

НАЗИРОВА М.У., КАТТАХОДЖАЕВА М.Х.

**РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ПРЕРЫВАНИИ
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

(МОНОГРАФИЯ)

**Монография предназначена для врачей акушеров-гинекологов,
магистрантов, студентов старших курсов медицинских ВУЗов.**

Ташкент - 2023

УДК: 618.39-089.888.14-07

БКБ:

Составители:

Назирова М.У. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института, кандидат медицинских наук

Каттаходжаева М.Х. – заведующая кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института, доктор медицинских наук., профессор

Рецензенты:

Зуфарова Ш.А. – директор центра репродуктивного здоровья, доктор медицинских наук, профессор

Муратова Н.Д. – доцент кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного стоматологического института, доктор медицинских наук

Монография утверждена Ученым Советом Ташкентского государственного стоматологического института от « » декабря 2022. Протокол №

Монография предназначена для врачей акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, магистров и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Ученый секретарь

XXXXXX. X.X.

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
ГЛАВА I. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОТИКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА КОАГУЛОПАТИЧЕСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
§1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза неразвивающейся беременности	8
§1.2. Особенности состояния гемостаза при неразвивающейся беременности.....	14
§1.3. Современные представления о функционировании иммунной системы при физиологической и неразвивающейся беременности	18
§1.4. Методы прерывания неразвивающейся беременности при различных сроках	25
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
§2.1. Общая клиническая характеристика обследованных женщин с НБ.	35
§2.2. Методы прерывания неразвивающейся беременности. Специальные методы исследования.....	42
§2.3. Методы клинического исследования	45
§2.3.1. Специальные методы исследования. Методы исследования системы гемостаза.....	46
§2.3.2. Методы оценки иммунного статуса.....	47
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	51
§3.1. Клинический анализ исхода неразвивающейся беременности по данным ретроспективного анализа	51

§3.2. Особенности показателей системы гемостаза при неразвивающейся беременности	57
§3.3. Состояние иммунного статуса женщин при неразвивающейся беременности	62
ГЛАВА IV. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ ПРЕРЫВАНИИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	76
§4.1. Клиническая эффективность различных методов прерывания неразвивающейся беременности	76
§4.2. Динамика показателей системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне традиционной терапии.....	81
§4.3. Показатели системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне комплексного лечения.....	86
§4.4. Состояние иммунной системы женщин при различных методах прерывания неразвивающейся беременности.....	91
§4.5. Иммунологические показатели у женщин с прерыванием неразвивающейся беременности методом применения простагландинов.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НБ	–	неразвивающаяся беременность
ИППП	–	инфекции, передающиеся половым путем
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ПГ	–	простагландины
АТ	–	антитела
ЭБ	–	эритроциты барана
ФГА	–	фитогемагглютинин
CD	–	кластер дифференцировки
КонА	–	конканавалин А
ЕК, НК	–	естественные, натуральные киллеры
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
АФП	–	альфа-фетопротеин
IL	–	интерлейкин
IFN	–	интерферон
ФАН	–	фагоцитарная активность нейтрофилов
ЦИК	–	циркулирующие иммунные комплексы
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
АТ-III	–	антитромбин-III
СЗП	–	свежезамороженная плазма
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
Ig A	–	иммуноглобулин класса А
Ig M	–	иммуноглобулин класса М
Ig G	–	иммуноглобулин класса G
ПДФ	–	продукт дегидротации фибрина
РКМФ	–	растворимый комплекс мономер-фибрина

ПРЕДИСЛОВИЕ

Охрана здоровья матери и ребенка находится в центре внимания ученых всего мира и является одним из самых приоритетных направлений здравоохранения Республики Узбекистан (Назирова Ф.Г.1999).

Иногда в ряде случаев под влиянием различных неблагоприятных факторов наступает внутриутробная его смерть.

Искусственное прерывание беременности представляет собой важную медико-социальную проблему, так как занимает ведущее место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности [1, 6, 37, 44, 46, 56, 64, 66, 147, 99, 162].

В мире ежегодно производится от 20 до 30 млн. абортов, около 10-15% из них во II триместре [117, 129, 132].

По статистическим данным большую угрозу здоровью и жизни матери влечет за собой прерывание НБ.

Частыми осложнениями при прерывании НБ, по мнению исследователей, являются маточные кровотечения, нарушения сократительной деятельности матки, гнойно-воспалительные осложнения.

При этом причиной перечисленных выше осложнений являются нарушения в органах и системах, в первую очередь в системе гемостаза и в иммунном статусе, связанные напрямую с гибелью плода, а также с методами прерывания.

В настоящее время предложено большое количество различных методов искусственного прерывания беременности [49, 66, 99, 111, 118, 126, 133, 145, 162].

До настоящего времени применяемые методы искусственного прерывания беременности не всегда являются достаточно эффективными и безопасными. По результатам исследования, проведенного в рамках Объединенной программы по изучению аборта (JPSA), частота осложнений при прерывании НБ во II триместре существенно выше, чем при прерывании в I триместре.

В связи с этим, разработка новых, более совершенных методов прерывания НБ, как в ранних и, особенно, в поздних сроках приобретает все большее практическое значение, так как существующие в настоящее время методы прерывания беременности, особенно, в поздних сроках не всегда являются эффективными и безопасными.

Частота неразвивающейся беременности по литературным данным колеблется в пределах 16-18% [37, 56, 114, 133, 136]. Такое грозное осложнение неразвивающейся беременности, как коагулопатическое кровотечение нередко приводит к инвалидизации женщин, либо к их смерти [9, 35, 79, 147].

Проблема прерывания беременности при неразвивающейся беременности актуальна и для нашей Республики. По результатам научных исследований и статистическим разработкам Минздрава Республики Узбекистана около 60-70% женщин фертильного возраста страдают экстрагенитальными заболеваниями. Для данного контингента женщин крайне важен подбор щадящих методов прерывания беременности, особенно при гибели плода в поздних сроках.

Значительным шагом вперед явилось создание синтетических аналогов простагландинов, обладающих гораздо большей активностью и продолжительностью действия, чем их естественные предшественники. Фармакологические особенности новых препаратов позволили разработать новые медикаментозные методы прерывания беременности поздних сроков.

ГЛАВА I. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА КОАГУЛОПАТИЧЕСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

§1.1. Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики неразвивающейся беременности

В ряде случаев, несмотря на значительные успехи, достигнутые в антенатальной охране плода под влиянием различных неблагоприятных факторов наступает внутриутробная смерть ее.

В мире ежегодно производится 20-30 млн. аборт, около 10-15% из них во II триместре [117].

Особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion) в течении I триместра, т.е. гибель эмбриона с длительной задержкой его в полости матки неразвивающаяся беременность, имеющая отдельный шифр в Международной статистической классификации, болезней 10 пересмотра (1995). Неразвивающейся беременности чрезвычайно актуальна как в клиническом, так и социальном аспекте, т.к. частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь достаточно высока (10-20%). Задержка погибшего плода в полости матки представляет большую угрозу не только здоровью, но и жизни женщины [6, 23, 64, 91, 166].

Частыми причинами неразвивающейся беременности являются эндокринные и иммунные нарушения у матери, персистирующий эндометрит, хромосомные аномалии. В то же время в 26-66% случаев причину неразвивающейся беременности выявить не удастся [133].

Вопросы патогенеза неразвивающейся беременности являются предметом дискуссии. Недостаточно ясны причины задержки эмбриона в полости матки после его гибели и факторы, обуславливающие патологическую инертность матки.

Это диктует необходимость дальнейшего изучения этиологических и патогенетических факторов НБ с целью проведения адекватного лечения и реабилитации женщин.

Частота самопроизвольного прерывания беременности наблюдается в I триместре, причем по типу неразвивающейся беременности в 45-88,6% случаев [51, 88, 133, 140].

С возрастом, частота НБ у женщин увеличивается с 16,9% в 20-25 лет до 20,7% после 40 лет [64, 129, 133, 137, 159, 171].

Частыми причинами НБ в I триместре выявлено, что в 70% она чаще всего обуславливается хромосомными аномалиями, в том числе аутосомными трисомиями (55%), х-моносомии - 20%, полиплодиями - 20%, структурными аномалиями - 5% вследствие оплодотворения дефективными половыми клетками. Другие причины НБ, физические и химические факторы, инфекция (общая, местная), эндокринная патология (плацентарная недостаточность), травмы, аномалия развития матки, заболевания матери (болезни сердца, почек, сахарный диабет и т.д.) играют меньшую роль в I триместре беременности, но удельный вес их значительно возрастает во II триместре [33, 36, 103, 130].

Man u Netter обнаружили абортивные яйцеклетки у 61% женщин при самопроизвольном выкидыше. Т.В. Жукова нашла пустой плодовой мешок (dead sac) у 43% женщин с самопроизвольными выкидышами [105, 115, 118].

Известно, что первым органом эмбриона (на 20-21 день) начинает функционировать и подвергаться быстрой дифференцировке сердце, поэтому в этот период именно сердце наиболее подвержено влиянию повреждающих факторов [117, 122, 146, 202].

Гибель зародыша в более поздних сроках может быть связана, как с патологией процесса плацентации, так и с несовместимыми с жизнью уродствами, которые проявляются уже на 7-12 неделях беременности [91, 104, 108, 115, 189, 176]. По мнению исследователей после искусственного прерывания беременности, произведенного путем выскабливания полости

матки, при последующей беременности достоверно повышается частота внутриутробной гибели зародышей [121, 136].

Одной из частых причин перинатальной заболеваемости и смертности является внутриутробная инфекция. Частота ее возникновения зависит от вида возбудителя, состояния плода, срока гестации и др. факторов [16, 53, 70, 94, 95, 109, 119].

А.В. Мещерякова, Е.М. Демидова (2001) считают, что у каждой второй женщины с хроническим воспалением урогенитальных органов, у 30-57% женщин, страдающих бесплодием, и у 25-87% пациенток с невынашиванием беременности можно диагностировать хламидий. Возможность трансплацентарной передачи хламидийной инфекции подтверждена обнаружением хламидий в органах и тканях плода [68, 40, 47, 56, 123, 180, 189, 193].

Возбудителями внутриутробной инфекции являются более 27 видов бактерий, вирусы, паразиты, 6 видов грибов, 4 вида простейших и риккетсии [41, 57, 119, 149, 168, 196].

Для обозначения группы внутриутробной инфекции, которые вызывают поражения центральной нервной системы плода, предложена аббревиатура TORCH- toxoplasmosis, other (др. инфекции), rubella (краснуха), cytomegalia (цитомегалия), herpes simplex (герпесная инфекция). Своевременная диагностика этой патологии имеет большое значение для снижения перинатальной патологии.

Для своевременной пренатальной диагностики патологии плода необходимо всех беременных с отягощенным акушерским анамнезом обследовать на носительство латентно текущих инфекции [53, 60, 94, 109, 151, 204, 207, 208].

Исследования последних лет показали, что у большинства женщин с повторными выкидышами, с неразвивающейся беременностью имеется цитомегаловирус или смешанная персистентная вирусная инфекция. Цитомегаловирусная инфекция относится к латентной инфекции, которая

становится особо опасной при первичном инфицировании матери во время беременности. Она может привести к самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, антенатальной гибели плода, а также к развитию тяжелых уродств плода [8, 38, 46, 131, 138, 139, 213]. Персистируя, вирусы при определенных условиях приводят к активации системы гемостаза и иммунитета, которые непосредственно участвуют в процессах гибели и отторжения плодного яйца [7, 12, 26, 54, 55, 63, 134, 116].

Причины длительной задержки плодного яйца в матке весьма разнообразны и не всегда поддаются объяснению. В основе этого патологического состояния лежит угнетение сократительной деятельности матки.

Разные авторы неодинаково объясняют причины не состоявшегося аборта, понижение возбудимости подкорковых центров, нарушение гормонального баланса, изменения в самой матке и ее нервно-мышечном аппарате, сохранения в ней функционирующих частей ворсистой оболочки, продуцирующий хорионический гонадотропин.

При неразвивающейся беременности в более поздние сроки при длительном пребывании плодного яйца в матке плод подвергается мацерации, аутолизу, иногда гнилостному разложению. После 3 месяцев развития чаще происходит мумификация плода, а также после рассасывания жидкой части плодного яйца происходит пропитывание тканей солями кальция и возникает окаменение плода [37, 44, 45, 147].

По литературным данным при гибели плода полностью прекращается кровообращение в его сосудах, в то время как в межворсинчатом русле кровь еще некоторое время продолжает циркулировать, омывая поверхность ворсин.

Поэтому после гибели эмбриона остается еще длительное время единственным «свидетелем» дальнейших событий в хориальном мешке и окружающем его эндометрии. Именно здесь находит отражение основной патогенетический момент неразвивающейся беременности, первоочередность остановки фетоплацентарного кровотока при продолжающемся маточно-

плацентарном кровообращении. К вторичным изменениям ворсин хориона относятся коллапс капиллярной сети, сдувание эндотелиального покрова капилляров, медленное накопление стромальных фибробластов и усиленный синтез проколлагена (склероз стромы). Чем больше объем гидропического отека стромы ворсин, тем раньше наступила гибель эмбриона (до 5-6 нед.). Склероз стромы ворсин развивается позднее при функционирующем эмбриоплацентарном кровотоке. Последним погибает, омываемый материнской кровью, эпителий ворсин [77, 88, 96, 102, 133, 166, 176].

При не состоявшемся аборте поздних сроков плацента фиброзно перерождается и пропитывается солями кальция, чем объясняется характерный хруст ее при разрезе.

Гистологически отмечается гиалиновое перерождение ворсинок и облитерация их кровеносных сосудов [87, 92, 125, 130, 174].

Частота гибели зародышей в матке значительно возрастает, если учитывать гибель бластоцит до и вскоре после имплантации, составляющих 20-40% всех оплодотворенных гамет. В этих случаях наблюдается субклиническая потеря эмбрионов, которая проявляется в задержке на несколько дней очередной менструации [54, 140, 198, 201, 216]. Критическими сроками эмбриогенеза человека является: имплантация на 7-14 день внутриутробного развития, а вторым важным моментом - плацентация или период органогенеза и начало формирования плаценты как органа, что соответствует 3-8 неделям беременности. Наиболее повышенную чувствительность к повреждающим антигенам зародыши испытывают в периоды имплантации и плацентации, поскольку в эти сроки наблюдается высокая интенсивность обмена веществ и сложные морфологические и функциональные преобразования [109, 125, 148, 149].

Процесс имплантации проявляется взаимодействием бластоцисты с эндометрием, зависящим от физиологической и генетической полноценности бластоцисты, секреторной и гистохимической перестройкой эндометрия, а также формообразовательной реакцией последнего в ответ на специфическую

индукцию бластоцисты. Нарушение одного из вышеперечисленных факторов приводит к аномалии плаценты и гибели зародыша на различных сроках гестационного периода [86, 147, 177].

Основной причиной в I триместре у женщин с эндокринными нарушениями репродуктивной системы является гиперандрогения (73,5%), которую у 41,7% возможно диагностировать лишь при наступлении беременности. Гиперфункция яичников, как причина неразвивающейся беременности, наблюдается у 26,5% женщин [21, 77, 80, 206]. При снижении функции яичников наблюдается функциональная неполноценность эндометрия и миометрия, что является неблагоприятным фактором для прогрессирования беременности [115, 118].

Частым, но не постоянным симптомом НБ в ранние сроки является кровянистые выделения из половых путей, которые чаще появляются в день предполагаемой гибели плода [21, 37, 120, 118, 160].

Отмечается также, чем больше срок беременности к моменту гибели плода, тем реже встречается кровомазанья, при гибели плода после 24 недель - это наблюдается очень редко.

Диагноз неразвивающейся беременности во второй половине беременности ставится при наличии признаков, которые указывают на внутриутробную гибель плода, а именно, отсутствие шевеления, сердцебиения плода, несоответствие сроку беременности. Клинические признаки нарушения раннего развития характеризуется появлением симптомов угрожающего выкидыша через более или менее продолжительный промежуток времени от момента гибели эмбриона [37, 44, 64, 133, 210].

Ранняя диагностика НБ имеет важное практическое значение, поскольку она способствует сокращению сроков обследования больной и уменьшению риска возникновения осложнений, связанных с длительным пребыванием погибшего плодного яйца в полости матки [9, 23, 35, 59, 184]. Существенную помощь в этом направлении оказывают диагностические методы исследования, как эхография, определение уровня половых стероидов и

белковых гормонов в моче и плазме крови беременных женщин [25, 31, 141, 166, 197, 200].

В настоящее время ультразвуковая эхография позволяет установить диагноз НБ задолго до появления клинических симптомов, которое имеет большое значение для своевременной диагностики и проведения соответствующих лечебных мероприятий. При применении метода УЗД в комплексе с клиническими данными достоверность диагноза составляет 100% [97]. Наиболее частым осложнением, возникающим при НБ, является кровотечение. В связи, с чем у многих исследователей вызывает интерес изучение системы гемостаза.

§1.2. Особенности состояния гемостаза при неразвивающейся беременности

По мнению большинства авторов, задержка погибшего плодного яйца в матке приводит к значительным изменениям всех основных показателей свертывающей системы крови [43, 62, 82, 144, 152, 209]. При этом степень тяжести осложнений зависит от продолжительности пребывания погибшего плодного яйца в матке (Неъматова З.Г., 2003).

Гипофибриногенемия при внутриутробной гибели плода впервые описана Weiner и соавтор. В дальнейшем М.А. Петров-Маслаков и М.А. Репина, Pritchard отметили, что в этих случаях у беременных могут наблюдаться гипергепаринемия, повышение фибринолитической активности крови и снижение активности прокоагулянтов. Ю.М. Блошанский и Г.С. Мучиев отмечают, что у 16% женщин при этой патологии кровопотеря в родах почти вдвое превышает физиологическую кровопотерю [22, 28, 90, 217].

По данным З.Д. Федорова (1970) у женщин в момент массивного кровотечения при наличии мертвого плода в матке наблюдалось как резкое повышение фибринолитической активности крови, так и снижение содержания фибриногена, что свидетельствует о сочетании патологии коагулопатии потребления острым фибринолизом [89, 124, 148, 149, 203].

Через 2 недели после гибели плодного яйца появляется различной степени выраженности признаки гиперкоагуляции крови, повышается агрегационно-адгезивная функция тромбоцитов. Все это вызывает нарушение микроциркуляции.

В то же время имеются данные об отсутствии взаимосвязи между патологическим кровотечением при НБ и первичным нарушением гемостаза [10, 28, 78, 153]. Авторы склонны связывать возникновение кровотечения с патологическим процессом, вызвавшим гибель плода, а не с длительностью пребывания плода в матке. Пребывание мертвого плода в полости матки в течение 6-7 дней, как правило, не вызывает развития патологического кровотечения, а нахождение его до 2 недель приводит к патологическому кровотечению у 15-35% женщин [8, 34, 39, 67, 135, 143]. При задержке мертвого плодного яйца в матке до 3-4 недели патологическое кровотечение имело место у 35-40% больных. Свертывающая система крови этих больных находится в субкомпенсированной фазе.

При задержке мертвого плодного яйца до 5 недель и более, чаще наступает резкое снижение основных показателей свертывания крови до критических уровней - это фаза декомпенсации свертывающей системы крови. У 70-80% больных наблюдается патологическое кровотечение, а у 7% больных - кровотечение, угрожающее жизни. Особенно опасно в случае НБ родоразрешение при поздних сроках беременности [23, 112, 132, 184].

