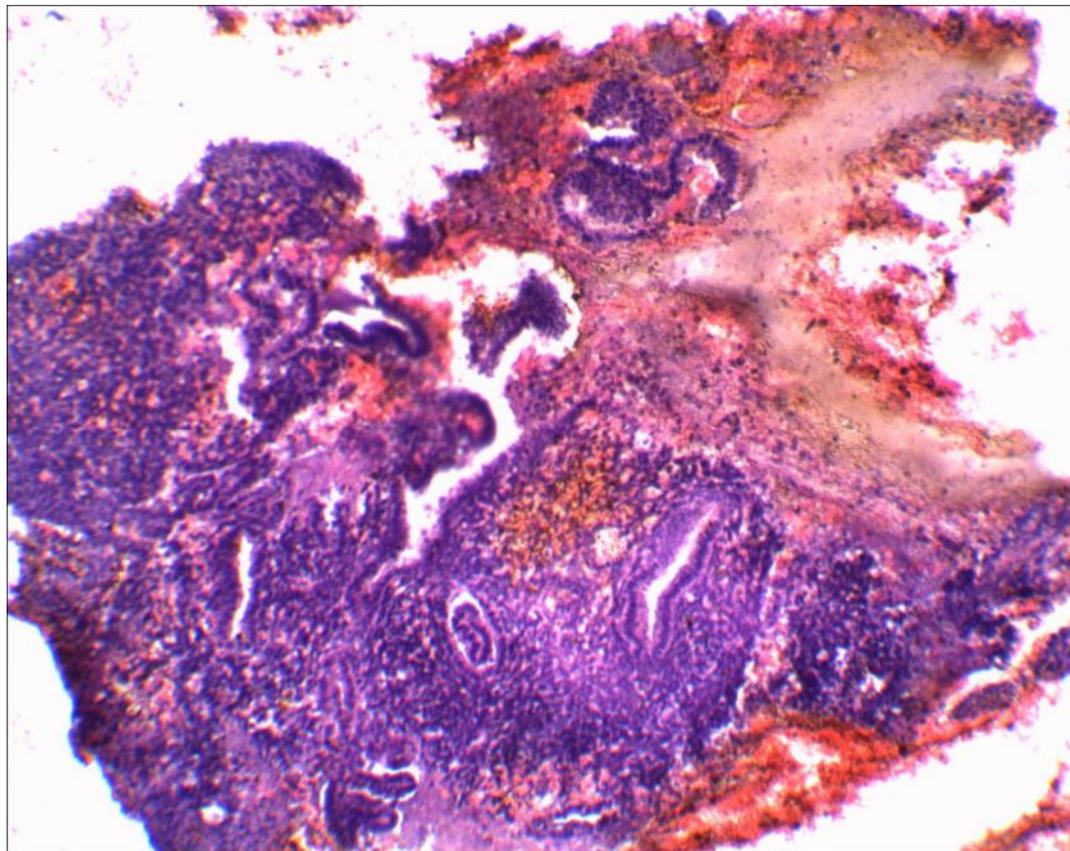


Рис. 3.17.Отек и кровоизлияния децидуальной ткани. Увел. х4. Окраска гемотаксилином и эозином.

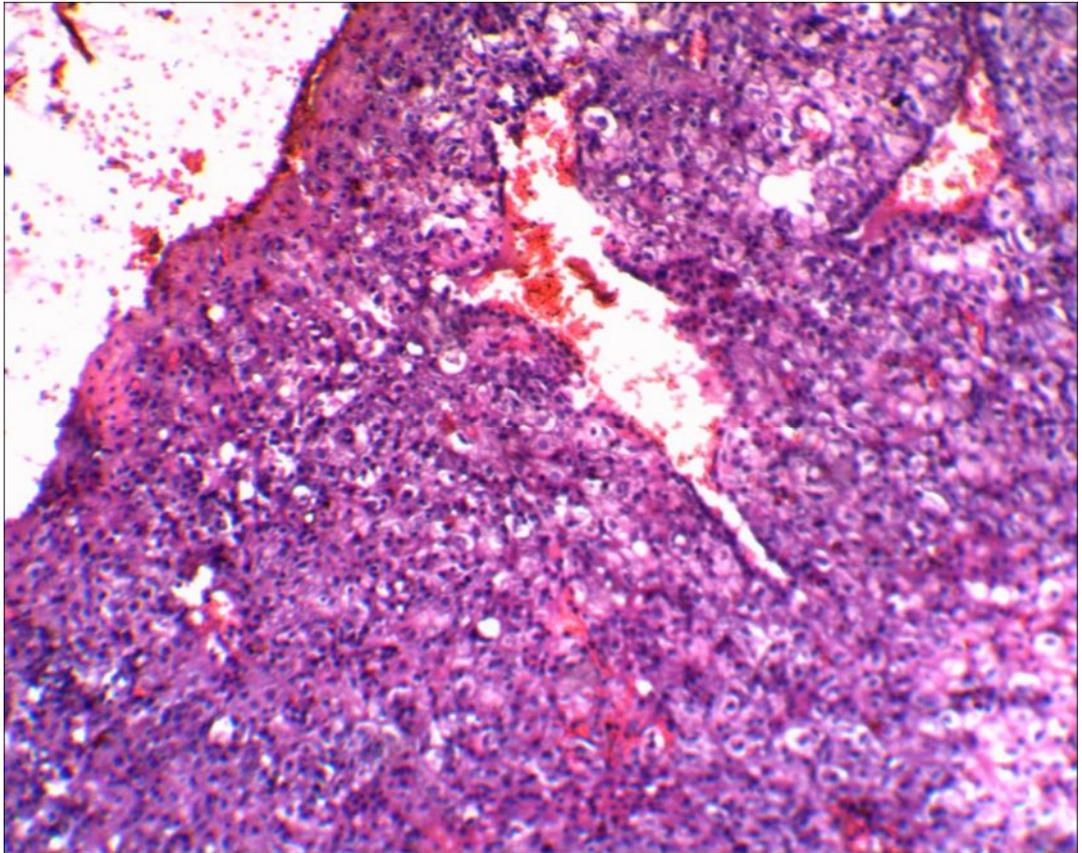


Рис. 3.18. Лейкоцитарная инфильтрация децидуальной ткани. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