При НБ различают три формы нарушения гемокоагуляции [32, 71, 76, 80]. Явная форма характеризуется потерей способности крови к свертыванию ввиду резкого падения уровня факторов свертывания или повышенного фибринолиза и проявляется обильным маточным кровотечением.

При скрытой форме отсутствует явное кровотечение, но имеется субкритическое снижение уровня фибриногена (ниже 100 мг/% на 100 мл плазмы) или очень высокая фибринолитическая активность крови.

Для потенциальной формы характерно отсутствие кровотечения и снижение фибриногена до 150 мг/% на 100 мл плазмы и ниже.

Тяжесть нарушения свертывания крови при задержке в матке неразвивающегося плодного яйца зависит от срока задержки, а также в определенной степени зависит от причины, обусловившей гибель плода.

Одни авторы считают, что при синдроме мертвого плода развивается острая или подострая форма ДВС-синдрома [29, 79, 83]. Другие высказывают мнение о том, что у женщин с внутриутробной гибелью плода в течение какого-то времени развивается хроническая форма ДВС-синдрома [19, 74, 127, 128].

С подострой формой ДВС-синдрома с профилактической целью противотромботической терапии, развившейся в результате длительной (более 4 недель) задержки мертвого плода в матке, является периодическое купирование дефицита АТ-III (антитромбина). Для этой цели широко используется подкожное введение гепарина [24, 27, 82, 107, 175]. Дозы гепарина, используемые при этом, как правило, не превышают 25000-30000 ЕД/сут и считаются «малыми дозами», которые не вызывают выраженной гипокоагуляции.

Действие малых доз гепарина реализуется путем инактивации активированных факторов свертывания крови комплексами АТ-III-гепарин, что существенно блокирует активацию тромбообразования в крови, но не нарушает гемостатический потенциал. В присутствии гепарина реакция тромбин-фибриноген приводит к образованию фибринового сгустка измененной структуры, что облегчает его последующий фибринолиз. По данным А.Д. Макацария (1985) комплекс гепарина с антитромбином III обладает антитромбопластинным, антитромбиновым свойством, а также способностью уменьшать прочность структуры фибринового сгустка. Антикоагулянтное действие гепарина усиливается за счет его способности повышать отрицательный заряд интимы сосуда, стабилизации молекулы фибриногена и увеличения потенциала системы [82].

Противопоказанием к гепаринотерапии являются аллергия к препарату, а также наследственные и врожденные дефекты системы гемостаза

(тромбоцитопении, гипофибриногенемия, гемофилия, гипотромбинемии), при которых минимальная гепаринемия может либо усугубить, либо спровоцировать опасную для жизни гипокоагуляцию. Следует учесть, что гипопротромбинемия, вызванная назначением антивитаминов К, может быть лишь временным противопоказанием к гепаринотерапии - только на период действия непрямых антикоагулянтов.

Антикоагулянтный и противотромботический эффекты гепарина потенцируются одновременным назначением реополиглюкина, эуфилина, компламина, курантила, аспирина, которые оказывают антиагрегантное действие. С целью оптимизации действия гепарина необходимо назначение СЗП (свежезамороженной плазмы) в объеме 200 мл с учетом периода полураспада АТ-III (через каждые 4-5 сут.)

Контрольные исследования свертывания крови нужно проводить через 30 мин после очередного внутривенного введения гепарина. При подкожном применении гепарина тесты гемостаза следует проводить через 4-5 ч после очередной инъекции [24, 90, 154, 158].

С целью подавления избыточного фибринолиза, предотвращение прогрессирования внутрисосудистого свертывания крови предохранение вновь переливаемых компонентов крови от преждевременного разрушения и внутрисосудистого потребления используются ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс) в дозе не менее 10 мг/кг [97, 132].

Таким образом, задержка плодного яйца в матке приводит к значительным изменениям всех основных показателей свертывающей системы крови. При этом степень тяжести осложнений зависит от продолжительности пребывания погибшего плодного яйца в матке. У 70-80% больных наблюдается патологическое кровотечение, а у 7% больных - кровотечение, угрожающее жизни. Особенно опасно в случае НБ родоразрешение при поздних сроках беременности (Серов В.Н. и соав., 1998). В настоящее время нет единого метода прерывания НБ, особенно в поздних сроках. В литературе нет четких данных о прерывании НБ с применением

простагландинов. Проведение превентивной терапии для коррекции гемостаза, применение простагландинов для прерывания НБ имеет большое значение для профилактики осложнений.

§1.3. Современные представления о функционировании иммунной системы при физиологической и неразвивающейся беременности

Несмотря на достигнутые в последние годы значительные успехи в области иммунологии репродукции сущность многих процессов, происходящих в организме беременной, остается неясной [13, 48, 157, 156]. Физиологическое течение беременности во многом определяется комплексом иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, обуславливающих известный уровень толерантности организма беременной женщины к аллоантигенам плода [52, 113, 155, 172, 186].

Состояние гестационной иммунологической толерантности обеспечивается функционированием иммуносупрессивных механизмов, которые связаны в основном с действием трех факторов: специфических антител, комплексом антиген-антитело, антигенами в толерогенной форме [182, 191].

Во время беременности происходит глубокая иммунологическая перестройка женского организма, обеспечивающая выживание и развитие плода [93, 195, 192].

С развитием беременности формируется временный орган – плацента, которая продуцирует большое количество гормонов и выступает в роли иммунологического барьера, синтезируя иммуносупрессивные факторы, что создает иммунологически привелигированные условия для развития плода [48, 58, 69, 192]. Барьерная функция плаценты является крайне важной для сохранения беременности, изменение которой ведет к развитию иммунологической реакции, направленной на отторжение плода [15, 73].

При беременности организм женщины контактирует с различными потенциально иммуногенными чужеродными антигенами, имеющимися у

аллогенного внутриутробного зародыша [20, 84]. Считается, что ключевым фактором, обеспечивающим сохранение беременности, является трофобласт. Эта ткань в значительной мере предохраняет переход материнских лимфоцитов к плоду, а также осуществляет протективный эффект за счет поверхностно-молекулярной структуры трофобласта и благодаря синтезу факторов, которые блокируют антитело или клеточноопосредованный иммунный лизис *in vivo* [84]. Трофобласт служит границей материнских и плодовых тканей, защищает организм матери и плода от взаимного повреждения, обладая способностью иммунологического фильтра для анти-HLA большинства антиплацентарных антител [15, 167].

Установлено, что трофобласты способны захватывать иммуноглобулин G и высвобождать его в неизменном виде, что указывает на их участие в процессе передачи материнских антител через плаценту [20].

Считается, что одним из механизмов неразвивающейся беременности являются нарушения в иммунной системе [81].

Однако большинство исследований посвящено изучению лишь отдельных звеньев системы иммунитета. Это регистрация антиплацентарных антител, определение количества Т- и В-лимфоцитов, смешанной культуры лимфоцитов, иммуноглобулинов и т.д. [155, 157].

Успехи клинической иммунологии позволяют с новых позиций оценить иммунный статус беременных. Для правильной оценки состояния иммунной системы необходимо знать содержание и соотношение Т- и В-клеток и их субпопуляций, а также их функциональную активность.

Нужно отметить, что данные по оценке системы иммунитета при НБ немногочисленны и носят противоречивый характер [20, 84].

Известно, что содержание в крови общего пула Т-лимфоцитов в целом отражает работу Т-системы лимфоцитов [182, 186]. Некоторые исследователи, не обнаружив особых отличий в количестве циркулирующих Т-лимфоцитов между женщинами с физиологическим течением беременности и

неразвивающейся беременностью, полагают, что Т-система лимфоцитов не имеет существенного значения в развитии этой патологии.

В то же время некоторые исследователи выявили различия в содержании Т-лимфоцитов при указанных состояниях [182]. Физиологическая беременность сопровождается сравнительно небольшим дефицитом Т-лимфоцитов, что, очевидно, служит признаком адекватной реакции иммунной системы на аллоантиген плода [58, 191, 195].

При неразвивающейся беременности, по данным одних авторов, дефицит Т-лимфоцитов углубляется по сравнению с нормальной беременностью [69]. Напротив, по мнению других ученых, при неразвивающейся беременности количество Т-лимфоцитов увеличивается [73].

Наиболее точным методом определения количества циркулирующих Т-лимфоцитов считается тест с использованием моноклональных антител [172].

При изучении функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции бластной трансформации с ФГА была установлена сниженная реакция в I и III триместрах нормальной беременности по сравнению с небеременными женщинами [20, 58, 69]. В исследованиях Г.М. Савельевой и соавтр. процент трансформированных клеток достоверно не изменялся на протяжении беременности и не отличался от показателей здоровых небеременных того же возраста [114].

В культурах лимфоцитов, полученных от женщин с неразвивающейся беременностью, было отмечено резкое снижение ответа лимфоцитов на ФГА. Важно подчеркнуть, что в зависимости от тяжести заболевания отмечается угнетение лимфобластной трансформации на ФГА. Эти данные согласуются с приведенными выше сведениями о снижении функциональной активности Т-системы лимфоцитов, что проявляется в уменьшении количества Т-клеток и снижении их способности трансформироваться в лимфобласты под влиянием ФГА.

По результатам исследований, проведенных в последние годы, становится понятным, что ключевой фигурой, обеспечивающей относительную толерантность матери к аллоантигенам плода, являются Т-лимфоциты-супрессоры. Было показано, что при нормальной беременности содержание Т-супрессоров и их функциональная активность заметно увеличивается с прогрессированием беременности [15, 84, 195]. Причем, это увеличение происходит на фоне общего снижения количества Т-лимфоцитов [157].

По мнению Чернышева с соавт. (1989), в первые два триместра гестационного периода, высокая активность Т-супрессоров может быть обусловлена сочетанным повышением уровня двух специфических белков беременности - трофобластический β -гликопротеин и α_2 -гликопротеид, а в 29-36 недель – только α_2 -гликопротеид. Таким образом, нормальный гестационный процесс у человека характеризуется регулируемой иммуносупрессией, проявляющейся повышением функциональной активности Т-супрессоров, что может быть результатом регуляторного влияния специфических белков беременности в разные периоды. Для иммунологического обеспечения физиологически протекающей беременности характерна высокая функциональная активность Кона-индуцированных Т-супрессоров (8-36 нед), что во многом определяет защиту плода от агрессии со стороны иммунной системы беременной женщины. Перед родами (37-40 недель) происходит отмена супрессии, что выражается в резком снижении функциональной активности Т-супрессоров, и проявлении Кона-индуцированными клетками даже хелперного эффекта [155, 182].

В исследованиях Vjereke S. соавт. (1989) было выявлено, что повышенный уровень супрессии зависит от увеличения числа моноцитов, и которая не влияет на состояние их активации.

Супрессорный контроль Т-лимфоцитов за развитием гуморальных и клеточных иммунных реакций, направленных против плаценты и других

аллоантигенов, осуществляется на нескольких уровнях: это циркулирующие Т-супрессоры матери, Т-супрессоры – локализованные в децидуальной оболочке, Т-супрессоры, локализованные в регионарных лимфатических узлах, Т-супрессоры – проникающие в организм матери от плода [48, 113, 182].

По современным представлениям функциональная роль Т-супрессоров заключается в регуляции силы и продолжительности иммунного ответа, поскольку они проявляют депрессивную активность по отношению к Т-хелперам и В-лимфоцитам, трансформирующимся в плазмоциты [156, 172].

Нужно признать, что беременность уникальна в иммунологическом смысле. При беременности развивается относительная иммунологическая толерантность по отношению к аллоантигенам плода. Относительность такой толерантности видна из того, что в процессе беременности возрастает сенсibilизация организма, что проявляется в постепенном усилении гуморальных и клеточных иммунных реакций, направленных против плаценты и других аллоантигенов. Парадокс заключается в том, что невынашивание беременности вызывается либо повышенной иммунной реакцией, либо, напротив, резким снижением аллоиммунных реакций.

Учитывая важную роль Т-супрессоров в поддержании иммунологического гомеостаза, интересно проанализировать работы, посвященные изучению этих клеток у женщин с неразвивающейся беременностью.

Большей частью исследователей отмечено снижение содержания Т-супрессоров при НБ [20, 84]. В то же время, некоторыми учеными не выявлено изменений в содержании этих клеток при НБ.

К сожалению, немногочисленность работ, посвященных оценке роли Т-супрессоров в развитии НБ, не позволяет дать однозначного ответа.

Другим регуляторным звеном являются Т-хелперы. В процессе иммунного ответа, Т-хелперы выполняют роль помощников при формировании клеточных и гуморальных реакций [156, 182]. Содержание Т-

хелперов, маркированных Fc-рецептором к иммуноглобулину M, по данным ряда авторов, снижается по мере прогрессирования беременности [20].

В единичных работах, посвященных НБ, отмечается снижение числа Т-хелперов по сравнению с физиологической беременностью. Аналогичная картина наблюдается и при различных аутоиммунных расстройствах. Это обстоятельство, очевидно, объясняется тем, что Т-хелперы оседают в лимфоидных тканях и их способность к рециркуляции снижается.

Работа В-системы лимфоциты оценивается, в основном, по двум параметрам: по содержанию в крови циркулирующих В-лимфоцитов и уровню сывороточных иммуноглобулинов.

При физиологической беременности рядом исследователей не выявлено различий в содержании В-лимфоцитов от небеременных женщин [20, 48, 186]. Однако большинством ученых при нормальной беременности отмечается снижение числа В-лимфоцитов в соответствии со сроком беременности.

При НБ отмечается рост количества В-лимфоцитов, причем рост коррелирует с тяжестью патологического процесса. Поскольку эти изменения происходят на фоне повышенного синтеза антител, можно полагать, что В-лимфоциты выходят из лимфоидных органов и их способность к рециркуляции повышается.

В то же время, при НБ отдельными авторами регистрировалось сниженное количество В-лимфоцитов, а другими не выявлено достоверных различий между физиологической беременностью и НБ.

При изучении гуморального звена иммунитета установлено достоверное снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов G, A, M в III триместре беременности, что объясняется депрессией их биосинтеза и гемодилюцией. Однако не всеми исследователями выявлены существенные изменения в содержании сывороточных иммуноглобулинов при беременности [191, 192].

По данным Г.М. Савельевой и соавт. [15, 20], содержание Ig A и M не изменяется на протяжении всей беременности, а количество IgG в сыворотке

достоверно нарастает к 36-й неделе беременности и снижается к моменту родов. Р.М. Зорин и Н.А. Зорина объясняют снижение уровня IgG при беременности, в основном, гемодилуцией, обусловленной проникновением в кровотоки плода материнского IgG, а неизменный уровень IgM указывает на активный биосинтез этого класса иммуноглобулина, который нивелируется гемодилуцией.

Изучение содержания иммуноглобулинов при НБ не дало однозначных результатов. Так, некоторыми учеными не выявлено достоверных различий в содержании сывороточных иммуноглобулинов классов А, Е, G и М при физиологическом течении беременности и НБ. В то же время большинством исследователей обнаружено изменение соотношения иммуноглобулинов в зависимости от сроков неразвивающейся беременности.

Изучение клеточных иммунных реакций, направленных против плацентарных и других тканевых антигенов, проведено при НБ с помощью классического теста торможения миграции лейкоцитов и методом непрямого розеткообразования.

Было установлено, что под влиянием тканевых антигенов, в основном плацентарного, происходит в культуре сенсibilизированных лимфоцитов *in vitro* усиление продукции фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов, как показателя Т-клеточной сенсibilизации. Причем, возрастание тяжести НБ сопровождается усилением продукции указанного фактора по сравнению с неосложненной беременностью.

В нескольких работах приведены данные о том, что в крови беременных обнаруживаются субпопуляции антигенсвязывающих лимфоцитов, т.е. клеток, несущих специфические рецепторы к антигенам плаценты, почек, матки, лимфатических узлов и др. [58, 84]. Наибольшее количество антигенсвязывающих клеток выявлено в реакции с антигенами из плаценты и почки. Повышенное содержание лимфоцитов, реагирующих с антигенами из почки, авторы объясняют наличием перекрестных антигенов между почкой и плацентой.

Известно, при нормальной беременности усиливаются клеточные аллоиммунные реакции, что регистрируется методами смешанной культуры лимфоцитов, бластной трансформации лимфоцитов с антигеном, тестом торможения миграции лейкоцитов и регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов. По мере увеличения срока беременности интенсивность указанных реакций нарастает, достигая максимума к моменту родов.

В обзоре литературы были приведены разноречивые данные об особенностях функционирования иммунной системы матери при физиологической беременности и неразвивающейся беременности. Нет данных о влиянии простагландинов на иммунную систему при прерывании НБ.

§1.4. Методы прерывания неразвивающейся беременности при различных сроках

Известно, что внутриутробная гибель плода обычно сопровождается слабостью родовой деятельности, а существующие методы родоразрешения и родостимуляции становятся менее эффективными, чем при живом плоде.

Механизмы развития первичной и вторичной слабости родовой деятельности при внутриутробной гибели плода практически не изучены. Способы коррекции сократительной деятельности матки в клинике требуют уточнений и новых методических подходов, а также при внутриутробной гибели плода наступает нарушение доступности окситоцина к окситоциновым рецепторам мембран миометрия [2, 4, 30, 126, 190, 199, 215].

При НБ до 14 недель эвакуацию плодного яйца, как правило, производится одномоментно путем инструментального опорожнения полости матки.

Искусственное прерывание беременности в поздние сроки до сих пор продолжает оставаться одной из серьезных проблем в акушерстве [3, 5, 14, 85, 99, 100, 210].

В последнее время наиболее распространенным (до 70%) методом искусственного прерывания беременности в поздние сроки в США стала операция расширения шейки матки с помощью ламинарий и эвакуации плодного яйца - Dilatation Evacuation (Д α Е). Такой подход, во всяком случае, при сроке беременности до 16 недель, позволяет значительно снизить уровень заболеваемости и смертности [49, 188]. Учитывая, что при сроке беременности до 16 недель интраамниальное введение простагландинов или хлорида натрия затруднено, этот метод имеет большие преимущества.

По данным ВОЗ в мире ежегодно производится от 20 до 30 млн. аборт, причем около 15% из них во II триместре [117, 129, 132].

Однако применяемые в настоящее время методы искусственного прерывания беременности в поздние сроки не всегда являются достаточно эффективными и безопасными. По результатам исследования, проведенного в рамках Объединенной программы по изучению аборта (JPSA), частота осложнений при прерывании беременности во II триместре существенно выше, чем при прерывании ее в I триместре (7,8% при сроке беременности до 12 недель и 25,1% при 13 недель и более) [49, 77, 85, 99, 100, 126, 145, 178].

В связи с этим разработка новых, более совершенных методов прерывания беременности в поздние сроки приобретает все большее практическое значение.

Искусственное прерывание беременности в поздние сроки заняло определенное место в ряде других акушерских операций лишь на рубеже XIX и XX столетий. Было предложено большое количество различных способов возбуждения сократительной активности матки с целью вызывания аборта (амниотомия, метрейрез, введение в матку различных растворов и т.д.). При применении высоких доз окситоцина в ряде сообщений указывается на значительную опасность водной интоксикации, развитию повреждений головного мозга. Это связано с применением высоких доз растворов, обладающих антидиуретическими свойствами, а также внутривенным

введением значительных объемов жидкостей, не содержащих электролитов [173, 199, 217].

Сравнительно недавно наиболее эффективным и безопасным методом прерывания беременности в поздние сроки считалось влагалищное или малое кесарево сечение. Но операция гистеротомия является достаточно травматичной и нередко сопровождается различными осложнениями [61, 170]. В связи с этим, по мнению экспертов ВОЗ, гистеротомия должна производиться только при необходимости быстрого, одномоментного удаления плодного яйца при неподготовленных родовых путях, а также при показаниях к стерилизации.

До последнего времени как у нас в стране, так и за рубежом наиболее широкое распространение получил, предложенный в 1934г. Aburel, метод прерывания беременности в поздние сроки с помощью интраамниального введения гипертонического раствора хлорида натрия.

Существует несколько модификаций указанной методики, однако чаще всего используют 20% раствор хлорида натрия, который вводят путем амниоцентеза трансабдоминально или через передний влагалищный свод [50, 163].

Процент осложнений при прерывании беременности во II триместре с помощью интраамниального введения 20% раствора хлорида натрия, по данным различных авторов, колеблется от 1,7 до 2,2% [170].

Серьезным осложнением, характерным для этого метода, является гипернатриемия, вызывающая головную боль и снижение артериального давления. К более редким осложнениям относятся гемолиз эритроцитов крови, анурия, коматозное состояние, судорожный синдром, шок и др. (163). В общей сложности осложнения, развивающиеся в результате интраамниального введения 20% раствора хлорида натрия, встречаются в 0,4% случаев [187].

Из других осложнений отмечают неполный аборт (10,7%), кровотечения, не связанные с коагулопатическими нарушениями (2,1%) и воспалительные заболевания тазовых органов (1,8%).

Замечено, что частота осложнений при интраамниальном введении гипертонического раствора хлорида натрия снижается с возрастанием срока беременности и повышается при относительном увеличении количества вводимого раствора и длительности самого аборта [11].

В основе механизма действия гипертонического раствора хлорида натрия лежит увеличение локального синтеза эндогенных простагландинов в децидуальных клетках за счет повреждения под влиянием осмотического действия хлорида натрия лизосомальных мембран и освобождение фосфолипазы А₂-фермента, играющего ключевую роль в синтезе эндогенных простагландинов.

При прерывании беременности с помощью 20% раствора хлорида натрия было обнаружено повышение уровня эндогенных простагландинов в крови [98, 181].

Особый интерес к простагландинам определяется их способностью стимулировать сократительную способность миометрия в любые сроки беременности. В свою очередь длительное внутривенное введение больших доз простагландинов, необходимых для прерывания беременности в поздние сроки, сопровождается большим количеством побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея, флебиты по ходу пунктируемых вен) [61, 66, 75, 106].

Тяжесть побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта заставила отказаться и от ряда других способов введения естественных простагландинов [164, 142, 161, 173].

Впервые простагландины описали в 1936 г. лауреат Нобелевской премии von Euler и Goldblatt. Они изучили стимулирующую активность спермы человека на гладкую мускулатуру.

Авторы полагали, что эта активность связана с жирной ненасыщенной кислотой, которая была названа простагландином. Эти 20 жирных углеродных кислот были названы простагландинами, исходя из предположения, что они возникают в простате, но в действительности оказалось, что они образуются в

семенных пузырьках. Их образование ни в коей мере не ограничивается также семенной жидкостью или даже репродуктивной системой.

Теперь известно, что простагландины продуцируются буквально всеми тканями. ПГ не депонируются в тканях и имеют короткий жизненный цикл. Их биологическое действие реализуется в 3 основных направлениях:

- 1) действие на клетку, в которой они вырабатываются;
- 2) влияние на окружающие клетки;
- 3) воздействие на ткани, находящиеся на значительном отдалении от места биосинтеза.

В настоящее время различают 4 группы ПГ: А, В, Е и F. Каждая группа состоит из целого ряда родственных соединений, которые дают сходный биологический эффект [111, 165].

ПГ имеются во многих тканях, но их концентрация обычно очень низкая (1 мг на 1 г сырой ткани). Семенная жидкость человека наиболее богата ПГ.

Действие ПГ Е, F, А и В не является идентичным. ПГ Е₁, Е₂, F₁-альфа и F₂-альфа обладают наиболее выраженной биологической активностью и оказывают сильное стимулирующее действие на гладкую мускулатуру матки [1, 66, 169, 178].

ПГ оказывают не невральное, а внутриклеточное действие. Большую роль здесь играют деполяризация мембраны и освобождение ионов кальция. ПГ синтезируются в микросомах из арахидоновой кислоты и действуют на плазматические мембраны соседних клеток. Они обладают широким спектром биологического действия, но продолжительность их действия невелика, поскольку в организме они подвергаются быстрой инактивации.

Следует отметить, что ПГ влияют на активность фермента аденилциклазы, регулирующей содержание в клетке циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ). Как известно, гормональная регуляция в организме происходит с участием цАМФ [2]. Очевидно, поэтому ПГ, влияя на биосинтез цАМФ, усиливают или ослабляют действие гормонов на клетки. В то же время

сами ПГ не относятся к истинным гормонам, поскольку не выделяются железами внутренней секреции.

Существует мнение, что ПГ воздействуют на адренорецепторы матки, вызывая раздражение, α -рецепторов и угнетение β -рецепторов, что ведет к сокращениям матки [111].

Embrey и Morrison, Karim и соавтор. установили, что ПГ E_1 и F_2 -альфа стимулировали сокращения мышечных полосок, полученных из верхнего сегмента матки при операции кесарево сечения, в то же время кусочки миометрия из нижнего сегмента были относительно нечувствительными к действию этих веществ.

Окситоцин в противоположность ПГ стимулирует сокращения всех отделов матки. Таким образом, действие ПГ на матку в процессе родов, особенно в периоде раскрытия, выгодно отличается от окситоцина.

Обнаружено угнетающее действие прогестерона на образование ПГ (Elderling et al., 1990). Механизм ингибирующего действия прогестерона на синтез ПГ до конца не изучен. Важную роль в этом процессе играет угнетение активности фосфолипазы A_2 и фосфолипазы C , обеспечивающих высвобождение из фосфолипидов арахидоновой кислоты, доступность которой считается лимитирующим фактором в биосинтезе ПГ.

Есть также мнение о том, что под действием прогестерона снижается активность простагландин-синтетазы (Smith and Kelly, 1988) и отмечается повышение активности 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназы превращающей ПГ в неактивные метаболиты.

Эстрадиол, напротив, стимулирует секрецию ПГ F_2 -альфа и ПГ E_1 и E_2 в эндометрии (Avel Baird, 1980). Одним из основных механизмов увеличения образования ПГ под влиянием эстрогенов может быть стимуляция фосфолипазы.

Совместное действие прогестерона и эстрадиола в ходе менструального цикла обуславливает сложную картину зависимости синтеза ПГ от

меняющихся концентраций обоих гормонов и их соотношения. Обнаружено, что эстрадиол стимулирует секрецию ПГ F₂-альфа и ПГ E₂ в эндометрии, извлеченном в пролиферативную фазу цикла.

Таким образом, сам по себе прогестерон угнетает синтез ПГ, однако повышает чувствительность эндометрия к действию эстрадиола.

Предложены следующие методы введения ПГ внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно, интра и экстраамниально, вагинально.

Из осложнений, которые могут наблюдаться при передозировке ПГ следует отметить покраснение лица, головную боль, чувство сдавления в груди, боль спастического характера в животе, пояснице, тошноту, рвоту, понос, тахикардия. При внутривенном введении препаратов иногда наблюдаются местные флебиты.

Противопоказаниями для применения ПГ является бронхиальная астма, крапивница, аллергические реакции на введение лекарственных веществ и другие.

Ряд авторов при применении ПГ отметили развитие гипертонуса матки [110, 194]. Это может быть обусловлено, прежде всего, величиной дозы ПГ, а не свойствами самого препарата. Уменьшение дозы приводило к исчезновению гипертонуса. Чаще гипертонус наблюдается при внутривенном введении ПГ.

Важным показателем, характерным успех родовозбуждения с помощью ПГ, является длительность родов. Установлено, что она зависит от зрелости шейки матки, числа предшествующих родов, дозы препарата, способа его введения, чувствительности организма к данному соединению, наличия живого или мертвого плода. Так, при внутривенном введении ПГ F₂-альфа средняя длительность родов составляет примерно 7 ч (у первородящих – 7 ч 30 мин, у повторнородящих 4 ч 30 мин, при мертвом плоде -7 часов).

Заслуживает внимания сообщение Л.С. Персианинова и соавторов о том, что при продолжении введения ПГ в третьем периоде родов величина

кровопотери значительно уменьшается и составляет в среднем 150 мл [110, 111].

Таким образом, ПГ могут быть использованы для профилактики гипо- и атонических кровотечений при родах.

Особый интерес к ПГ определяется их способностью стимулировать сократительную активность миометрия в любые сроки беременности. Первое сообщение об успешном клиническом применении ПГ с целью возбуждения и стимуляции родовой деятельности дало основание для их практического использования и в качестве средств, вызывающих аборт [164].

С учетом способности ПГ вести себя как тканевые гормоны был предложен внутриматочный (экстра или интраамниальный) метод их введения [99]. Накопленный клинический материал подтверждает относительную эффективность и безопасность экстраамниального введения ПГ.

Однако серьезным недостатком такого способа является потребность в частых повторных инъекциях препарата и связанная с этим необходимость длительного пребывания постоянного катетера в полости матки, что значительно увеличивает риск развития инфекции. Вследствие этого рассматриваемый метод используется все реже и в настоящее время в большинстве стран не применяется [170].

По данным М. Вугдеман [178] частота разрывов шейки матки при использовании интраамниального способа введения ПГ была в 30 раз выше, чем при применении гипертонического раствора хлорида натрия.

По последним статистическим данным количество летальных исходов при прерывании беременности с помощью интраамниального введения ПГ составляет 20,6 случая на 100 000 абортов [61, 180, 181, 187].

Очевидно, что сокращение длительности аборта на 5-8 ч при использовании ПГ не может компенсировать отмеченных недостатков. По мнению экспертов, JPSA от интраамниального метода введения естественных ПГ следует отказаться.

Значительным шагом вперед явилось создание синтетических аналогов ПГ, обладающих гораздо большей активностью и продолжительностью действия, чем их естественные предшественники. Фармакологические особенности новых препаратов позволили разработать иные методы прерывания беременности поздних сроков [17, 18, 65, 99].

Контролируемые исследования в рамках ВОЗ показали, что вагинальное введение свечей, содержащих 1,5 мг 15 ме P_g F₂-альфа, с интервалом 3 часа вызывает выкидыш в пределах 24-30 часов в 92% случаев при средней продолжительности аборта 14-15 часов [178, 181]. Эффективность внутримышечного введения 15 ме P_g F₂-альфа (200-300 мкг через 3 часа) составляет в пределах 1 суток 85% при средней продолжительности аборта 14,7 часов.

Еще больший процент положительных результатов при внутримышечном введении 15 ме P_g F₂-альфа является достаточно эффективными и безопасными методами прерывания беременности во II триместре.

Однако сравнительно высокая частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта в определенной степени ограничивает их применение [178].

Механизм действия гипертонического раствора мочевины (80 г мочевины, растворенной в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия) до конца не изучен [162]. Предполагают, что осмотическое повреждение амниона ведет к высвобождению ПГ, которые вызывают сокращения матки и аборт. Интервал между инъекцией и абортом обычно равен приблизительно 50 ч. При изолированном применении раствора мочевины малоэффективен. По этой причине введение мочевины обычно сочетают с внутриамниотическим введением динопростона в дозе 2,5-5 мг.

Таким образом, еще предстоит определить наиболее оптимальный метод искусственного прерывания беременности в поздние сроки [100, 126, 100].

Наибольшее распространение в мире получил терапевтический аборт. Однако в нашей стране еще не накоплен достаточный опыт для окончательного суждения об эффективности и, главное, безопасности использования медикаментозных средств для индукции сократительной активности матки во II триместре беременности.

Таким образом, по данным литературы можно сделать следующее заключение:

- ◆ УЗИ позволяет установить НБ задолго до появления клинических симптомов, что имеет большое значение для своевременной диагностики и проведения соответствующих лечебных мероприятий.
- ◆ Причины, приводящие к гибели плода многочисленны, однако среди них преобладают, инфекционные, генетические и гормональные факторы.
- ◆ Для своевременной пренатальной диагностики патологии плода необходимо всех беременных с отягощенным акушерским анамнезом обследовать на носительство латентно текущих инфекции.
- ◆ В 26-66% случаев причину НБ выяснить не удается. Многие вопросы патогенеза НБ являются предметом дискуссии.
- ◆ Применение таблетированных форм простагландинов является эффективным, однако еще недостаточно изучены методы прерывания неразвивающейся беременности во II триместре.
- ◆ Не изучены механизмы гемостаза у женщин с НБ при применении ПГ.
- ◆ Имеется много нерешенных вопросов в отношении иммунного статуса организма матери на гибель плода.
- ◆ Все это диктует необходимость дальнейшего изучения этиологических и патогенетических факторов НБ с целью проведения адекватного лечения и реабилитации женщин.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая клиническая характеристика обследованных женщин с НБ

Сбор клинического материала проводился с 2001 по 2005 гг. в клинике Первого ТашГосМи в Центре репродуктивного здоровья, директор - проф. Каттаходжаева М.Х. и на базе Городского Перинатального центра города Ташкента - гл. врач к.м.н., доцент Садыкова М.Х.

Биохимические исследования проводились в биохимической лаборатории института Первого ТашГосМИ - зав. проф. Ходжиметов А.А.

Иммунологические исследования проводились в Институте Иммунологии АНРУз - директор проф. Арипова Т.У.

Диагноз НБ устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинических и параклинических данных.

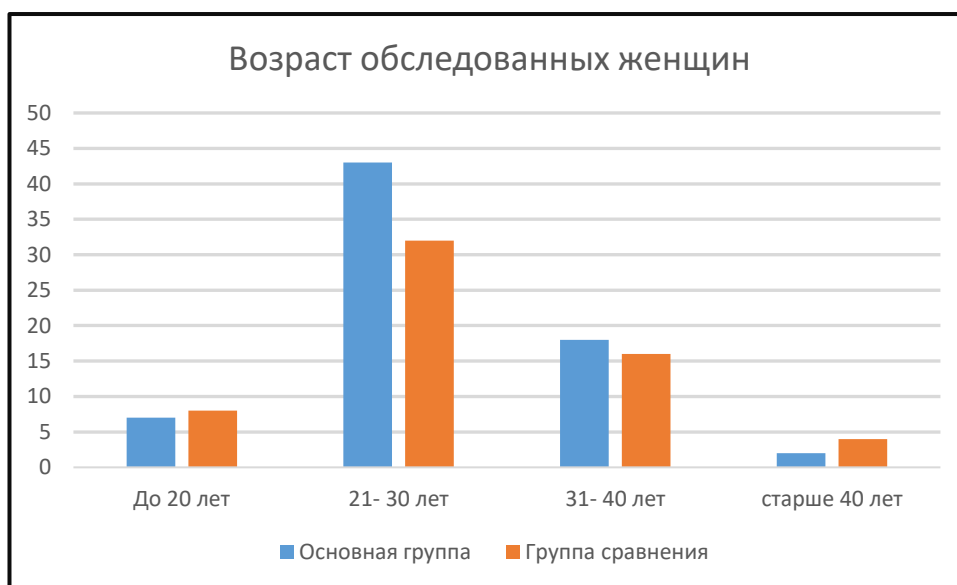
Под наблюдением находились 110 женщин с НБ в сроки от 5- 6 недель до 26- 27 недель. Основную группу составили 70 женщин с НБ, у которых беременность была прервана с применением простагландинов. При этом 40 пациенткам (I группа) в прерывании НБ был применен простагландин E1 - мизопростол в виде таблеток сублингвально. В 30 случаях (II группа) применен ПГ E2- динопростон вагинально в свечах. Группу сравнения составили 40 женщин с НБ, у которых беременность была прервана традиционными методами: путем кюретажа в I триместре и во II триместре путем амниоцентеза с применением 20% гипертонического раствора натрия хлорида. Контрольную группу составили 20 сравнительно здоровые беременные женщины с прогрессирующей беременностью в аналогичных сроках.

Все обследованные группы беременных были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил в I группе $26\pm 5,4$ лет, во II группе $26\pm 6,4$ лет, в III группе $25\pm 6,8$ лет, в IV группе $26\pm 4,2$ лет (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Распределение обследованных женщин по возрасту

Возраст обследованных женщин	Основная группа				Группа сравнения			
	I n = 40		II n = 30		III n = 40		IV n = 20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 20 лет	5	12,5	2	6,7	6	15	2	10
21- 30 лет	21	52,5	22	73,3	20	50	12	60
31- 40 лет	12	30	6	20	10	25	6	30
старше 40 лет	2	5	----	----	4	10	-----	-----

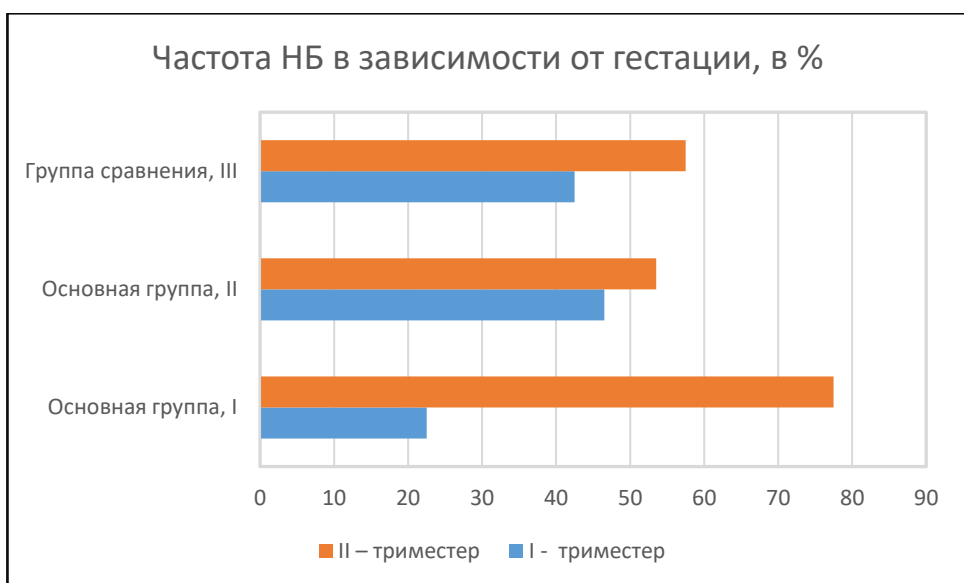


НБ в зависимости от срока гестации составила в нашем исследовании в I триместре беременности 40 (36,4%) и во II триместре гестации 70 (63,6%) (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Частота НБ в зависимости от гестации

Гестация	Основная группа n=70				Группа сравнения n=40	
	I		II		III	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I - триместр	9	22,5	14	46,5	17	42,5
II – триместр	31	77,5	16	53,5	23	57,5



Таким образом, в нашем исследовании женщин с НБ во II триместре почти в 2 раза больше, чем в I триместре.