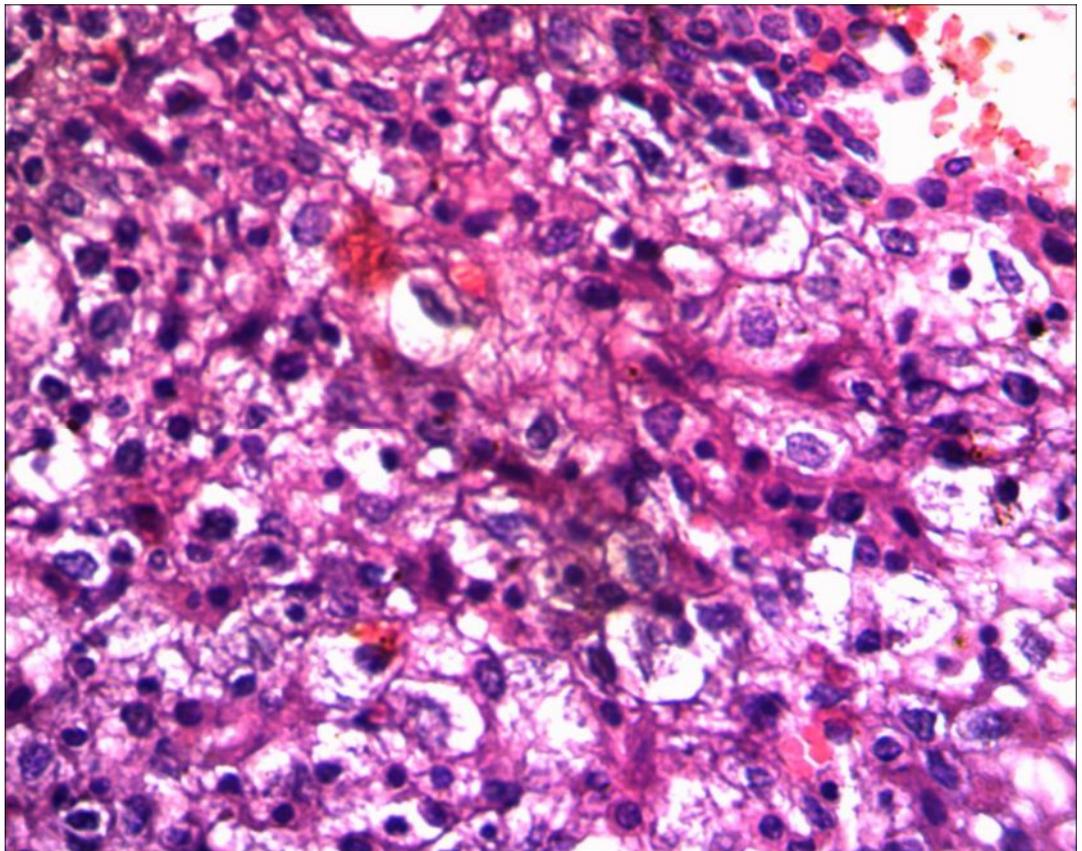


Рис. 3.19. Лейкоцитарная инфильтрация, отек и вакуолярная дистрофия децидуальной ткани. Увел. x40. Окраска гематоксилином и эозином.