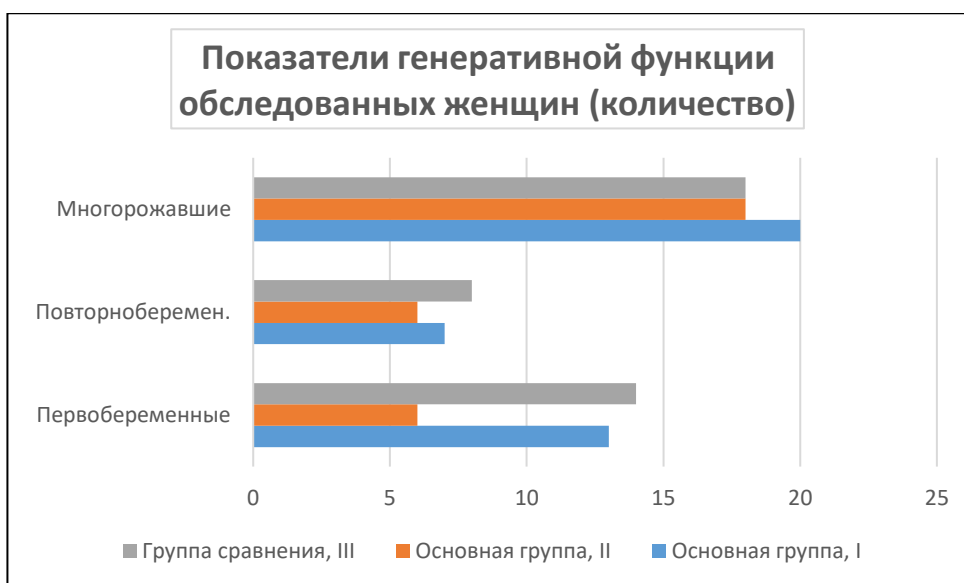
Анализируя данные генеративной функции у обследованных женщин, мы получили следующие данные (табл. 2.3).

Из данных таблицы видно, что в I группе с применением ПГ Е1 мизопростола в таблетированном виде первобеременных 13 (32,5%) женщин, повторобеременных 7 (17,5%), многорожавших 20 (50%), во II группе с применением ПГ Е2 динопростона первобеременных 6 (20%), повторобеременных 6 (20%), многорожавших 18 (60%).

Таблица 2.3

Некоторые показатели генеративной функции обследованных женщин

Данные анамнеза	Основная группа				Группа сравнения	
	I n=40		II n=30		III n=40	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%
Первобеременные	13	32,5	6	20	14	35
Повтороберемен.	7	17,5	6	20	8	20
Многорожавшие	20	50	18	60	18	45



В группе сравнения при прерывании беременности традиционным способом первобеременных 14 (35%), повторнобеременных 8 (20%) и многорожавших 18 (45%). Из этого следует, что структура распределения исследованных по паритету во всех группах была схожей.

Изучение анамнеза женщин всех групп показало высокую частоту ЭГЗ, гинекологическую заболеваемость, осложненное течение предыдущих беременностей. Наличие ЭГЗ диагностировалось при участии узких специалистов - терапевта, эндокринолога, лор-врача, уролога и т.д. Из анамнеза выяснено, что у женщин с НБ от 6,7%- 7,4% случаев было отмечено перенесенный вирусный гепатит.

Почти все женщины во всех обследуемых группах ранее перенесли детские инфекции, ОРВИ, заболевания лор. органов, почек, которые могли оказать отрицательное влияние на состояние различных систем организма, необходимых для правильного становления репродуктивной функции. Причем, одновременно у женщины отмечено состояние 2-3х из выше указанных заболеваний (табл. 2.4).

Наиболее часто встречающимся ЭГЗ является анемия I и II степени, которая имела место практически с одинаковой частотой во всех группах. Тяжелой степенью анемии страдали 4 женщины (3 из основной группы и 1 в группе сравнения).

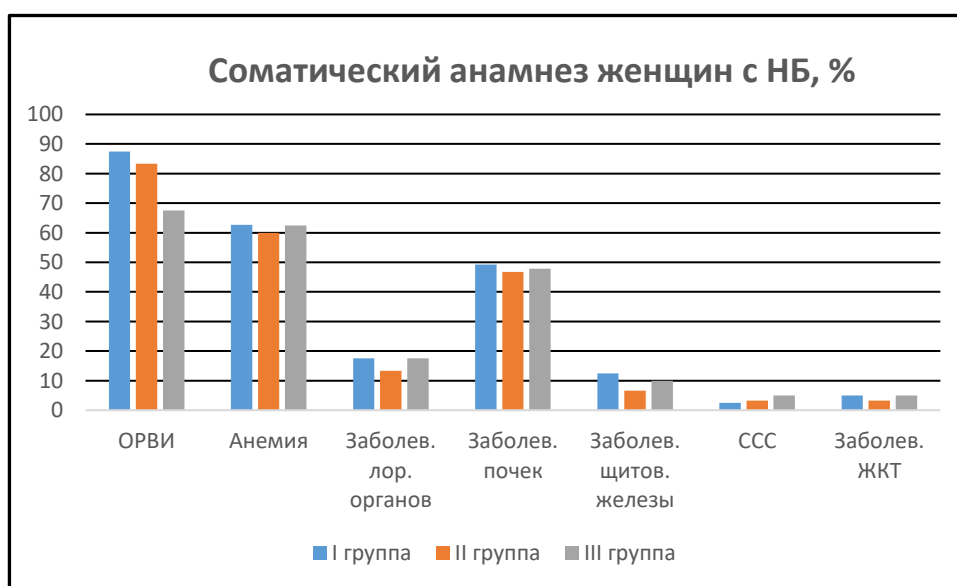
Наиболее высокая частота заболеваний почек – от 46,8% до 49,3%, патология щитовидной железы отмечена от 6,6% до 12,5%, свидетельствующая о том, что в группе женщин с НБ наряду с общесоматической патологией одно из ключевых мест занимает эндокринная патология.

Таблица 2.4

Соматический анамнез женщин с НБ

ЭГЗ	I группа n = 40 (%)	II группа n = 30 (%)	III группа n = 40 (%)
ОРВИ	87,5±3,5*	83,3±2,5*	67,5±2,7
Анемия	62,7±2,6	60,0±1,8	62,5±2,5
Заболев. лор. органов	17,5±0,7	13,3±0,4	17,5±0,7
Заболев. почек	49,3±3,8	46,8±5,0	47,8±5,8
Заболев. щитов. железы	12,5±5,0	6,6±2,0*	10,0±4,0
ССС	2,5±1,0*	3,3±1,0*	5,0±2,0
Заболев. ЖКТ	5,0±2,0	3,3±1,0*	5,0±2,0

Примечание: * $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения.



Анализируя собранный материал нужно учесть высокую частоту воспалительных гинекологических заболеваний, различные нарушения функции яичников и осложненное течение беременности стали одной из причин развития НБ (рис. 2.1).

Из рисунка видно, что основной патологией у обследованного контингента явилось наличие воспалительных заболеваний органов малого таза.

Наиболее часто из гинекологических заболеваний отмечали: кольпиты, заболевания шейки матки и ее придатков. Это подтверждает мнение о том, что одной из ведущих причин НБ является хроническая внутриматочная инфекция.

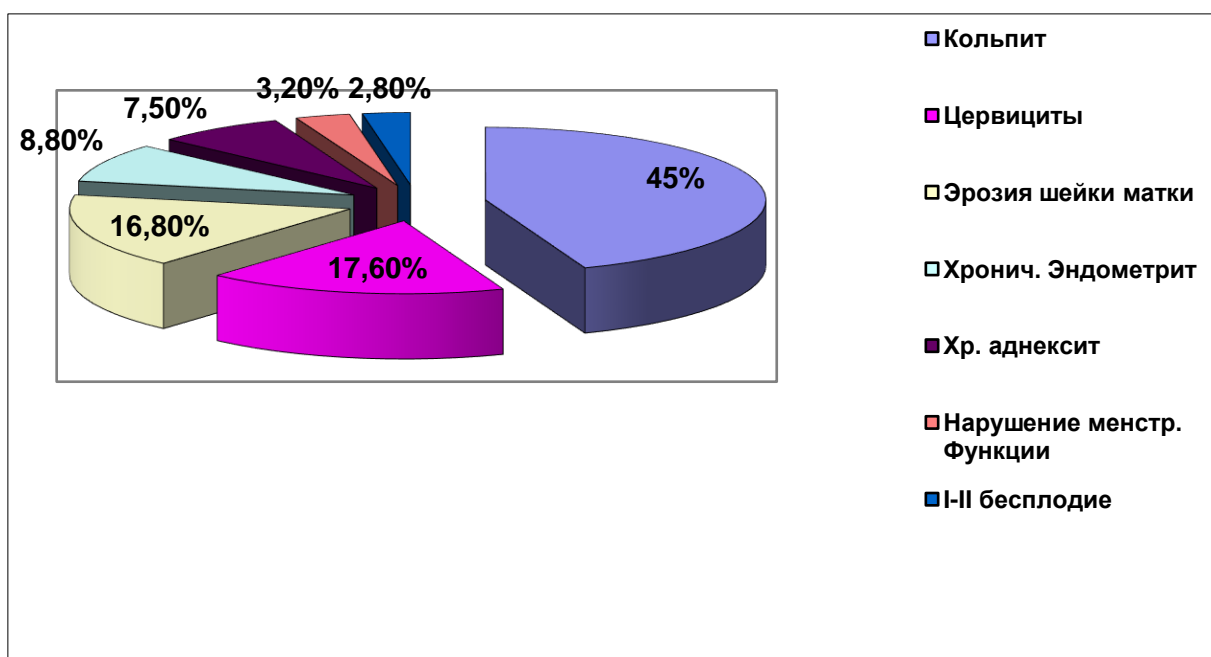


Рис. 2.1. Перенесенные гинекологические заболевания

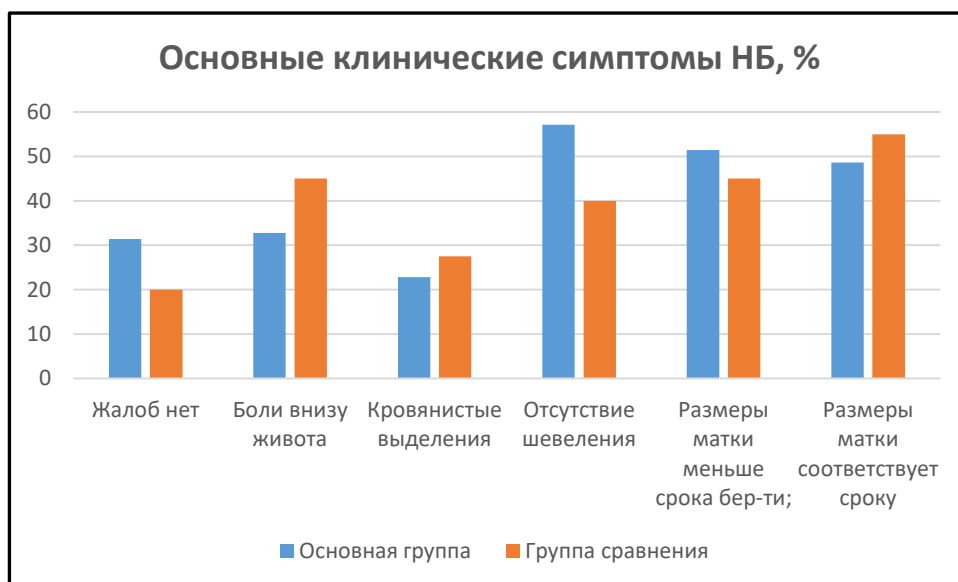
При поступлении в стационар в основной группе у 22 из 70 женщин (31,4%) жалоб не было, у 23 (32,8%) - наблюдалось тянущие боли внизу живота, 16 (22,8%) женщин жаловались на кровянистые выделения из влагалища различной степени, 40 (57,1%) на отсутствие шевеления плода.

Таблица 2.5

Основные клинические симптомы НБ

Симптомы	Основная группа	Группа сравнения
----------	-----------------	------------------

	п = 70	%	п = 40	%
Жалоб нет	22	31,4	8	20
Боли внизу живота	23	32,8	18	45
Кровянистые выделения	16	22,8	11	27,5
Отсутствие шевеления	40	57,1	16	40
Размеры матки:				
меньше срока бер-ти;	36	51,4	18	45
соответствует сроку	34	48,6	22.	55



Аналогичные данные наблюдались и в группе сравнения, из 40 женщин, обследованных 8 (20%) жалоб не предъявляли, боли внизу живота отмечались у 18 (45%), кровянистые выделения из половых путей умеренного характера у 11 (27,5%), отсутствие шевеления плода у 16 (40%) (табл. 2.5).

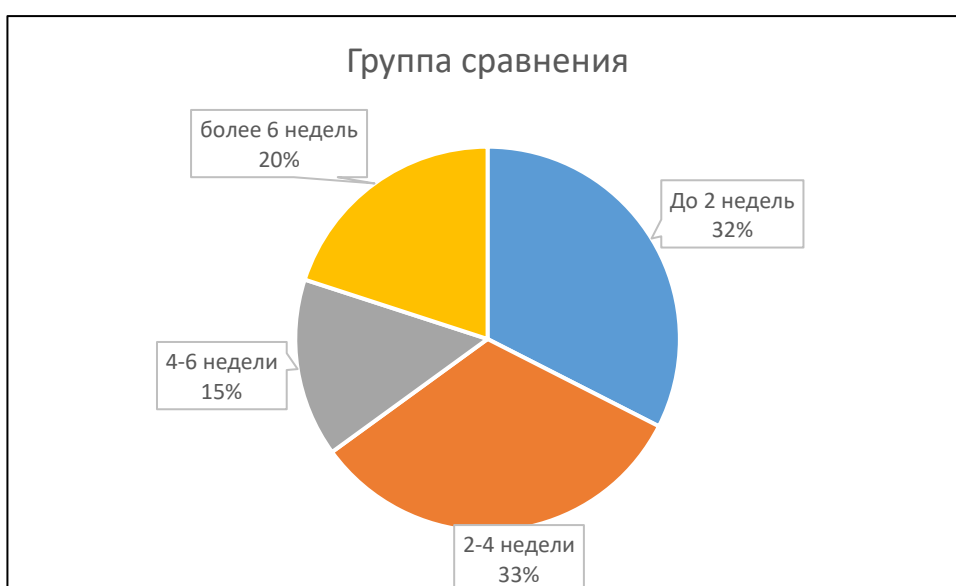
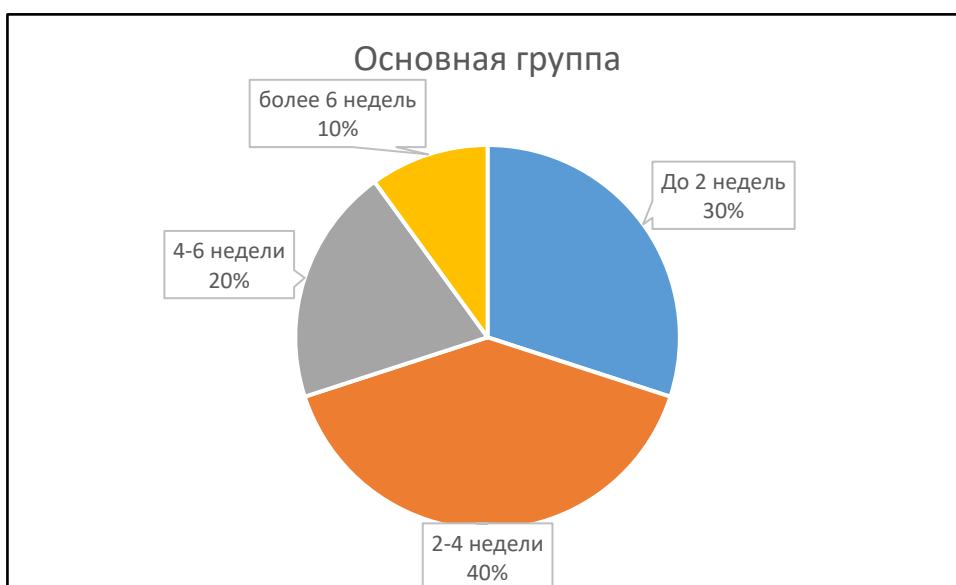
При наружном и бимануальном исследовании отмечалась меньшая по сравнению с предполагаемым сроком беременности величина матки в основной группе: на 2 недели 21 (30%), на 2-4 нед 28 (40%), на 4-6 нед у 14 (20%) и более 6 недель 7 (10%).

В группе сравнения на 2 недели - 13 (32,5%), на 2-4 нед 13 (32,5%), на 4-6 нед 6 (15%) и более 6 недель 8 (20%) (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Сроки задержки развития внутриутробного плода

Задержка развития плода, в неделях	Основная группа n=70		Группа сравнения n=40	
	Абс.	%	абс	%
До 2 недель	21	30	13	32,5
2-4 недели	28	40	13	32,5
4-6 недели	14	20	6	15
более 6 недель	7	10	8	20



В основной группе эти данные выражались в следующем: задержка развития внутриутробного плода на 2 недели 30%, на 2-4 недели 40%, на 4-6 недель 20% и более 6 недель у 10%.

В момент обследования женщины не болели гриппом, ангиной, вирусным гепатитом и другими остро текущими заболеваниями. У всех обследованных в анамнезе отсутствовали указания на наследственные и аллергические заболевания.

Срок беременности определяли на основании данных анамнеза: первый день последней менструации, дата первого шевеления плода, бимануального и наружного исследования (величина матки, высота стояния ее дна, окружность живота).

В настоящее время самым доступным, простым и достоверным методом диагностики НБ является метод ультразвуковой эхографии, который был использован нами во всех случаях наблюдений.

Выявление НБ еще задолго до появления клинической симптоматики имеет важное практическое значение.

Все женщины с НБ в исследованных группах подвергались бактериологическому исследованию влагалищного содержимого, цервикального канала и уретры, а также содержания антител к наиболее распространенным ИППП, таким как ЦМВ, ВПГ, уреоплазмы и гарднереллы. Данные представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7

Структура воспалительных заболеваний ЖПО у женщин с НБ

Группа обследованных женщин	Воспалительные заболев. ВЗОТ		Условно патоген. и патоген. флора		ИППП	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%

И. Основная группа (n = 40)	20	50	19	47,5	21	52,5
II. Основная группа (n =30)	14	46,6	15	50	16	53,3
III. Группа сравнения (n = 40)	21	52,5	20	50	21	52,5

Как видно из таблицы, в основной группе хронические воспалительные процессы имелись у 20 (50%). При бактериологическом исследовании у 19 (47,5%) выявлена условно патогенная и патогенная флора, ИППП выявлено у 21 (52,5%).

Во второй основной группе хронические воспалительные заболевания органов таза ВЗОТ у 14, что составляет 46,6%. Условно патогенная и патогенная флора обнаружена у 15 (50%), ИППП у 16 (53,3%). В группе сравнения – хронические воспалительные заболевания ВЗОТ диагностированы у 21 (62,5%) и ИППП у 21 (52,5%).