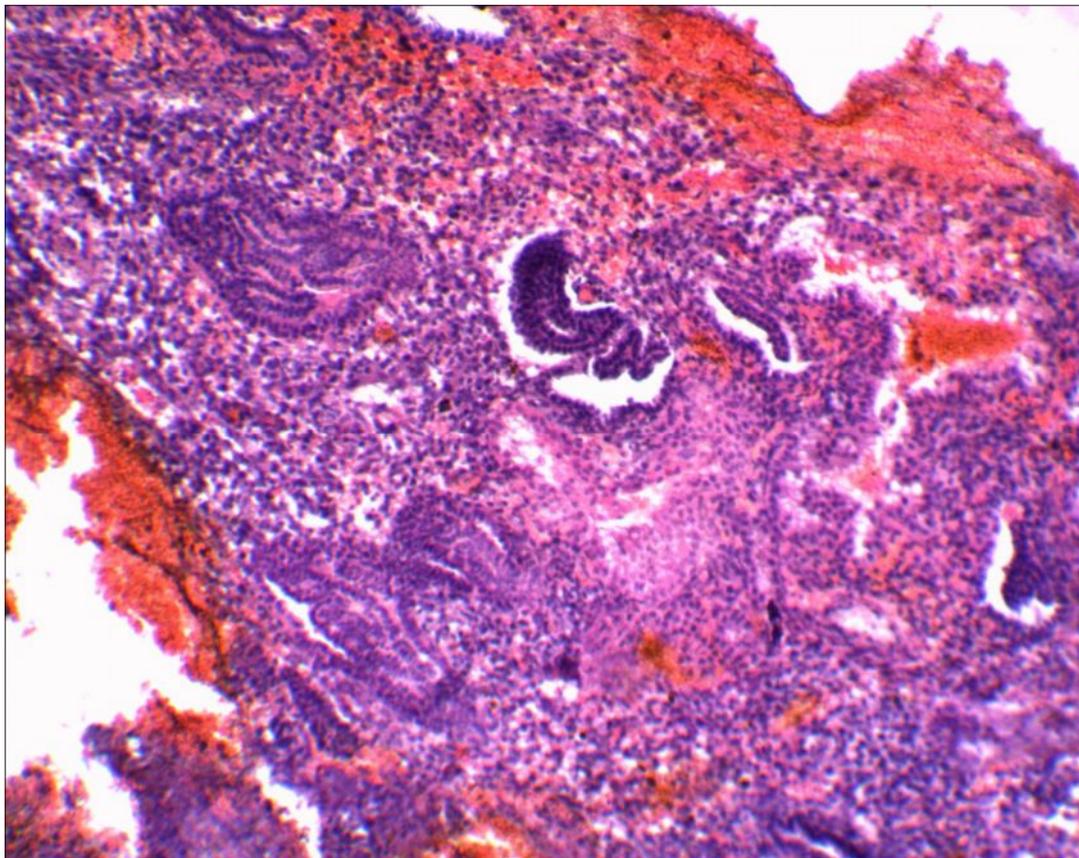


Рис. 3.20. Очаги кровоизлияний, эндометрий обратного развития. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

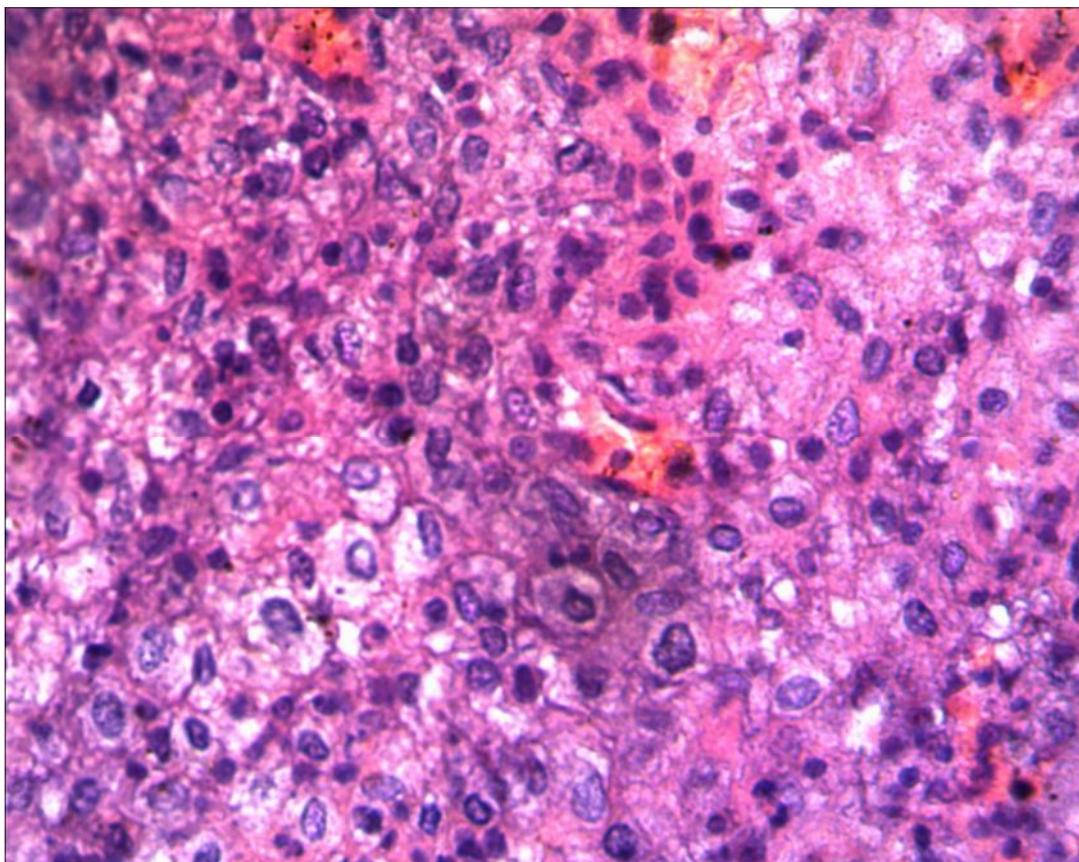


Рис. 3.21. Кровоизлияния, некроз и вакуолярная дистрофия децидуальных клеток. Увел. x40. Окраска гематоксилином и эозином.

Пример 4. Больная Д., 1987 года рождения. Клинический диагноз: Беременность VII, 9-10 недель. Аборт в ходу. Пузырный занос. Патогистологическое заключение: Пузырный занос (Рис. 3.22-3.24). При патогистологическом исследовании наблюдается резкий отек стромы ворсин, пролиферация элементов трофобласта, клетки синтициального и лангхансового слоев с признаками дистрофии, с пенистой цитоплазмой и явлениями атипизма.