Таким образом, можно сделать вывод, что основной ведущей причиной НБ является бактериально-вирусная инфекция с ИППП. Из ИППП в основном выявлялась ВПГ, ЦМВ, хламидий, сочетание ВПГ и ЦМВ, сочетание хламидий + ЦМВ+ВПГ, сочетание ИППП с бактериальной флорой (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Частота выявления бактериально-вирусной инфекции у обследованных женщин

Показатели	Основная группа				Группа сравнения	
	I n=40		II n=30		III n=40	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ВПГ	10	26,2	7	23	11	28
ЦМВ	9	24	6	21	10	25
Хламидий	8	22,4	6	20,8	9	23,5
ВПГ+ ЦМВ	7	18,2	5	16,8	7	17,6
Сочет. Хламидий+ВПГ+ ЦМВ	11	28,3	7	25,6	11	27,6
Сочет.ИППП+бактер. флора	23	58,2	14	48,6	22	56,6

Из таблицы видно, что самый высокий процент имеет сочетания ИППП + бактериальная флора. В I основной группе - 58,2%, во II основной группе - 48,6% и в группе сравнения - 56,6%.

Чаще встречается сочетание во всех исследованных группах ВПГ+ ЦМВ или хламидий + ВПГ + ЦМВ. Это еще раз убедительно показывает ведущую роль инфекционного агента в развитии НБ.

По-видимому, эти инфекции, снижая общий и местный иммунитет, способствуют колонизации других микроорганизмов.

§2.2. Методы прерывания неразвивающейся беременности

Учитывая выраженные метаболические, иммуномоделирующие свойства и выраженное сокращающее воздействие на миометрий матки нами в работе применен синтетический ПГ E₁ в таблетированном виде по разработанной нами методике.

Получено приоритетное письмо «Способ прерывания неразвивающейся беременности в поздних сроках» 3 № 1 АР 20030786 от 15.05.2003г. Мизопростол, выпускается известной фармацевтической компанией «Серл», которая производит и продает лекарственные препараты по всему миру.

Мизопростол (Misoprostol) синтетический аналог ПГ E₁. Состоит из двух диастереоизомеров (в соотношении 1:1).

Синонимы - Сайтотек, Цитотек, Cytotec. Порошок, образующий при разведении водой вязкую жидкость. Обладает антисекреторной активностью. При приеме внутрь (в виде таблеток) уменьшает секрецию соляной кислоты в желудке, стимулирует секрецию бикорбаната и слизи, оказывает цитопротекторное действие. При применении возможно тошнота, диарея, боли в желудке, сонливость, гипо- или гипертензия. При заболеваниях почек необходимо уменьшать дозу, так как препарат в значительных количествах выделяется с мочой.

В нашей работе (клинике) мизопростол в сроках неразвивающейся беременности до 15 недель назначался по 1 таблетке или 200 мкг через каждые два часа три раза (всего 600 мкг).

С 16 до 27 недель мизопростол назначался по 50 мкг (1/4 таблетка) под язык в течение 1-2 дней на фоне превентивной терапии. В превентивную терапию входило: 5% -200 глюкоза + аскорбиновая кислота, витамин А 0,01-3 раза в день, вит. В₁ 5%-1,0 в\м и вит. В₆ 5%-1,0 в\м через день, никотиновая кислота 0,1-3 раза в день, АТФ 1%-1,0 в\м, кальций хлор 10%-10,0 в\в, гепарин по 2500 ед. 2 раза в день, низкомолекулярные кровозаменители. Анемичным больным назначалось антианемическое лечение, по показаниям СЗП.

Затем дозу мизопростола увеличивали до 100 мкг два раза в день в течение 1-2 дней в зависимости от степени зрелости шейки матки, а последний день (3-4 день) по 200 мкг через каждые 2 часа (не более 600 мкг). Общая применяемая доза от 1000-1200 мкг (т.е. 5-6 таблеток).

Мы рекомендуем давать мизопростол сублингвально, потому что сокращается время начала действия препарата от- 5-10 мин (обычно действие при приеме внутрь развивается через 20-30 мин).

Известно, что благодаря действию слюны, которая влияет на всасываемость препарата, за счет исключения поступления препарата в ЖКТ и печень ускоряется его действие. Слюна хорошо расщепляет и способствует всасыванию препарата не только через кровеносные сосуды, но и через лимфатические узлы и тем усиливается его действие [72].

Применение малых доз простагландина мизопростола в предложенном нами способе не вызывает как правило никаких побочных эффектов, а если были отдельные случаи побочных действий таких, как тошнота, головокружение были слабо выражены.

В нашей клинике для прерывания неразвивающейся беременности, кроме мизопростола применялся динопростон или простагландин Е₂. Он оказывает стимулирующее влияние на органы, содержащие гладкомышечные клетки, на сократительную активность и тонус миометрия, а также модулирует

реакцию внутренних органов на различные гормональные воздействия. Простагландин E₂ также оказывает влияние на гемодинамику в шейке матки, что приводит к ее созреванию. Вводится в задний свод влагалища в дозе 3 мг (1 свеча), а при необходимости через 6 часов в дозе 3 мг. Всего 6 мг, т.е. 2 свечи.

Необходимо отметить, что мизопростол и динопростон являются синтетическими простагландинами, которые по своему действию очень похожи. Мизопростол назначался в малых дозировках, постепенно увеличивая дозу с целью созревания шейки матки. В отличие от окситоцина, который действует только на дно матки, усиливая ее сокращения, ПГ стимулируют сократительную активность миометрия в любые сроки беременности, приводят к размягчению и дилатации шейки матки.

В сравнении с другими применяемыми ПГ побочные эффекты со стороны ЖКТ у мизопростола и динопростона выражены относительно слабо [99]. В отличие от окситоцина ПГ E₁ и E₂ приводят к размягчению и дилатации шейки матки, вызывают аборт при сроке до 28 недель и может использоваться при лечении гипотонии матки.

В группе сравнения у женщин с НБ I триместре произведено кюретаж или вакуум-аспирация. Во II триместре применялся традиционный метод, предложенный в 1934 г. Aburel интраамниальное введение гипертонического раствора 20% хлорида натрия или 20% раствор глюкозы. Количество вводимой и выводимой жидкости определялось из расчета 6 мл на каждую неделю беременности.

§2.3. Методы клинического исследования

Все женщины с НБ подверглись комплексному обследованию, включающего в себя: тщательный сбор анамнеза, характер и становление менструальной функции, перенесенные гинекологические заболевания, течение предыдущих беременностей, родов и их исходы, течение настоящей беременности.

Общий осмотр - состояние органов и систем, специальное наружное и внутреннее гинекологическое и акушерское исследование.

Проводился общий анализ крови, мочи, определялась группа крови и резус-принадлежность, а также исследована кровь на токсоплазмоз, бруцеллез, сифилис, ВИЧ, австралийский антиген.

Биохимические показатели: общий белок, мочевины, сахар, билирубин, ферменты - АЛТ, АСТ. Проведено бактериологическое исследование анализа выделений.

Биометрию плода и плаценты осуществляли ультразвуковым аппаратом сложного сканирования Sal 35 А фирмы Tashiba (Япония), датчик с частотой 5 МГц.

Все женщины иммуноферментным методом обследованы на TORCH - инфекцию. В сыворотке крови определяли хламидий, ЦМВ, ВПГ, краснуху - методом иммуноферментного анализа с использованием тест - систем ЗАО 2 ВЕКТО-БЕСТ.

§2.3.1. Специальные методы исследования.

Методы исследования системы гемостаза.

Исследования состояния системы гемостаза проводилось в динамике: при поступлении в стационар - до начала прерывания НБ и - после выкидыша.

Кровь брали сухой стерильной иглой из локтевой вены в пластиковую пробирку. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата в соотношении 9:1. Для получения плазмы богатой тромбоцитами, кровь центрифугировали при 1500 об/ мин в течение 5 мин., для получения бестромбоцитарной плазмы кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Определение концентрации фибриногена по Рутбергу (1961).

Определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) проводилось с помощью стандартных наборов фирмы Behring (Германия). Этот показатель позволяет оценить состояние

внутреннего механизма прокоагулянтного звена системы гемостаза, т.е. содержание активированных факторов II, V, VII, IX, X, XI, XII за исключением VIII и XIII факторов свертывания крови.

Определение активированного времени рекальцификации плазмы (АВР) по Bergerhota, Roka (1980).

При этом оценивалась суммарная активность факторов внутреннего механизма свертывания крови, включая и фосфолипидный компонент кровяных пластинок (фактор 3 тромбоцитов) Определение производилось на богатой тромбоцитами плазме. Сопоставление данных тестов позволяло провести первичную дифференцировку между нарушениями внутреннего и внешнего пути свертывания крови.

Определение протромбинового индекса (ПТИ) по Quick (1966). Время рекальцификации плазмы определялось в присутствии избытка тромбопластина. С помощью данного теста оценивалась суммарная активность факторов I, II, V, VI и X.

Таким образом, исключалось влияние факторов XII, XI, IX на свертывание крови. Хагеман - калликреинзависимый фибринолиз определялся по Еремину Г.Ф. и Архипову А.Г. (1981). Этот показатель характеризует суммарную фибринолитическую активность активаторов фибринолиза. Определение растворенных фибрин - мономерных комплексов (РФМК), образующихся при внутрисосудистой активации свертывания крови и фибринолиза проводилось паракоагулянтными тестами. Для исследования маркеров внутрисосудистого свертывания использовали этаноловый и протамин - сульфатный тест. Этаноловый тест проводился в модификации Godal Abildgaard (1966). Протамин - сульфатный в модификации Niewiarowski Gurewich (1971). Гемолизат-агрегационный тест, используемый нами в работе, основан на свойстве гемолизата эритроцитов, которые вызывают агрегацию тромбоцитов благодаря присутствию в гемолизате АДФ.

§2.3.2. Методы оценки иммунного статуса.

Оценка иммунного статуса по современным понятиям подразумевает комплексное изучение иммунной системы, включающее тестирование ее функциональных важнейших звеньев. Это определение клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты.

Нами проведены исследования иммунного статуса у беременных женщин с нормальным течением и с неразвивающейся беременностью, согласно методических рекомендаций Института иммунологии МЗ РФ (1994).

Исследования проводились в группе иммуноморфологии (рук. гр. – старший научный сотрудник, кандидат биологических наук Мусаходжаева Д.А.) в лаборатории молекулярной диагностики Института иммунологии АН РУз.

Исследования включали:

1. Определение абсолютного содержания лейкоцитов.
2. Определение относительного и абсолютного числа лимфоцитов.
3. Выявление относительного и абсолютного значения Т-лимфоцитов (CD₃₊) и В - лимфоцитов (CD₂₀₊).
4. Выявление иммунорегуляторных Т-хелперов/индукторов (CD₄₊) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD₈₊).
5. Определение числа натуральных клеток киллеров (CD₁₆₊).
6. Определение лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD₉₅₊).
7. Определение концентрации иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови.
8. Количественное определение фагоцитарной активности нейтрофилов.
9. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).
10. Кровь для исследования забирали из локтевой вены в пробирки с гепарином (25 ед/мл).

Одновременно подсчитывали в камере Горяева количество лейкоцитов и лимфоцитов 1 мкл цельной крови. Выделение лимфоцитов из венозной крови проводили по общепринятому методу Воуин А. [6] в градиенте плотности фикол-верографина (1,077).

Содержание популяционного состава лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител. Принцип метода заключается в прикреплении эритроцитов человека, сенсibilизированных моноклональными антителами ЛТ₃, ЛТ₂₀, ЛТ₄, ЛТ₈, ЛТ₁₆, ЛТ₉₅ (ЗАО «Сорбент-сервис», Москва) к поверхности лимфоцитов по методу Гариба Ф.Ю. соавт. (1995).

Количество образовавшихся розеток выражали в процентах (относительный показатель). Абсолютное число в 1 мкл крови определяли по формуле: $a \times b \times v$, где а- число лейкоцитов в 1 мкл 10000 крови, б- процент лимфоцитов в крови, в- процент популяции лимфоцитов.

Определение содержания иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови. Содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini [4] с применением моноспецифических сывороток Российского производства Московского института микробиологии и эпидемиологии им. Н.Ф. Гамалея. Принцип метода состоит в следующем: на пластинку заливают агар, смешанный с моноспецифической антисывороткой, содержащей антитела к данному классу иммуноглобулинов, после того, как агар застынет, в нем выбирают стартовые ячейки, в которые вносят образцы исследуемых сывороток. В результате диффузии и иммунопреципитации в агаре образуется кольцо преципитации, диаметр которого зависит от концентрации данного иммуноглобулина в сыворотке крови. Оценку колец преципитации, соответствующих IgG и IgA проводили через 24 часа, соответствующих IgM – через 48 часов. Содержание иммуноглобулинов выражали в мг/%.

Определение концентрации ЦИК. При определении уровня ЦИК в сыворотке крови использовали тест-набор Ташкентского малого предприятия «Нихол». Метод основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). В ходе определения 5-6 мл венозной крови без антикоагулянта инкубировали в термостате при 37° в течение 2

часов. Полученную сыворотку разводили в 3 раза буферным раствором (0,2 мл сыворотки + 0,4 мл боратного буфера). В контрольную пробирку вносили 0,2 мл разведенной сыворотки и 1,8 мл боратного буфера. В опытную пробирку – 0,2 мл разведенной сыворотки 1,8 мл ПЭГ. Обе пробирки выдерживали при комнатной температуре 2 часа. Фотометрически при длине волны 440 нм определяли процент пропускания по шкале «Т», используя кюветы с длиной оптического пути 5,053. Расчет вели, взяв пропускание контрольной пробы за 100%.

Фагоцитоз. Фагоцитарную активность лейкоцитов определяли по методу Кудрявцевой Е.В. (1984) путем инкубации смеси лейкоцитов и латексных частиц в термостате при 37°С 30 мин. Подсчитывали количество нейтрофилов, поглотивших латексные частицы. Полученные результаты выражали в процентах. В работе использовали меламиноформальдегидный латекс (1,5 микрон) производство Российского научно-исследовательского института биологического приборостроения.

Методы статистической обработки. Полученные цифровые данные подвергали статистической обработке, применяя пакет прикладных программ статистического анализа на IBM-PS-XT с вычислением средней арифметической (М), среднего квадратного отклонения относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента с вычислением вероятности ошибки. При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

§3.1. Клинический анализ исхода неразвивающейся беременности по данным ретроспективного анализа

С целью выявления частоты и характера акушерских осложнений при неразвивающейся беременности, нами произведена выборка 235 историй, прошедших по клинике Городского Перинатального центра за 2001-2003 гг.

Исследования проведены в 2-х направлениях:

1) проведение углубленного ретроспективного анализа 235 случаев неразвивающейся беременности с целью выявления частоты случаев НБ, факторов, способствующих ее развитию и влияние ее на дальнейшую репродуктивную функцию;

2) на основании данных ретроспективного анализа, выявлена связь между исходными (до беременности) экстрагенитальными факторами, влияющими на развитие организма матери (эндокринная патология,

заболевания мочевыводящих путей, возрастные характеристики, наличие и течение предыдущих беременностей) и процессами, запускающими и поддерживающими каскад различных нарушений в организме женщин с НБ.

Таблица 3.1

Распределение женщин с НБ по возрасту

Возраст (лет)	Абс.	%
До 20 лет	15	6,6
21- 30 лет	161	66,6
31-40 лет	51	23
40 и более	8	3,8
Итого	235	100

За 3 года в Городском Перинатальном Центре было зарегистрировано 235 случаев неразвивающейся беременности. В первую очередь нас интересовали возрастные аспекты проблемы (табл.3.1).

По нашим наблюдениям высокая частота НБ в возрасте от 21 - 30 лет связана с тем, что эта группа наиболее активного репродуктивного возраста и наибольшая вероятность у этой группы заражения ИППП. По срокам гестации распределились следующим образом (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Распределение женщин с НБ по срокам гестации

Сроки гестации	Количество (n=235)	%
I триместер	148	68
II триместер	87	32
Первобеременные	82	32
Повторнобеременные	153	68

Из таблицы 3.2 видно, что неразвивающаяся беременность в I триместре встречается чаще - 68%, чем во II триместре - 32%.

Отмечается преобладание НБ среди повторнобеременных. Следовательно, ретроспективный анализ позволил выявить четкую взаимосвязь между возрастом и частотой встречаемости НБ.

Интересен тот факт, что частота НБ возрастает пропорционально паритету, в тоже время социальное положение беременной женщины не играет значительной роли как фактор риска развития НБ.

В процессе проведения анализа архивного материала для нас было важно выявить социальный статус женщин с НБ. Установлено, что из общего числа женщин с НБ служащие составили 54 (23,2%), рабочие 67 (27,2%), домохозяйки 98 (41,8%).

Следовательно, среди женщин с НБ отмечается высокий уровень неработающих женщин, которых принято относить к трудно управляемым. К сожалению, в историях болезни совершенно не обозначены такие факторы, как материальная обеспеченность, вредные привычки, которые, несомненно, более адекватно отразили бы благополучие и обеспеченность женщин необходимым питанием (рис. 3.1).

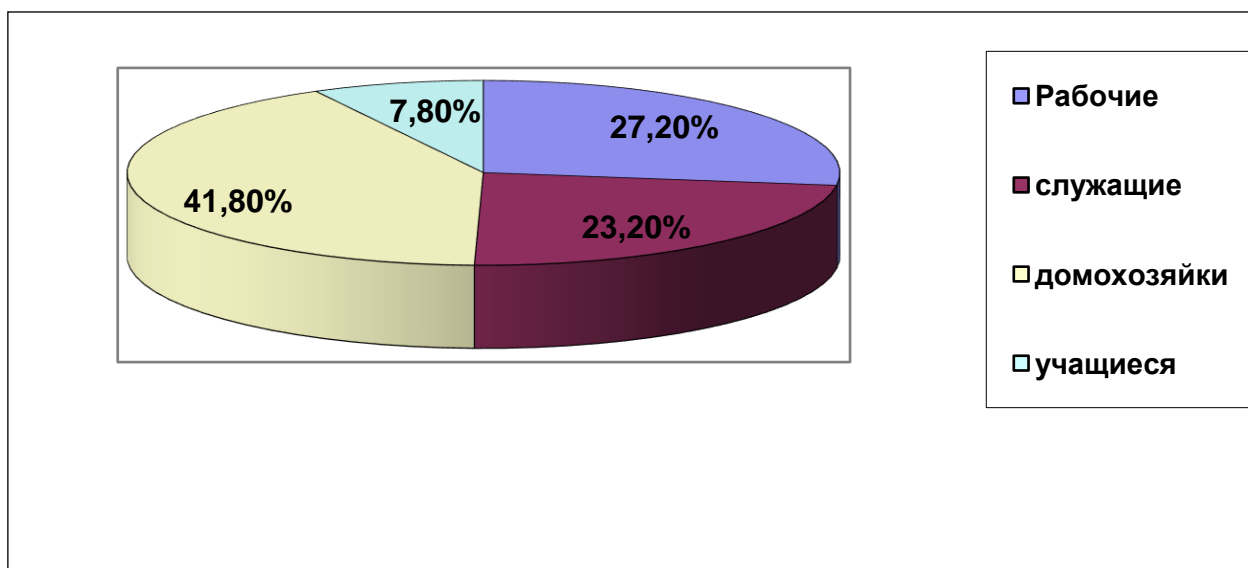


Рис. 3.1. Социальное положение женщин с НБ

Анализ показал, что абсолютно все женщины с данной патологией страдали ЭГЗ (табл. 3.3).

Среди выявленных заболеваний ведущее место принадлежит анемии 105 (44,6%), второй по частоте патологией является хронический тонзиллит 37 (16%), инфекции мочевыводящих путей 35 (15%), заболевания ЖКТ 15 (6,3%), заболевания ССС 19 (8.2%), заболевания щитовидной железы 24 (10,2%).

Таблица 3.3

ЭГЗ у женщин с неразвивающейся беременностью

Экстрагенитальные заболевания	Абсолютное	%
Анемия	105	44,6
Инфекции мочевыводящих путей	35	15
Хронический тонзиллит	37	16
Заболевания ЖКТ	15	6,3
Заболевания ССС	19	8,2
Заболевания щитовидной железы	24	10,2

Из гинекологических заболеваний у половины исследованных в анамнезе имелись следующие заболевания гениталий (рис. 3.2).

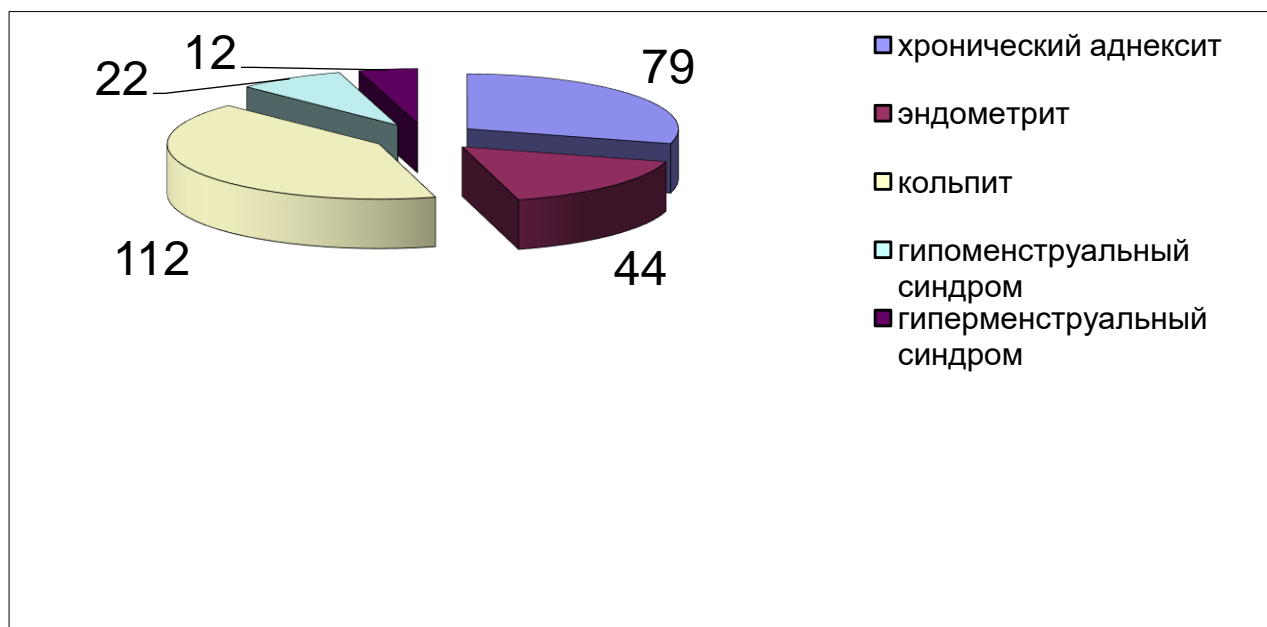


Рис. 3.2. Заболевания гениталий

Самый большой процент составляют кольпиты 112%, хронический аднексит 79%, эндометрит 44%, гипоменструальный синдром 22%,

гиперменструальный синдром 12%. Из всех женщин 62 пациентки были обследованы на TORCH инфекцию. Конечно, необходимо отметить, недостаточность обследования в стационарах на ИППП. Анализ полученных результатов показал, что хламидий обнаружены у 28 пациенток. Сочетание хламидий + уреоплазма имело место у 16 исследованных. ВПГ+ ЦМВ у 12. Токсоплазмоз в сочетании с хламидиозом выявлен у 8 больных. У 11 пациенток имело место сочетание 3 инфекции: хламидиоза+ уреоплазмоза+ кандидоза.

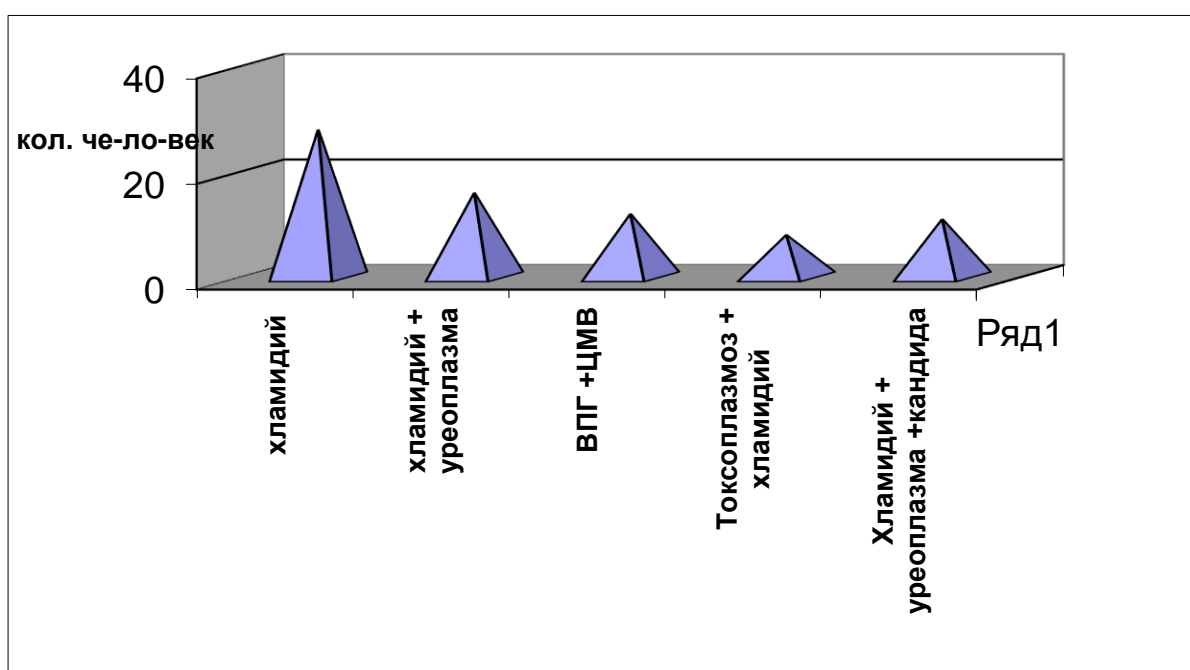


Рис. 3.3. Обследование женщин на TORCH инфекцию

Из рисунка видно, что при НБ чаще всего встречаются хламидий, а в большинстве случаев инфекция носит смешанный характер.

В I триместре прерывали НБ в основном хирургическим методом-кюретажем или вакуум-аспирацией.

Во II триместре прерывали беременность путем амниоцентеза с последующим интраамниальным введением гипертонического раствора 20%

хлорида натрия. Длительность прерывания НБ во II триместре в среднем составило $4,5 \pm 1,3$ дней.

Объем кровопотери в среднем составил $350 \pm 13,5$ мл. Исход неразвивающейся беременности по ретроспективному анализу представлено в таблице 3.4.

Коагулопатическое кровотечение отмечено в семи случаях. Ампутация матки произведена в трех случаях (1,3%) по поводу гипотонического кровотечения. Эндометрит развился у 38 (17,2%) женщин после выкидыша на 5-6 сутки. У 22 (9,36%) женщин отмечена гематометра и гипотоническое кровотечение зарегистрировано в 16 случаях (6,8%).

Таблица 3.4

Исход неразвивающейся беременности по ретроспективному анализу

Осложнения	Количество п=235	%
Коагулопатическое кровотеч.	7	2,6
Ампутация матки	3	1,3
Реобразио	22	9,36
Эндометрит	38	17,2
Гематометра	22	9,36
Гипотоническое кровотечение	16	6,8

Проведенный ретроспективный анализ показал, что НБ чаще всего встречается у женщин активного репродуктивного возраста, от 20 до 30 лет. Частота встречаемости НБ в I триместре выше, чем во втором. В связи с этим все беременные женщины, по нашему мнению, должны пройти скрининговое УЗИ для раннего исключения патологии развития плода.

Наиболее часто встречаемой из TORCH инфекции является в основном хламидийная, сочетающаяся, нередко, с вирусной инфекцией. Из экстрагенитальных заболеваний чаще всего встречается анемия 62,5% и воспалительные заболевания мочевыводящих путей 26,6%. Из

воспалительных заболеваний органов малого таза приоритет имеют кольпиты, часто сочетающийся с хроническим аднекситом и эндометритом. Длительность прерывания беременности, средний объем кровопотери и все выше перечисленные осложнения, которые могут встречаться после амниоцентеза - диктуют необходимость дальнейших исследований по изучению особенностей проведения превентивной терапии и применения нового способа медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности с целью разработки принципов, предупреждения осложнений и своевременной их коррекции.

§3.2. Особенности показателей системы гемостаза при неразвивающейся беременности

Неразвивающаяся беременность занимает особое место в проблеме невынашивания беременности. Длительная задержка мертвого плодного яйца в матке вызывает целый ряд осложнений, одним из которых является кровотечение.

В связи с этим особое значение приобретают вопросы профилактики осложнений и лечебной тактики при данной патологии.

По мнению Макацария А.Д. (1985) и Сулопарова А.А. (1975) задержка плодного яйца в матке приводит к значительным изменениям всех основных показателей свертывающей системы крови. При этом степень тяжести осложнений зависит от продолжительности пребывания погибшего плодного яйца в матке. В работах выше указанных авторов показано, что через 2 недели после гибели плодного яйца появляются различной степени выраженности признаки гиперкоагуляции крови, повышается агрегационно-адгезивная функция тромбоцитов.

В то же время имеются данные (С.Л. Омаров и соавтор, 1991) об отсутствии взаимосвязи между патологическим кровотечением при неразвивающейся беременности и первичным нарушением гемостаза [101]. Авторы склонны связывать возникновение кровотечения с патологическим

процессом, вызвавшим гибель плода, а не с длительностью пребывания плода в матке.

Мы провели динамическое клинико-гемостазиологическое обследование женщин с неразвивающейся беременностью. Были изучены некоторые показатели сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолитического звена системы гемостаза.

Проведенные исследования по изучению характера изменений эндогенных токсинов показали, что у женщин с неразвивающейся беременностью наблюдается достоверный рост пептидов средней молекулярной массы в крови по мере увеличения срока гибели плода. По мнению Габриэлян Н.И. и соав. (1985) пептиды средней молекулярной массы, адсорбируясь на эндотелии сосудистой стенке, могут быть одной из причин гибели эндотелиоцитов. На повреждение эндотелиоцитов указывают отмеченные нами высокие показатели фактора Виллебранда. Наибольшее его повышение имело место у 82,5% женщин с неразвивающейся беременностью со сроком более 6 недель. У 8 пациентов уровень фактора Виллебранда достигал максимальных величин (181,4-199,6%).

Стимуляция эндотелиоцитов эндогенными токсинами и циркулирующими иммунными комплексами не только повреждают ее, но также являются одной из причин повышения тромбопластической активности эндотелия, т.е. усиления синтеза апопротеина III, интерлейкина-1, а также реантанта - церулоплазмина.

При достижении определенного уровня тканевой фактор (АПО-III) обеспечивает не только тромбогенность поврежденной сосудистой стенки, но и степень отложения фибрина на эндотелиоцитах прямо зависит от величин экспрессии на них тканевого фактора. Повреждение сосудистой стенки способствует комплексу тромбопластин+фактор VIIa активировать фактор IX. Активный фактор IXa комплексируется с фактором VIIa в присутствии ионов кальция и фосфолипида. Этот комплекс активирует фактор V т.е. это является

одним из альтернативных механизмов активации системы гемостаза Г.И. Казинец и соав. (2000).

При анализе гемостазиограммы было установлено, что у женщин с неразвивающейся беременностью при пребывании плодного яйца в матке менее 2 недель наблюдались достоверные снижения уровня естественного антикоагулянта-антитромбина III, достоверное повышение фибриногена. Что касается активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР), они существенно изменялись по сравнению с данными группы сравнения (табл. 3.5).

Пребывание мертвого плода в течение 2-4 недель приводило к дальнейшему снижению уровня антитромбина III (толерантность плазмы к гепарину), уменьшению количества тромбоцитов, повышению содержания фибриногена, удлинению во времени АВР и АЧТВ, повышению концентрации растворимых комплексов мономер-фибрин (РКМФ). Приведенные изменения характерны для хронического ДВС синдрома, что совпадает с мнением А.Д. Макацария (1985).

Дальнейшее пребывание мертвого плода в течение 6 недель и более приводило к снижению количества тромбоцитов в плазме крови ($P < 0,05$), достоверному удлинению во времени показателей АВР и АЧТВ, повышению количества фибриногена, удлинению фибринолитической активности и дефициту антитромбина III ($P < 0,05$).

Анализ агрегационной активности тромбоцитов по показателям гемолизат-агрегационного теста указывает на активацию функциональных свойств тромбоцитов до 2-4 недель, тогда как к сроку 6 недель и более, агрегационная активность тромбоцитов достоверно снижается. При этом отмечено достоверное повышение (1,8 раз) содержания фактора Виллебранда.

Из таблицы можно предположить, что все показатели указывают на повреждение эндотелиального слоя стенок сосудов.

Из представленных результатов видно, что концентрация фибриногена достоверно повышается у женщин с внутриутробной задержкой погибшего

плода 6 и более недель. По мере увеличения содержания фибриногена в крови и гипофункции тромбоцитов, отмечается снижение активности фибринстабилизирующего фактора (XIII).

Таблица 3.5

**Показатели системы гемостаза у женщин с неразвивающейся
беременностью**

Показатели	Здоровые беремен. I и II триместр n=20	Сроки задержки развития беременности			
		Менее 2 нед. n=34	2-4 нед. n=44	Менее 6 нед. n=22	Более 6 нед. n=10
Гематокритное число (%)	40,1±0,81	38,0±0,71	42,0±183	46,0±1,73*	48,0±1,41*
Количество тромбоцит. X 10 ⁹ /л	264,2±11,42	204,0±9,82*	180,6±11,21*	160,7±14,33*	148,0±9,83*
АВР (сек)	62,4±1,73	70,0±2,14*	72,0±3,43*	76,0±2,81*	80,0±3,11*
АЧТВ (сек)	35,2±2,42	43,0±1,82*	46,0±2,11*	50,0±1,93*	52,6±1,43*
Протромбинов ый индекс (%)	98,0±8,64	92,0±1,14	92,6±3,63	96,0±3,83	100,0±4,83
Фибриноген (г\л)	2,20±0,11	3,1±0,23*	3,31±0,132*	3,8±0,22*	4,6±0,44*
РКМФ Эталон новый тест	----	----	+	+	+
Фибринолити ческая актив ность (г\л)	0,93±0,011	1,4±0,02*	1,6±0,01*	1,8±0,01*	2,1±0,04*
Фибриназа (сек)	69,8±1,32	70,0±1,41	76,1±2,23*	80,0±2,81*	88,0±2,61*
Фибрино-ста билизирующий фактор (%)	86,4±3,91	80,0±1,93*	92,6±2,31*	105,0±3,91*	110,0±5,11*
Толерант. плазмы к гепарину (мин)	9,4±0,63	18,0±0,61*	29,8±0,33*	35,0±0,90*	45,0±0,73*
Гемолизат агрегационный тест второе разв. (сек)	13,8±0,41	13,0±0,51	11,6±0,31*	10,3±0,89*	9,2±0,51*
Гемолизат агрегационный тест шестое разв. (сек)	36,3±0,89	27,0±0,73*	22,0±0,14*	40,0±0,71*	46,0±1,21*
Фактор Виллебранда (%)	73,2±0,91	78,4±0,84*	88,4±1,63*	114,0±7,63*	121,5±10,9*

Примечание: * - P<0,05 достоверность результатов по отношению к данным здоровым

По-видимому, это облегчает лизис канальных отложений фибрина под действием тканевых активаторов и формирования фибриноида с длительным

воздействием тканевых факторов. Многие исследователи связывают повышение потенциала свертывания крови с повышенным оборотом фибриногена у женщин с неразвивающейся беременностью, о котором свидетельствует положительный протамин сульфатный тест и увеличение высокомолекулярных ПДФ. На этом фоне отмечено низкие значения антитромбина III.

В целом полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с задержкой развития плодного яйца более 4-6 недель гиперкоагуляционный синдром может осложниться тромбопенией, т.е. гиперкоагуляционной фазой острого ДВС-синдрома, которая в последующем может перейти в гипокоагуляционную фазу острого ДВС-синдрома. При гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома клинически могут появляться признаки полиорганной патологии, лабораторно - несвертываемостью крови в пробирке, потреблением фактора свертывания.

Таблица 3.6

Биохимические показатели крови у женщин с неразвивающейся беременностью

Показатели	Здоровые беременные I-II триместер п =20	Сроки задержки развития беременности			
		Менее 2 недель п =34	2-4 недель п = 44	Менее 6 недель п =20	Более 6 недель п =10
Пептиды средней молекулярной массы (усл.ед)	0,28±0,07	0,34±0,03*	0,39±0,02*	0,52±0,04*	0,71±0,05*
Церулоплазмин мг\л	30,0±0,21	34,6±0,44*	47,0±0,77*	58,0±1,01*	68,0±1,12*

Примечание: * - P<0,05 достоверность результатов по отношению к данным здоровым

Данная ситуация требует соответствующих мероприятий для перевода гипокоагуляционной фазы в гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома, а затем в гиперкоагуляционный синдром (табл. 3.6).

Как видно из таблицы 3.6 с увеличением срока задержки погибшего плода у женщин повышается содержание пептидов средней молекулярной массы. В сроке задержки менее 2 нед. $0,34 \pm 0,03$, в сроке 6 нед. до $0,71 \pm 0,05$ усл.ед. Содержание церулоплазмينا соответственно в сроке задержки погибшего плода от 2 нед. до 6 нед. ($34,6 \pm 0,44$ - $68,0 \pm 1,12$ мг\л).

Таким образом, пребывание мертвого плода более 4-6 недель гиперкоагуляционный синдром формирующиеся на фоне высокого уровня эндотоксикоза сопровождается развитием эндотелиопатии, активацией свертывания крови, что в последующем переходит в гиперкоагуляционную фазу острого ДВС-синдрома, а иногда в гипокоагуляционную фазу острого ДВС-синдрома.

§3.3. Состояние иммунного статуса женщин при неразвивающейся беременности

Взаимоотношения матери и плода представляются сложной и многокомпонентной системой. От качества этих взаимоотношений зависит течение беременности, состояние внутриутробного плода и дальнейшее развитие ребенка. Неосложненное течение беременности во многом определяется комплексом иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, обуславливающих известный уровень толерантности организма беременной женщины к аллоантигенам плода. Возникновение и прогрессирование неразвивающейся беременности сопряжены с определенными изменениями показателей клеточного и гуморального иммунитета.