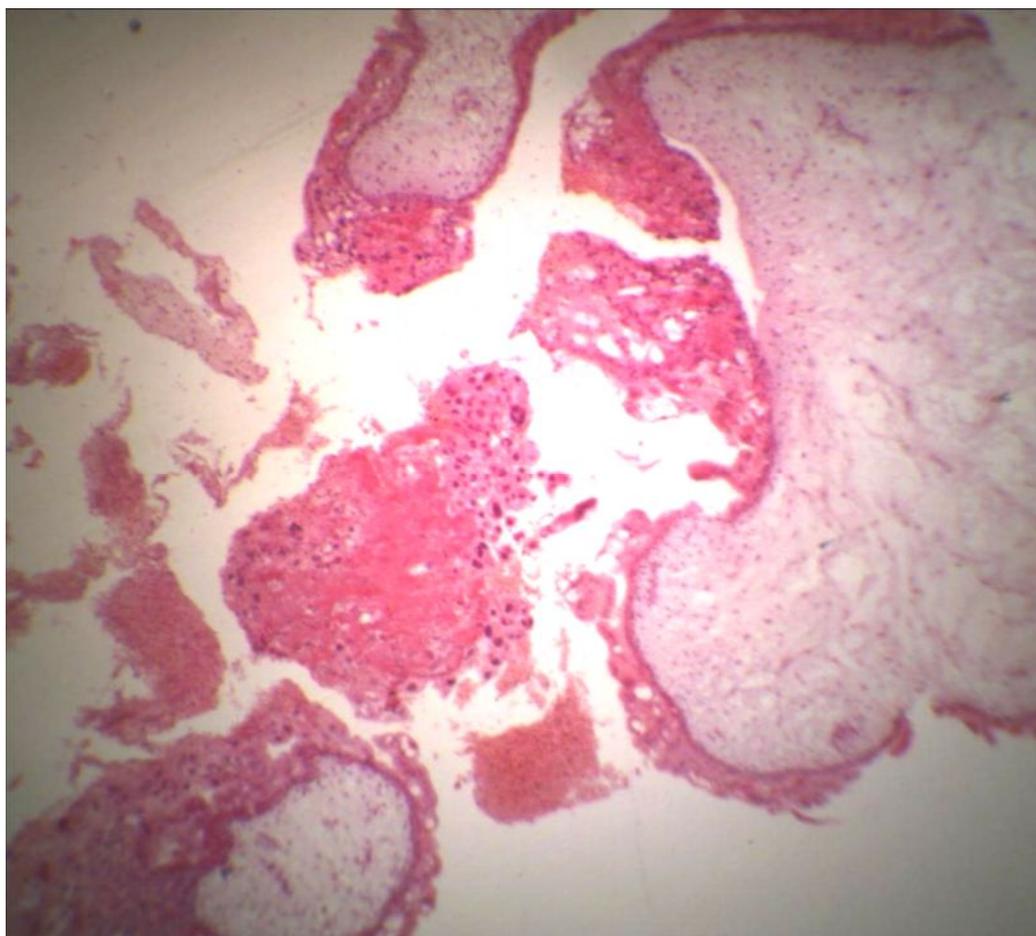


Рис. 3.22. Резкий отек стромы ворсин хориона. Увел. х4. Окраска гематоксилином и эозином.

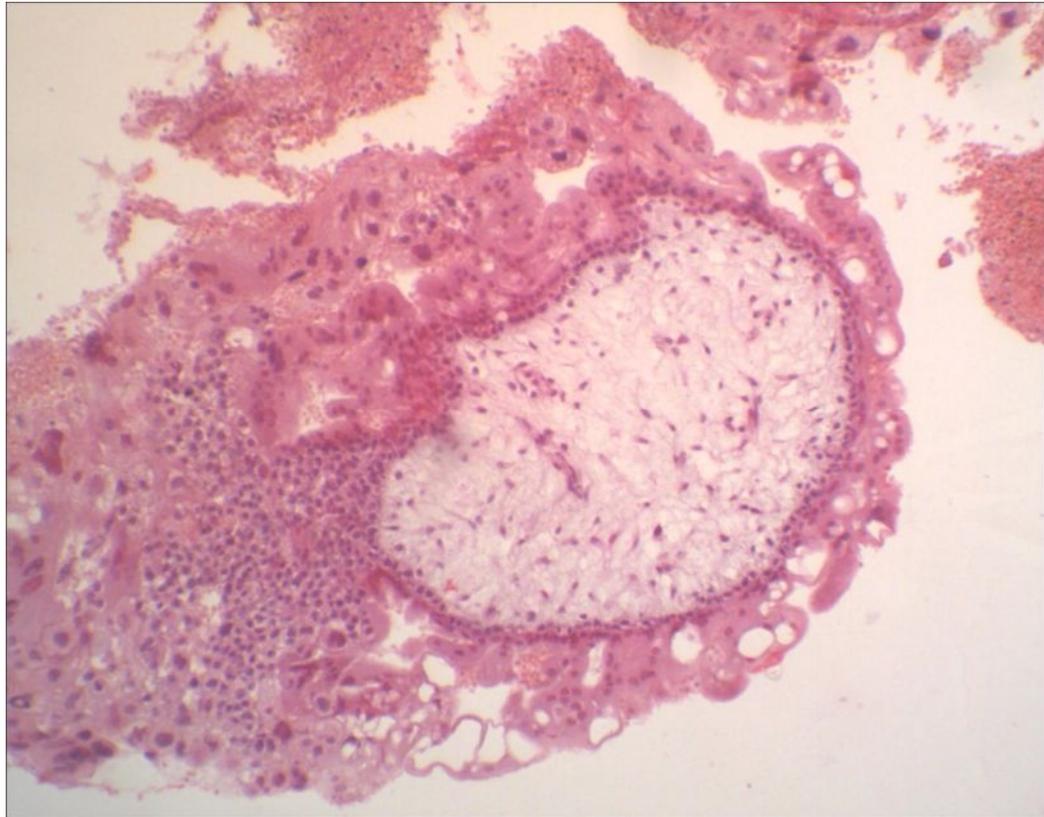


Рис. 3.23. Отек ворсины хориона. Проплиферация элементов трофобласта, клетки СТБ и ЦТБ с признаками дистрофии, с пенистой цитоплазмой и явлениями атипизма. Увел. x10. Окраска гематоксилином и эозином.

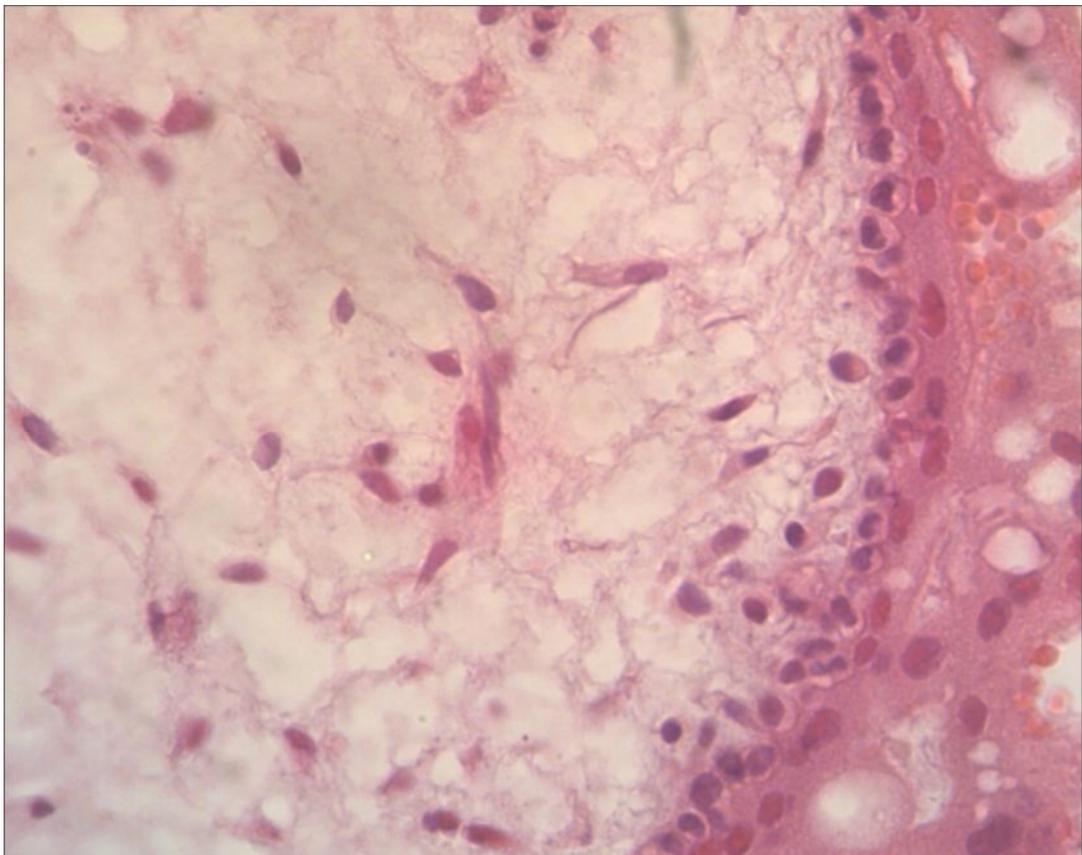


Рис. 3.24. Резкий отек ворсины хориона, клетки синтициального и лангхансового слоев с признаками дистрофии. Увел. x40. Окраска

3.2. Анализ морфометрических исследований.

При проведении морфометрических исследований было проведено измерение следующих параметров. Изучены толщина эпителиального покрова ворсин, толщина синтиция, толщина цитотрофобласта, средняя толщина стенки сосудов в условных единицах.

В целях сравнения результатов были выделены две группы. В 1-ю группу вошли 119 случаев невынашивания беременности с патогистологической картиной воспаления. В контрольную группу включены показатели данных параметров при прерванной физиологической беременности (медицинский аборт).

В 1-й группе получены следующие результаты. Толщина эпителия ворсин $33,2 \pm 1,03$ условных единиц (у.е.), толщина синтиция $16,3 \pm 0,75$ у.е., толщина цитотрофобласта $19,3 \pm 0,72$ у.е., толщина стенки сосудов $24,0 \pm 1,25$ у.е..

При сравнительном анализе 1-й группы с контрольной 2-й группой выяснилось, что толщина эпителиального покрова ворсин больше на 9,64%, чем в контрольной группе, толщина синтиция больше на 12,88%, толщина цитотрофобласта больше на 9,33%, средняя толщина стенки сосудов больше на 4,17% (Таблица 3.3).

При воспалительном процессе морфометрические изменения в ворсинах выражались в утолщении их эпителиального покрова: синтиция, цитотрофобласта, а также стенки сосудов.

Таблица 3.3

Результаты морфометрии*.