В связи с вышесказанным нами было проведено исследование по изучению некоторых параметров иммунной системы у женщин с физиологическим течением и с неразвивающейся беременностью.

Количественная характеристика иммунорегуляторных лимфоцитов. В последние годы большинство исследователей придерживаются мнения, что в возникновении неразвивающейся

беременности решающую роль играют нарушения иммунобиологических взаимоотношений в системе мать-плацента-плод.

Клиническая иммунология располагает обширным материалом о роли В- и Т-лимфоцитов и субпопуляций последних в осуществлении иммунологического надзора. Выявлено, что физиологическая беременность протекает на фоне иммунологической толерантности организма матери к элементам фетоплацентарного комплекса, а возникновение неразвивающейся беременности сопряжены с определенными изменениями показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты проведенных исследований показали, что при неразвивающейся беременности наблюдается выраженная лейко- и лимфопения - 5100 ± 12 в 1 мкл и $22,8 \pm 1,1\%$, тогда как в периферической крови женщин с физиологически протекающей беременностью эти показатели составили в среднем 6700 ± 196 в 1 мкл и $27,5 \pm 1,5\%$, соответственно ($P < 0,01$).

Как известно, Т-клетки составляют большинство всех лимфоидных клеток и заселяют Т-зависимые зоны периферических лимфоидных органов иммунной системы. В них они встречаются с антигенами и дифференцируются на ряд субпопуляций, выполняющих строго специфические функции.

Количественное изучение содержания Т-лимфоцитов показало снижение как относительного числа CD_{3+} -клеток у женщин с неразвивающейся беременностью, которое в среднем составило $44,3 \pm 1,9\%$, так и абсолютного значения – 515 ± 29 в 1 мкл. по сравнению с таковыми в периферической крови женщин с физиологически протекающей беременностью - $54,1 \pm 1,8\%$, 997 ± 47 в 1 мкл, соответственно ($P < 0,01$).

Учитывая выявленное снижение как процентного, так и абсолютного содержания Т-клеток, можно полагать, что клеточный иммунитет при неразвивающейся беременности значительно угнетен.

Большой интерес представляет изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов (CD₄₊) и Т-супрессоров / цитотоксических лимфоцитов (CD₈₊).

Таблица 3.7

Показатели клеточного иммунитета у обследованных женщин

Иммунологические параметры	Обследуемые группы		
	Контрольная группа n=14 (небер.жен.)	Физиологическая беременность n=20	Неразвивающаяся беременность n=110
Лейкоциты абс.	7100±267	6700±196	5100±212**
Лимфоциты, %	32,8±1,5	27,5±1,5*	22,8±1,1**
Лимфоциты, абс.	2329±102	1842±91*	1163±89**
CD ₃₊ , %	59,1±2,5	54,1±1,8*	44,3±1,9 **
CD ₃₊ , абс.	1376 ± 49	997±47*	515±29 **
CD ₄₊ , %	39,9±1,9	33,6±1,7*	27,4±1,6 **
CD ₄₊ , абс	922±67	619±38*	319±27**
CD ₈₊ , %	19,3±0,5	30,1±1,5*	22,4±1,3 **
CD ₈₊ , абс	459±34	554±26*	260±18**
CD ₉₅₊ ,%	31,2±0,7	27,8±1,7*	39,2±1,4**
CD ₉₅₊ , абс.	726±28	506±27*	456±25**

Примечание: * - P<0,05 достоверно по отношению к группе контроля

** - достоверно по отношению к группе физ. беременности (P<0,05)

Т-хелперы относятся к регуляторным клеткам. Без них невозможна трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки, образующие антитела. Они также способны усиливать клеточные реакции иммунной системы. При физиологически протекающей беременности наблюдалось снижение относительного количества Т-хелперов/индукторов, которое составило в среднем 33,6±1,7%, что на 16% ниже, чем в контрольной группе (таб. 3.7).

Выраженный дефицит характерен и для абсолютных значений. Так, в 1 мкл крови небеременных женщин циркулирует в среднем 922 ± 67 Т-хелперов/индукторов. При физиологически протекающей беременности наблюдается снижение до 619 ± 38 в среднем в 1 мкл крови, что 1,45 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). В периферической крови беременных женщин с неразвивающейся беременностью было выявлено достоверное снижение содержания CD₄₊-лимфоцитов, которые составили в среднем – $27,4 \pm 1,6\%$, что в 1,2 раза ниже значений при физиологической беременности ($P < 0,01$). Изучение абсолютных значений показало, что у женщин с неразвивающейся беременностью в 1,9 раза количество CD₄₊-клеток достоверно ниже показателей женщин с физиологически протекающей беременностью – 319 ± 27 в 1 мкл против 619 ± 38 в 1 мкл. ($P < 0,001$).

В сохранении беременности большое значение приобретает регуляция иммунных реакций. При этом важная роль в сохранении физиологических пределов аллоиммунного процесса принадлежит Т-супрессорам / цитотоксическим лимфоцитам. Как известно по данным литературы, супрессоры/цитотоксические лимфоциты способны тормозить слишком сильные и слишком затянувшиеся иммунологические реакции, и в этом плане представляется интересным изучить динамику содержания CD₈₊-лимфоцитов в процессе беременности.

Изучение этого показателя выявило резкое увеличение ($P < 0,01$) в содержании этих клеток при физиологически протекающей беременности, которые в среднем составили $30,1 \pm 1,5\%$, то есть их количество увеличилось в 1,5 раза по сравнению с небеременными женщинами ($19,3 \pm 0,5\%$).

Выявленные изменения в содержании Т-супрессоров / цитотоксических лимфоцитов в динамике физиологической беременности характерны и для абсолютных значений. Так, в среднем наблюдалось 554 ± 26 в 1 мкл, по сравнению со значением контрольной группы - 459 ± 34 в 1 мкл.

Такая активность супрессорных клеток позволяет объяснить защиту плода от иммунологической атаки со стороны материнского организма. Именно в этот период, по литературным данным (Говалло В.И., 1987; Дашкевич В.Е. и др., 1989) происходит трансплацентарная передача иммуноглобулина G от матери к плоду.

Динамика содержания CD₈₊-лимфоцитов в группе женщин с неразвивающейся беременностью выявило достоверное их снижение, как относительных, так и абсолютных значений – $22,4 \pm 1,3\%$ и 260 ± 18 в 1 мкл, соответственно.

Наши наблюдения показали, что если при неосложненном течении беременности «нормальное» содержание CD₈₊-клеток определялось у 100%, то у беременных женщин с неразвивающейся беременностью эта цифра уменьшалась до 67%. Следовательно, примерно у одной трети беременных женщин с неразвивающейся беременностью отмечалось сниженное содержание Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов.

В настоящее время, кроме пассивной гибели клеток, выделяется их активное саморазрушение – контролируемый организмом процесс, направленный на поддержание гомеостаза – апоптоз. Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. В отличие от гибели клеток, вызываемой патологической ситуацией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки. Апоптоз присутствует в зрелых соматических клетках в течение жизни человека при образовании кератиноцитов, слущивании эпителиальной выстилки желудка и кишечника, эндометрия, атрезии фолликулов яичников, регрессии молочной железы при лактации. По мнению Ярилина А.А., апоптоз играет двойную роль: положительную – самоубийство клеток приводит к гибели антигена и отрицательную – самоубийство клеток снижает содержание иммунокомпетентных клеток.

В наших исследованиях количественное содержание CD₉₅₊-лимфоцитов в периферической крови женщин детородного возраста, составил в среднем 31,2±0,7% с размахом индивидуальных колебаний от 25 до 35%, а абсолютное значение составило в среднем 726±28 в 1 мкл.

Анализ результатов исследований содержания CD₉₅₊-лимфоцитов у женщин с физиологически протекающей беременностью выявил снижение, которое составило в среднем 27,8±1,7% с индивидуальными значениями от 23 до 32%, что достоверно ниже показателя в контрольной группе (P<0,05). Абсолютное значение этого показателя составило в среднем 506±27 в 1 мкл, что также ниже значений у женщин репродуктивного возраста, составивших контрольную группу (P<0,05).

Таблица 3.8

Показатели гуморального иммунитета у обследованных женщин

Иммунологические параметры	Обследуемые группы		
	Контрольная группа (не берем.) n=14	Физиологическая беремен, n=20	Неразвивающаяся беременность, n=110
CD20+, %	23,7± 0,7	23,1± 0,6	20,8±1,1
CD20+, абс.	552±49	425±22*	242±18 **
IgG, мг/%	1160±105	1540±110*	930±93 **
IgA, мг/%	150±20	180±15*	120±19 **
IgM, мг/%	131±12	170±16*	205±18**

Примечание: *- достоверно по отношению к группе контроля

** - достоверно по отношению к группе физ.бер-ти (P< 0,05)

При неразвивающейся беременности количество CD₉₅₊-клеток составило в среднем 39,2±1,4% с размахом индивидуальных колебаний от 35 до 40%, что превышало в 1,4 раза показатели при физиологической беременности (P< 0,01). Однако при исследовании результатов абсолютных значений было выявлено их недостоверное снижение по сравнению с неосложненной беременностью.

Работу В-системы иммунитета оценивали по количественному содержанию общего пула В-лимфоцитов – CD₂₀₊-клеток, которые являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа, состоящего в выработке антител, способных связать и нейтрализовать антигены, проникшие в организм и по уровню иммуноглобулинов основных классов - G, A и M (таб. 3.8).

Наши исследования показали, что количество CD₂₀₊- клеток в периферической крови обследованных женщин с неразвивающейся беременностью, относительное значение, имело тенденцию к снижению и составило в среднем $20,8 \pm 1,1\%$ с индивидуальными значениями от 17 до 22%. Число абсолютных значений было достоверно снижено - 242 ± 18 в 1 мкл с размахом индивидуальных значений от 200 до 320 в 1 мкл. У практически здоровых женщин количество CD₂₀₊-лимфоцитов наблюдалось в среднем $23,7 \pm 0,7\%$ с колебаниями от 18 до 27% и 552 ± 49 в 1 мкл с индивидуальными колебаниями от 480 до 570 в 1 мкл.

Одним из важных показателей функционирования иммунной системы организма являются иммуноглобулины сыворотки крови. Их уровень отражает биологическую способность клеток к специфическому ответу на внедрение антигена и определяет степень выраженности заболевания, а их динамический контроль позволяет оценить эффективность лечения.

Изучение уровня иммуноглобулина G показало, что в сыворотке периферической крови женщин контрольной группы в среднем содержится 1160 ± 105 мг/%, с колебаниями от 960 до 1330 мг/%, в то время как в группе женщин с физиологической беременностью среднее значение этого показателя составило 1540 ± 110 мг/% с индивидуальными колебаниями от 1380 до 1800 мг/%, что достоверно выше показателей контрольной группы. ($P < 0,001$). Известно, что в этот срок через плаценту начинает транспортироваться иммуноглобулин G от матери к плоду, вероятно, с чем и связано его повышенное содержание при неосложненной беременности.

Концентрация иммуноглобулина G у женщин с неразвивающейся беременностью достоверно ниже 930 ± 93 мг/% с размахом индивидуальных колебаний от 750 до 1080 мг/% ($P < 0,01$).

Содержание Ig A у здоровых небеременных женщин составил в среднем 150 ± 20 мг/%. При физиологически протекающей беременности происходило достоверное возрастание содержания иммуноглобулина A - 180 ± 51 мг/%. А у женщин основной группы этот показатель составил в среднем 120 ± 19 мг/%, что в 1,5 раза ниже, чем при физиологической беременности ($P < 0,01$).

Концентрация Ig M в сыворотке у небеременных женщин составляла в среднем 131 ± 12 мг/%. В процессе нормальной беременности уровень Ig M увеличился в 1,3 раза, составляя в среднем 170 ± 16 мг/%. А у женщин с неразвивающейся беременностью этот показатель в 1,2 раза был выше и составил в среднем 210 ± 18 мг/% ($P < 0,01$).

По данным литературы стимуляция антителогенеза в 1 триместре беременности опосредуется фактором ранней беременности (ФРБ), который вероятно, способствует повышению в сыворотке крови уровня основных классов иммуноглобулинов G, A, M. При неразвивающейся беременности концентрация иммуноглобулинов G и A достоверно снижены, а уровень иммуноглобулина M повышен. Вероятно, это связано с наличием у пациенток хронических очагов инфекции гениталий и экстрагенитальной локализации, дисбактериоза, гормональных нарушений.

Все большее внимание исследователей привлекает особый класс иммунокомпетентных клеток, который осуществляет киллерную функцию. Речь идет о натуральных киллерных клетках (НК-клетки), осуществляющих первый уровень иммунологического надзора и обладающих уникальной способностью лизировать патологически измененные клетки без предварительной сенсibilизации. Наиболее распространенным является мнение о том, что физиологическая роль НК-клеток заключается в оказании цитотоксического и цитостатического действия на широкий спектр клеток организма. Наряду с этими свойствами, они обладают способностью

секретировать ряд цитокинов, благодаря чему участвуют в регуляции реакций гуморального и клеточного иммунитета, а также гемопоэза, контролируют рост и дифференцировку стволовых кроветворных клеток [92, 104].

Литературные данные, касающиеся влияния беременности на количество естественных киллерных клеток (NK -клеток) малочисленны и несколько противоречивы [29, 35, 93 109, 107, 111].

В периферической крови здоровых женщин репродуктивного возраста циркулирует от 7 до 13% натуральных киллерных клеток (NK- клетки) с фенотипом CD₁₆₊ клетки со средним значением 10,3±0,5%. Абсолютное значение этого показателя составило в среднем 168±7,8 в 1 мкл. с колебаниями от 158 до 212.

Согласно нашим данным, при физиологически протекающей беременности относительное и абсолютное количество CD₁₆₊-клеток - натуральных киллеров - в среднем составило 7,3±0,4% с колебаниями от 5 до 12% и 134±11 в 1 мкл. с колебаниями от 120 до 150 в 1 мкл. При неразвивающейся беременности относительное количество натуральных киллерных клеток достоверно повышалось, составляя в среднем 24,1±1,4% с индивидуальными значениями от 17 до 29% (P<0,01), а абсолютное содержание – 392±18 в 1 мкл (P<0,01) (таб. 3.9).

Таблица 3.9

Показатели неспецифической резистентности у женщин при неосложненной и неразвивающейся беременности

Иммунологические показатели	Контрольная группа (не бер.) n=14	Физиологическая беременность n=20	Неразвивающаяся беременность n=110
CD ₁₆₊ , %	10,3±0,5	7,3±0,4*	24,1±1,4**
CD ₁₆₊ , абс.	168±7,8	134±11	392±18**

Фагоцитоз,%	59,4±0,9	55,3±1,5	49,3±1,6 **
ЦИК, у.е.	33,4±2,6	52,8±2,9*	75,3±4,8**

Примечание: *- значения достоверны по отношению к контр. группе (P<0,05)

Известно, что при физиологически протекающей беременности активность НК-клеток подавляется простагландинами и эстрогенами. Высокое содержание НК-клеток при неразвивающейся беременности, по всей видимости, свидетельствует об изменении уровня половых гормонов, в частности о повышении концентрации прогестерона, который угнетает синтез простагландина, что отражается на количественном содержании натуральных киллеров, которые, как известно, играют важную роль в противоинфекционной защите. Более того, принимая во внимание тот факт, что ингибиторами НК-клеток являются Т-супрессоры, можно предположить, что выявленное пониженное содержание Т-супрессоров у женщин с неразвивающейся беременностью, так же играет роль в повышении уровня естественных киллеров. Известно также, что при контакте из киллера в клетку-мишень поступают сигнальные молекулы, включающие процесс её апоптоза, т.е. выявленное в данном исследовании повышенный уровень CD₉₅₊ (маркеров апоптоза) может быть обусловлен, помимо прочих факторов, и повышенным содержанием естественных киллеров.

Одной из наиболее важных функциональных характеристик нейтрофилов является их фагоцитарная активность. Наши исследования показали, что процентное содержание фагоцитарной активности нейтрофилов в крови при неосложненной беременности подвергалось незначительному изменению в динамике гестации. Осложненная беременность с остановкой развития плода характеризуется снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, которая составляла в среднем 49,3±1,6%, что достоверно ниже показателей при нормальной беременности (P<0,01).

Образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в организме является одним из компонентов нормального иммунного ответа и играет важную роль в санации организма от возбудителей заболевания.

Повышенные концентрации ЦИК являются индикаторами антителозависимой цитотоксичности и повреждения тканей при ряде патологических состояний. Наиболее патогенными считаются крупнодисперсные ЦИК.

Уровень ЦИК в крови в основном контролируется системой мононуклеарных фагоцитов. В ряде публикаций сообщается об отсутствии достоверных изменений в содержании ЦИК при физиологическом течении беременности по сравнению с нормальными показателями для небеременных женщин. Однако существует мнение о повышении уровня ЦИК при неосложненном гестационном процессе.

В наших исследованиях было выявлено, что уровень ЦИК у небеременных женщин детородного возраста составил в среднем $33,4 \pm 2,6$. Анализ результатов исследования по изучению уровня ЦИК при неосложненной беременности выявил достоверное его повышение, которое составило в среднем $52,8 \pm 2,8$ уе ($P < 0,01$).

Уровень ЦИК в сыворотке периферической крови беременных женщин с осложнением составил в среднем $75,3 \pm 4,8$ уе., что достоверно повышено по сравнению с нормальной беременностью ($P < 0,001$).

Увеличение концентрации ЦИК при беременности, по-видимому, отражает, с одной стороны, рост антигенной нагрузки со стороны плода на организм матери, а с другой – эффективность работы систем комплемента и мононуклеарных фагоцитов, контролирующей содержание ЦИК.

Таким образом, иммунная система, как и все другие системы организма, при беременности подвергается изменению. В процессе гестации происходит закономерное разнонаправленное изменение функциональной активности многих параметров иммунной системы. Разнонаправленное изменение популяций лимфоцитов иммунной системы совпадает с критическими

периодами развития плода, и, по всей вероятности, направлено на предотвращение реакции отторжения фетоплацентарного комплекса. Эти механизмы могут быть обусловлены гормонами, вырабатываемыми при беременности, специфическими белками беременности, антителами к антигенам плодного яйца, комплексами антиген-антитело, популяцией супрессорных клеток материнского организма, клеточными элементами плода, опосредующими иммуносупрессорную функцию, изменение нормальной микрофлоры, простагландин E_2 и, возможно, другими факторами. Известно, что простагландин E_2 начинает продуцироваться с первых дней беременности и оказывает огромное влияние на становление супрессорного механизма. Он подавляет пролиферативную активность Т-лимфоцитов и синтез ИЛ-2.

При неразвивающейся беременности в системе иммунитета у женщин наблюдается существенные изменения многих параметров иммунной системы. Угнетение иммунной системы проявляется общей лимфопенией, сниженным содержанием абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов. При обследовании субпопуляций Т-лимфоцитов установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов/индукторов и Т-супрессоров / цитотоксических лимфоцитов. Угнетение иммунной системы проявляется также снижением уровня В-лимфоцитов, сопровождающееся избыточной выработкой сывороточного иммуноглобулина М и снижением концентрации IgG и IgA. Иммуноглобулины выполняют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации различных антигенов. Функциями антител является запуск классического пути активации комплемента, опсонизация клетки с целью усиления эффективности фагоцитоза и цитотоксических реакций, осуществляемых НК-клетками, моноцитами и макрофагами, цитотоксическими Т-клетками.