Показатель	Группа 1	Группа 2
Толщина эпителия ворсин	33,2±1,03	30,0±7,05
Толщина синтиция	16,3±0,75	14,2±0,80
Толщина цитотрофобласта	19,3±0,72	17,5±0,80
Толщина стенки сосудов	24,0±1,25	23,0±1,43

* - $p < 0,05$

Заключение. При проведении исследований получены следующие результаты. Наибольшее число случаев невынашивания беременности наблюдалось среди женщин в возрасте 20-29 лет (71%), а также у женщин с паритетом первых трех беременностей (75,5%). В исследовании плаценты при раннем выкидыше выявлены воспалительный процесс (59,5%), дегенеративные изменения (33%), неразвивающаяся беременность (5,5%), пузырный занос (2%). Наиболее частой патогистологической картиной раннего спонтанного аборта является воспаление. Некоторые структурные компоненты плаценты при раннем невынашивании беременности изменяются при воспалении. В плаценте происходит утолщение эпителиального покрова ворсин: синтиция, цитотрофобласта, стенки сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной невынашивания беременности является динамичное пространственно-временное сочетание условий, при которых нарушены гомеостаз организма беременной и его адаптация в окружающей среде, что не обеспечивает успешного вынашивания беременности и приводит к выкидышу. Среди условий невынашивания беременности следует различать необходимое, без которого выкидыш не развивается, и добавочные, нередко множественные, условия, способствующие реализации причинного основания.

На современном этапе наблюдается патоморфоз самопроизвольных аборт, проявляющийся особенностями структуры, сроков и механизма прерывания беременности, изменениями медико-социального портрета и состояния репродуктивного здоровья пациенток, страдающих невынашиванием беременности. В структуре самопроизвольных абортов наблюдается достоверное увеличение доли выкидышей на ранних сроках. Имеется тенденция к увеличению частоты самопроизвольного прерывания первой беременности. Наибольшее число случаев невынашивания беременности наблюдалось среди женщин в возрасте 20-29 лет (71%), а также у женщин с паритетом первых трех беременностей (75,5%).

В механизме самопроизвольного прерывания беременности преобладает инфекционно-воспалительный генез. В наблюдениях ранних самопроизвольных выкидышей при морфологическом исследовании абортного материала выявляется комплекс признаков инфекционно-воспалительного процесса. В исследовании плаценты при раннем выкидыше выявлены воспалительный процесс (59,5%), дегенеративные изменения (33%), неразвивающаяся беременность (5,5%), пузырный занос (2%).

В механизме самопроизвольного прерывания беременности

преобладает инфекционно-воспалительный генез.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Акушер-гинекологам, при выяснении причин и лечении раннего невынашивания, необходимо учитывать результаты морфологического исследования.

2. При планировании будущей беременности женщинам (с отягощенным акушерским анамнезом) необходимо проведение обследования на инфекционные заболевания, их профилактика.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшее число случаев невынашивания беременности наблюдалось среди женщин в возрасте 20-29 лет (71%), а также у женщин с паритетом первых трех беременностей (75,5%).

2. В исследовании плаценты при раннем выкидыше выявлены воспалительный процесс (59,5%), дегенеративные изменения (33%), неразвивающаяся беременность (5,5%), пузырный занос (2%).

3. При воспалительном процессе морфометрические изменения в ворсинах выражаются в утолщении их эпителиального покрова: синтиция, цитотрофобласта, а также стенки сосудов.

4. Наиболее частой патогистологической картиной раннего спонтанного аборта является воспаление.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаходжаева М.С. Патологическая анатомия: учебник для студентов мед. вузов, ч.2, 2-е изд., доп. – Т.: Tafakkur-Bo'stoni, 2012. – 624 с.
2. Автандилов Г.Г. Перспективы развития диагностической медицинской морфометрии // Научно-практический журнал Клинико-лабораторный консилиум. – 2004. - №2. – С. 39-42.
3. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов. 4-е изд., доп. – СПб. СпецЛит, 2003. – 528 с.
4. Алимова О.А. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: матер. Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф.- Челябинск, 2008.- С.198-201.
5. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. / Под ред. проф. А.П. Милованова. – М.: МДВ, 2008. – 228 с.
6. Артемчик Т.А., Германенко И.Г., Клецкий С.К. Патоморфологическое исследование плацент при цитомегаловирусной инфекции // Медицинский журнал. - Минск, 2012. - № 3. - С. 10-13.
7. Бодяжина В.И., Семенченко И.Б. Акушерство. — М.: Феникс, 2008.- 477с.
8. Булгацевич Т.Б., Кулаев И.А., Брюхина Е.В. Морфологические особенности плаценты при внутриутробном инфицировании // Уральский медицинский журнал. Пульмонология. – Уральск, 2008. - № 13. – С. 128-132.
9. Воропаева Е. Е. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез, клинико-морфологическая характеристика, реабилитация: Автореф....дисс. док. мед. наук. – Челябинск, 2011. – 26 с.

10. Воропаева Е.Е. Иммуно-эндокринные взаимодействия и процессы клеточного обновления в эндометрии при синдроме потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза // Вестник новых медицинских технологий.- 2010.- Т.ХVII, № 4.- С.158-161.
11. Воропаева Е.Е. Морфологическая характеристика внеклеточного матрикса эндометрия при синдроме потери плода инфекционно-воспалительного генеза // Медицинский вестник Башкортостана.- 2010.-Т.5, № 3.- С. 96-98.
12. Гениевская М.Г., Макацария А. Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 2000. - № 1. - С.44-49.
13. Гистология: учебник для вузов / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 672 с.
14. Гистология, цитология и эмбриология: учебник для студ. мед. вузов / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
15. Данилов А.А. Особенности изменчивости плаценты у женщин с нормальной и патологически протекавшей беременностью: Автореф... дисс. канд. мед. наук. – Томск, 2004. – 22 с
16. Дворецкая Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость противомикробных пептидов у женщин с неразвивающейся беременностью: Автореф... дисс. канд. мед. наук. – М., 2012. – 21 с.
17. Должиков А.А., Нагорный А.В., Заболотная С.В. Морфология последа человека. Белгород: БелГУ, 2005 - 41 с.
18. Духина Т.А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дисс.канд. мед. наук. М. — 2001. — 24с.

- 19.Иванова Н.Л. Роль плаценты и плацентарного ложа матки в генезе недонашивания беременности: Автореф. дис.канд. мед. наук. — Москва, 2002.-21с.
- 20.Казачков Е.Л., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Патоморфологическая характеристика вариантов самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков // Уральский Медицинский Журнал. – Екатеринбург, 2011. - № 01-79. – С. 86-90.
- 21.Казачков Е.Л. Структурные изменения эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза // Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты): междунар. дистанционная науч.-практ. конф.- Пермь, 2010.- С.108-113.
- 22.Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е. Прегравидарная подготовка при хроническом эндометрите у женщин с привычной потерей беременности // Мать и дитя: матер. VII Российского форума.- М., 2005.- С.87-88.
- 23.Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Невынашивание беременности в свете учения о патоморфозе // Мать и дитя: матер. IX Всерос. науч. форума.- М., 2007.- С.96-97.
- 24.Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Некоторые механизмы развития невынашивания беременности у женщин с бактериальным вагинозом / // Мать и дитя: матер. 1 регионального науч. форума.- Казань, 2007.- С.61-62.
- 25.Калашникова Е.П., Белинская А.М. Морфология компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте многорожавщих женщин при неосложненной беременности // Архив патологии, 2002, № 8, с. 11-14.

26. Ким А. Лизосомальная активность экстраэмбриональных образований при нормальной и осложненной беременности: Автореф. Дис канд. мед. наук. Москва, 2002. - 23 с.
27. Коваленко В.Л. Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированном с хроническим эндометритом // Архив патологии.- 2009.- Т.71, вып. 5.- С.40-43.
28. Кокашвили Х.Б. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности: Автореф. дис.канд. мед. наук. Москва, 2002. — 26 с.
29. Клементе А. Х. Мануэль Плацентарная недостаточность: современные способы прогнозирования и лечения: Автореф....дисс. док. мед. наук. – М., 2011. – 25 с.
30. Кондакова Л. И. Закономерности макро-микроскопического строения последа женщин в норме и при некоторых формах патологии беременности в аспектах медицинской антропологии: Автореф... дис. канд. мед. наук. – Волгоград, 2009. – 22 с.
31. Кондакова Л. И., Смирнов А.В., Краюшкин А.И. Морфологическая характеристика последов женщин при анемии беременных // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – Волгоград, 2009. – №1. – С. 27-30.
32. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. – М.: МИА, 2002. – 374 с.
33. Медведев Б.И., Казачков Э.А., Казачков Е.Л. Оптимизация прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите у женщин с привычной потерей беременности // Вестник Южно-Уральского государственного университета.- 2005.- № 4.- Вып. 5, том 1.- С.308-309.
34. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод // М.Медицина,1999.- 447с.

35. Милованов А.П., Ляшко Е.С. Структурные основы белоксинтезирующей функции плаценты и децидуальной оболочки матки. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1999. - №4. - С.32-37.
36. Милованов А.П., Мустафа М.М., Серебряков С.Н. Микроокружение эмбриона человека // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». Москва. — 2002. - С.50-54.
37. Милованов А. П., Сидельникова В. М., Кирющенко П. А. Морфометрия ворсин плаценты как критерий эффективности использования Курантила® на ранних сроках беременности при аутоиммунном невынашивании // <http://www.medicalexpress.uz/>
38. Олферт В. В. Особенности плацентарного ложа и плаценты при доношенной беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в первом триместре: Автореф... дис. канд. мед. наук. – М., 2003.–22 с.
39. Полякова А.А. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью при HLA-совместимости супругов: Автореф...дис. канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.
40. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Гудков Г.В. Эхографические маркеры невынашивания беременности в первом триместре // SonoAce-Ultrasound. – 2002. - №10. – С. 44-46.
41. Рачкова О.В. Патоморфология эндометрия и плаценты при невынашивании беременности: Автореф... дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2012. – 20 с.
42. 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.

- 43.Рябцев К.М. Гипербарическая оксигенация в комплексе профилактики и лечения ранней плацентарной недостаточности: Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. - 2002. - 26с.
- 44.Рустанович Ю.Г. Особенности антиоксидантной системы при неразвивающейся беременности: Автореф... дис. канд. мед. наук. – СПб., 2012. – 20с.
- 45.Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991. – 276 с.
- 46.Саиджалилова Д.Д., Аюпова Д.А. Морфологический анализ неразвивающейся беременности // Сборник тезисов Международного симпозиума Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать - здоровый ребенок» (25-26 ноября 2011 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2011. - С.113.
- 47.Самородинова Л.А., Кормакова Т.Л. Невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты // Журнал акушерства и женских болезней — 2002. — выпуск 2. — Т. LI. — С.28-31.
- 48.Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности // Русский Медицинский Журнал. – М., 2009. – С 96-99.
- 49.Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. -М. - 2001.
- 50.Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
- 51.Тютюнник В.Л., Бурлев В.А., Зайдиева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и инфекции // Акушерство и гинекология. – 2003. - №6. – С. 11-15.
- 52.Умарбаева Д. А. Клинико-морфометрические изменения плаценты при врожденных пороках развития плода: Автореф... дис. канд. мед. наук. – Бишкек, 2012.- 24 с.

53. Уринбаева Н.А., Султанов С.Н. Эндотелиальная дисфункция и состояние гуморального иммунитета при невынашивании беременности // Сборник тезисов Международного симпозиума Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать - здоровый ребенок» (25-26 ноября 2011 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2011. - С. 128-129.
54. Хакназарова М. А. Репродуктивное здоровье женщин при инфекциях, передающихся половым путем: Автореф.... дисс. док. мед. наук. – М., 2011. – 21 с.
55. Хубецова М.Т. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Автореф. дис.канд.мед.наук. Москва. - 2001. - 20с.
56. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. - СПб.: Элби СПб, 2002.- 352 с.
57. Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А. Современные инфекции: Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — 2 изд. исправл. и дополн. — СПб.: Сотис. — 2002.
58. Цхай В. Б. Перинатальное акушерство. — Ростов н/Д., «Феникс», 2007.-511с.
59. Чистяков М. А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «мать-плацента-плод»: Автореф... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 20 с.
60. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: Коллективная моногр. / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и проф. А.П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – 393 с.
61. Юшканцева С.И., Быков В.Л. Гистология, цитология и эмбриология. Краткий атлас: учебное пособие. – СПб: П-2, 2006. – 96 с.

62. Anjum N., Baker P.N., Robinson N.J., Aplin J.D. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. // *Reprod Biol Endocrinol.* - 2009 Feb
63. Annola K., Heikkinen A.T., Partanen H., Woodhouse H., Segerback D., Vahakangas K. // *Placenta.* - 2009 Mar;30(3):277-83
64. Bulla R., de-Guarrini F., Pausa M. et al. Inhibition of trophoblast adhesion to endothelial cells by the sera of women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. - V.42, №2. - P. 116-123.
65. Cabar F.R., Nomura R.M., Machado T.R., Zugaib M. Fetal death in placental abruption: comparison of two different time periods *Rev Assoc Med Bras.* - 2008 May-Jun;54(3):256-60.
66. Cervar M., Huppertz B., Barth S., Hahn T., Weiss U., Kaufmann P., Desoye G. Endothelin A and B receptors change their expression levels during development of human placental villi. // *Placenta.* - 2000 Jul-Aug, 21(5-6). - p.536-546.
67. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review.// *Placenta.* - 2009 Mar., 30, - p.77-82.
68. Clapp J.F. 3rd, Kim H., Burcui B., Schmidt S., Petry K., Lopez B., Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002. - Jan, 186(1) - p. 142-147.
69. Costa S.L., Proctor L., Dodd J.M., Toal M., Okun N., Johnson J.A., Windrim R., Kingdom J.C. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? // *Placenta.* - 2008. 29(12), - p. 1034-40.
70. Galan H.L., Marconi A.M., Paolini C.L., Cheung A., Battaglia F.C. The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2009 Jan;200(1):91.e1-7
71. Gibson J. M., Aplin J.D., White A. et al. Regulation of IGF bioavailability in pregnancy // *Mol.Hum.Reprod.* 2001. - V.7, № 1. - P.79-87.

72. Kamilova N, Sultanova I, Akhmed-Zadeh V. Diagnostic indices of fetoplacental complex in pregnancy assessment of women with genital infections. // Georgian Med News. - 2008 Nov;(164): - p. 23-7
73. Linduska N., Dekan S., Messerschmidt A., Kasprian G., Brugger P.C., Chalubinski K., Weber M., Prayer D. Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation. // Placenta. - 2009 Jun;30(6): p. 555-9.
74. Mess A., Zaki N., Kadyrov M., Korr H., Kaufmann P. Caviomorph placentation as a model for trophoblast invasion // Placenta. - 2007 Nov-Dec;28(11-12):1234-8. - Epub 2007 Oct 3.
75. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F. et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion // Human Reprod. 2000. - V.15, № 3. -P.713-718.
76. Rai R., Backos M., Baxter N. et al. Recurrent miscarriage — an aspirin a day? // Hum. Reprod. 2000. - V.15, №10. - P.2220-2223.
77. Salafia C.M., Misra D.P., Yampolsky M., Charles A.K., Miller R.K. Allometric metabolic scaling and fetal and placental weight // Placenta. - 2009 Apr;30(4):355-60. - Epub 2009 Mar 4.
78. Sieroszewski P., Suzin J., Bernaschek G. et al. Evaluation on first trimester pregnancy in cases of threatened abortion by means of doppler sonography // Ultraschall. Med. 2001. - V.22, № 5. - P.208-212.
79. Steffensen T.S., Gilbert-Barnes E., Spellacy W., Quintero R.A. Placental pathology in trap sequence: clinical and pathogenetic implications // Fetal Pediatr Pathol. - 2008;27(1):13-29.
80. Thorstensen K.A. Midwifery management of first trimester bleeding and early pregnancy loss // J. Midwifery. Womens Health 2000. - V.45, №6. — P.481-497.
81. <http://elibrary.ru/> (Научная электронная библиотека)
82. <http://www.medicalexpress.uz/> (Журнал «Medical Express»)
83. <http://peritinf.ru/>(Перинатальные инфекции)

84. <http://scala.ucoz.com/> (Гинекология)

85. <http://wazler.ru/> (Скорая медицинская помощь)