Недавно был выявлен фактор, играющий важную роль в благоприятном протекании беременности и сохранения равновесия между плодом и материнским организмом. Этим фактором является апоптоз. Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. Процессы апоптоза играют значительную роль в физиологии репродукции. Так, например, изучено противоположное действие на регуляцию апоптоза одним и тем же гормоном в зависимости от стадии дифференцировки клетки. Эстрогены являются ингибиторами апоптоза эпителия матки в начале менструального цикла и индуктором апоптоза – в конце цикла. Индукция апоптотической смерти клеток может быть также возможным фактором, ограничивающим пролиферацию лимфоцитов. Регуляция апоптоза – это комплекс, включающий семейство соответствующих белков, которые способны как индуцировать, так и ингибировать апоптоз.

Содержание CD₉₅₊ лимфоцитов (апоптоз) в наших исследованиях выявило прогрессивное возрастание у женщин с неразвивающейся беременностью в отличие от показателей беременных женщин с физиологически течением, где наблюдалось снижение количества CD₉₅₊ клеток. Известно, что при контакте из НК-клетки в клетку-мишень поступают сигнальные молекулы, включающие процесс её апоптоза (Ярилин, 1999) т.е. выявленное в данном исследовании повышенный уровень CD₉₅₊ может быть обусловлен, помимо прочих факторов, и повышенным содержанием естественных киллеров.

Исследование неспецифического фактора защиты – фагоцитоза показало, что в процессе беременности происходит снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Снижение активности фагоцитоза происходит за счет уменьшения активных фагоцитов на протяжении всего периода беременности, особенно к концу беременности.

Анализ данных по изучению уровня ЦИК показал, что при беременности происходит повышение уровня ЦИК, который к концу беременности возрастает в 2 раза. К тому же предполагается, что иммунные комплексы соединяются с антигенной частью с рецепторами Т-лимфоцитов матери и тем самым предотвращается распознавание антигенов отцовского происхождения на лейкоцитах плода, чем и может объясняться повышенный уровень ЦИК. Таким образом, динамическим равновесием циркулирующих антител, антигенов и их комплексов обеспечивается состояние толерантности при беременности. С другой стороны, обнаруженный нами повышенный уровень ЦИК при неразвивающейся беременности может служить косвенным свидетельством вовлечения в воспалительный процесс мелких сосудов и капилляров в эндометрии и способствует выраженности остроты процесса.

ГЛАВА IV. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ ПРЕРЫВАНИИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

§4.1. Клиническая эффективность различных методов прерывания неразвивающейся беременности

Многочисленные научные исследования, повседневная практическая деятельность, а также результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о глубине патологических процессов, происходящих в организме беременной женщины при внутриутробной гибели плода.

Наиболее чувствительными при этом показали себя системы гемостаза и иммунитета. Тяжесть патологических процессов, приводящих в целом ряде случаев к каскаду тяжелых последствий для здоровья и жизни женщины, зависит от целого ряда факторов. К таковым относятся заболевания и состояния, приведшие к гибели плода в чреве матери, влияние погибшего плода на организм матери, длительность его пребывания в матке.

Немаловажным фактором в этой цели является быстрота и безопасность избранного метода прерывания НБ. Чрезвычайно актуален этот вопрос в II и III триместрах беременности.

Почти столетие используется метод интра или экстраамниального введения жидкостей с целью родовозбуждения, сопровождающийся введением больших количеств гормональных и утеротонических средств. Нередко, ввиду неэффективности данного метода или в связи с возникновением осложнений в акушерской практике прибегают к абдоминальному удалению погибшего плода.

Появление медикаментозных, неинвазивных методов прерывания беременности, безусловно, является прогрессом в медицинских технологиях, а применение ПГ - альтернативным методом прерывания НБ.

Нами проведен анализ клинической эффективности метода прерывания НБ в поздних сроках с использованием ПГ в сравнении с традиционным

методом (амниоцентеза). Примененные методы прерывания НБ подробно описаны во II главе диссертации.

Применяемые традиционные методы прерывания НБ зачастую сопровождаются частыми осложнениями, что диктовало необходимости поиска новых более эффективных методов прерывания. В результате проведенных исследований у женщин с НБ установлено, что при этом у женщин отмечается резкое изменение показателей системы гемостаза и выраженный дисбаланс в иммунной системе.

Высокий риск осложнений, возникающих при использовании традиционного метода прерывания НБ, нарушения со стороны показателей гемостаза, различных звеньев иммунной системы побудили нас использовать при прерывании НБ препаратов имеющие иммуномоделирующие свойства, оказывающие влияние на гемостаз, а также обладающих выраженными свойствами на сократительную способность матки, в то же время размягчая шейку матки. Нами разработаны следующие критерии назначения простагландинов:

1. В I триместре для произведения самопроизвольного выкидыша;
2. Во II триместре - с целью подготовки шейки матки и стимуляция самопроизвольного выкидыша.

Особенности клинического течения НБ проанализированы на основании жалоб и объективных исследований 110 женщин. Из них у 40 женщин для прерывания НБ использовали синтетический ПГ E₁- мизопростола в таблетированном виде, и у 30 женщин прерывание НБ произведено при помощи синтетического ПГ E₂- динопростона вагинально, которые составили основную группу. Группу сравнения составили 40 женщин с НБ прерванной традиционным методом.

Нами проводилось сравнение объема кровопотери во время операции в зависимости от метода прерывания и срока гестации (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Объем кровопотери во время прерывания в зависимости от сроков гестации

Метод	6-12 нед.	16-20 нед.	21-27 нед.
Традиционный п=40 Группа сравнения	п=17 80±6,0 мл	п=6 150±11,0 мл	п=17 250±17,0 мл
Медикаментозный п=70 Основная группа	п=23 30±0,4 мл*	п=16 80±3,0 мл*	п=31 100±9,0 мл*

Примечание: * - достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Из таблицы видно, что при прерывании НБ с применением ПГ общий объем кровопотери намного меньше, чем при традиционном прерывании. Так при традиционном прерывании НБ в сроке 6-12 нед. общий объем кровопотери 80±6,0 а при применении ПГ намного сокращается общий объем кровопотери 30±0,4. При сроке 16-20 нед. При традиционном прерывании средний объем кровопотери составил 150±11,0, а при применении ПГ 80±3,0. В сроке от 20-27 недель при традиционном методе 250±17,0 при применении ПГ 100±9,0.

Из полученных данных можно сделать заключение, что ПГ не только действуют на созревание шейки матки, но и на сократительную способность матки, уменьшая при этом общий объем кровопотери.

Состояние женщин после аборта является отражением качества оказания помощи и во многом может помочь определить дальнейшую тактику наблюдения и при необходимости проведения своевременных лечебных мероприятий.

Течение послеабортного периода оценивали также по инволюции матки после аборта. Диагностику проводили методом УЗИ до и после операции на 2-3 сутки и на 7 сутки (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Скрининг- контроль состояния матки по УЗИ в зависимости от метода прерывания НБ

Группа	Срок берем.	Размер матки	На 2-3 сутки	На 7 сутки
Оснвная группа (n=70)	6-12 нед.	высота	70,5 ± 3,71	65,4 ± 3,25
		ширина	50,4 ± 2,55	45,5 ± 2,42
		поперечный	60,5 ± 2,45	56,4 ± 2,20
	16-20 нед.	высота	88,0 ± 3,29	77,9 ± 1,94
		ширина	58,3 ± 2,21	51,02 ± 1,59
		поперечный	68,5 ± 2,37	60,9 ± 1,49
	21-27 нед.	высота	102,1 ± 2,66	96,3 ± 1,48
		ширина	62,3 ± 1,28	58,0 ± 0,87
		поперечный	73,0 ± 1,77	64,0 ± 1,66
Группа сравнения (n=40)	6-12 нед.	высота	75,5 ± 3,39	69,7 ± 2,75
		ширина	56,4 ± 2,93	48,5 ± 3,04
		поперечный	69,5 ± 4,21	59,4 ± 2,99
	16-20 нед.	высота	94,3 ± 2,66	86,7 ± 3,14*
		ширина	64,0 ± 2,72	60,0 ± 2,37*
		поперечный	71,4 ± 2,51	65,9 ± 2,46
	21-27 нед.	высота	104,7 ± 3,43	101,1 ± 1,90
		ширина	66,0 ± 1,75	62,0 ± 1,37*
		поперечный	76,0 ± 3,16	71,0 ± 1,94*

Примечание: * - P<0,05 достоверность по отношению к основной группе.

УЗИ является одним из диагностических методов. Необходимо отметить, что на 2-3 сутки после прерывания НБ в основной группе размеры матки в сроке от 6-до 12 недель соответствует 70,5x50,4x60,5, а при традиционном методе прерывания 75,5x56,4x70,2. На 7 сутки при прерывании НБ с применением ПГ соответствует 65,5x45,5x56,4, при традиционном методе 69,7x48,5x59,4. В основной группе при сроке 21-27 недель на 2-3 сутки 102x62x73. На 7 сутки 96x58x64.

В группе сравнения на 2-3 сутки при сроке 21-27 недель 106x66x76, на 7 сутки 101x62x71.

Учитывая эти данные можно сделать следующие выводы, что при применении ПГ сократительная способность матки намного выше, чем при традиционном методе

Несмотря на проводимую терапию мизопростолом в одном случае раскрытие шейки матки не произошло, поэтому вынуждены были сделать амниоцентез на 4 сутки.

Таблица 4.3

Осложнения при различных методах прерывания неразвивающейся беременности

Осложнения	Основная группа				Группа сравнения	
	Мизопро- тол		Динопрос- тон			
	п=70	%	п=30	%	п=40	%
Кровотечение	2	5,0	---		8	20
Реобразио	----				4	10
Ампутация матки	----				1	2,5
Малое кесер. сеч. с превяз. магис- тральных сосудов	---	---	---	---	1	2,5
Гемотометра	----	---	---	---	5	12,5
После абортный эндометрит	----	---	---	---	8	20
Субинвол. матки	---	---	2	6,7	6	15

В группе сравнения в 2 случаях в виду без эффективности консервативных мероприятий была произведена 1 ампутация и 1 малое кесарево сечение с перевязкой магистральных сосудов. В 5 случаях коагулопатическое кровотечение удалось купировать консервативным путем. Гематометра наблюдалось в 5 случаях, обострение хронического воспалительного процесса в 8 случаях (табл. 4.3).

В основной группе гипотоническое кровотечение наблюдалось в 2 случаях со сроком задержки НБ до 6 недель (5,0%). Субинволюция матки во II основной группе наблюдалось в двух случаях, что составляет 6,7%. Реобразио, ампутации не производилось.

Применение синтетических ПГ приводит к уменьшению коагулопатического кровотечения, а также уменьшению обострения хронических воспалительных процессов.

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ различных клинических параметров при применении простагландинов и традиционного метода прерывания беременности, свидетельствуют о значительной эффективности первого.

Доказательством тому является сокращение времени прерывания в поздних сроках НБ на 2-3 дня или в 1,5 раз, уменьшение объема теряемой крови на 100-200 мл, улучшение сократительной способности матки, уменьшение числа оперативных вмешательств, уменьшение числа воспалительных процессов, более быстрое улучшение показателей системы гемостаза и положительные сдвиги со стороны клеточного и гуморального иммунитета.

В целом, наряду с важными медицинскими достижениями при применении простагландинов, также можно говорить об экономических позитивах данного метода. Сокращение пребывания пациенток в стационаре на 2-3 дня при применении ПГ значительно сокращают расходы коечного фонда и медикаментозных средств, что имеет существенное народнохозяйственное значение.

Для выявления механизмов позитивного влияния ПГ при прерывании НБ особенно в поздних сроках, нами проведено изучение параметров гемостаза и иммунного статуса в сравнительном аспекте в обеих исследуемых группах. Результаты подобных исследований приведены ниже.

§4.2. Динамика показателей системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне традиционной терапии

Длительная задержка мертвого плодного яйца в матке вызывает целый ряд осложнений, одним из которых являются нарушения в системе гемостаза. При этом степень тяжести изменений основных показателей свертывающей

системы крови, зависит от продолжительности пребывания погибшего плодного яйца в матке.

Наши исследования показали, что пребывание мертвого плода в течении 4- 6 недель приводило к снижению уровня и активности антитромбина III, уменьшению количества тромбоцитов, увеличению концентрации дериватов фибрина, фибриногена крови, где высокий уровень эндогенной интоксикации сопровождается развитием эндотелиопатии, перехода гиперкоагуляционной фазы острого синдрома ДВС в гипокоагуляционную фазу острого синдрома ДВС крови.

Прерывание неразвивающейся беременности при сроках с 4 до 15 недель осуществляли после соответствующего обследования и подготовки (коррекции гемостаза) путем выскабливания полости матки или вакуум-аспирации. Одновременно вводили внутривенно 5% раствор глюкозы с окситоцином 1,0 (5 ед.). При сроках беременности от 16 до 28 после соответствующей терапии производили амниоцентез 20% гипертоническим раствором.

Превентивная терапия проводилась в течение 3-5 дней до прерывания беременности. Она включала применения энергетического комплекса (для коррекции реологических свойств крови и микроциркуляции). Эффективность применения малых доз гепарина показано в работах А.Д. Макацария (1985). Эффективность лечения оценивали путем исследования показателей системы гемостаза. Наши исследования показали некоторое уменьшение гематокритного числа до $32,0 \pm 0,24\%$

На фоне традиционной терапии при пребывании мертвого плода в течение 2-4 недель приводило к достоверному снижению количества тромбоцитов в крови ($p < 0,005$) Дальнейшее пребывание мертвого плода в течении 6 недель и более сопровождалось снижением количества тромбоцитов на 40%.

Показатели структур гиперкоагуляции (АВР) достоверно изменялись во все исследуемые сроки, что свидетельствовало о наличии достаточно высокой гемостатическом потенциале свертывания крови.

Анализ агрегационной активности тромбоцитов и показатели гемолизат-агрегационного теста показывают на активацию функциональных свойств тромбоцитов, особенно при 6 и более недель пребывания мертвого плода. При этом, отмечено достоверное повышение содержание фактора Виллебранда, что указывает на повреждение эндотелиального слоя стенок сосудов. Вслед за связыванием гепарина эндотелием происходит его деградация, сопровождающаяся потерей антикоагулянтной активности. Антикоагулянтное действие гепарина может быстро нейтрализоваться в связи с высоким его сродством к клеткам эндотелия.

Важную роль в реализации антитромботических эффектов гепарина может играть их профибринолитическое действие. Стимуляция фибринолиза под действием гепарина связана с секрецией активатора плазминогена тканевого типа из эндотелия сосудистой стенки в кровоток. Непосредственное доказательство существенного значения профибринолитического эффекта гепарина в реализации его антитромботического действия было выявлено в наших исследованиях, где активность фибринолиза была достоверно увеличена во все исследуемые сроки (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Показатели системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне традиционной терапии

Показатели	Здоровые беременные I-II триместер п=20	Сроки задержки развития беременности			
		Менее 2 нед. п=13	2-4 нед. п=13	Менее 6 нед. п=6	Более 6 нед. п=8
Гематокритное число (%)	40,1±0,81	38,0±0,63	36,0±0,49*	34,0±0,33*	32,0±0,24*
Количество тромбоцитов $\times 10^9$ /л	264,2±11,42	206,0±14,11*	192,0±11,41*	168,2±13,4*	164,0±10,89*

АВР (сек)	62,4±1,73	62,0±1,83	57,0±1,56	58,0±0,69*	50,0±0,74*
АЧТВ (сек)	35,2±2,42	40,0±1,99	43,0±1,14*	38,0±0,71	34,0±1,11
Протромбиновый индекс (%)	98,0±8,64	100,0±7,11	110,0±8,14	105,0±9,14	100,0±8,66
Фибриноген (г\л)	2,20±0,11	3,0±0,33*	4,6±0,54*	4,2±0,61*	4,8±0,71*
РКМФ Эталонный тест	----	-----	-----	+	+
Фибринолитическая активность (г\л)	0,93±0,11	0,98±0,08	1,14±0,01	1,3±0,02	1,6±0,03*
Фибриностабилизирующий фактор (%)	86,4±3,91	88,0±6,91	90,0±4,93	92,0±6,89	99,0±10,11
Толерантность плазмы к гепарину (мин)	9,4±0,63	9,2±1,56*	9,0±1,11*	8,8±1,01*	8,0±1,14*
Гемолизат-агрегационный тест второе разв. (сек)	13,8±0,41	12,0±0,56	12,6±0,89	13,0±0,77*	13,8±0,74*
Гемолизат-агрегационный тест шестое разв. (сек)	36,3±0,89	31,0±0,77*	30,0±1,70*	29,0±0,69*	26,0±0,84*
Фактор Виллебранда (%)	73,2±0,91	76,1±3,11	79,0±3,14	92,0±4,67*	98,0±7,91*

*- достоверность различий $p < 0,05$ (по сравнению срока нахождения мертвого плода в матке).

Известно, что гепарин вызывает нарушения функции кровяных пластинок, вплоть до тромбоцитопении гепариноиндуцированного тромбоза.

По-видимому, тромбоцитопения связана с появлением гепаринзависимых антител, вызывающих агрегацию кровяных пластинок с реакцией высвобождения.

Из представленных результатов исследования видно, что концентрация фибриногена достоверно повышается у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне традиционной терапии. По мере увеличения содержания фибриногена в крови и гиперактивности тромбоцитов отмечается повышение содержания фибриностабилизирующего фактора (ф-ХIII).

На наш взгляд, последнее затрудняет лизис локальных отложений фибрина под действием тканевых активаторов. Высокий оборот фибриногена и высокий потенциал свертывания крови сопровождается увеличением высокомолекулярных продуктов деградации фибриногена, особенно у женщин внутриутробной задержкой погибшего плода 6 и более недель.

Таким образом, у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне традиционной терапии выявлена картина хронического ДВС-синдрома, проявляющаяся гиперкоагуляцией и признаками умеренной гиперактивности тромбоцитов, которая более выражена при пребывании мертвого плода в матке в течение 6 недель.

Приведенные результаты исследования, по изучению характера эндогенной интоксикации свидетельствуют о том, что на фоне традиционной терапии у женщин с неразвивающейся беременностью наблюдается незначительное снижение концентрации пептидов средней молекулярной массы в крови, при сроках 6 и более недель, показатели эндогенной интоксикации сохраняются на высоких цифрах. Последнее является одной из причин гибели эндотелиоцитов. Стимуляция и повреждение эндотелиоцитов эндогенными токсинами способствует повышению тромбопластической активности эндотелия, а также синтезу реактивного белка печени - церулоплазмينا. При этом тканевой фактор (АПО-III) и отложение фибрина на эндотелиоцитах способствует экспрессии тканевого фактора и образованию комплекса тромбопластин + фактор VIIa. Данный комплекс активирует фактор IX в присутствии ионов кальция и фосфолипида и в последующем систему гемостаза.

Таким образом, у женщин с неразвивающейся беременностью основными изменениями были увеличение активности антитромбина III, повышение уровня РКМФ, увеличение АВР и АЧТВ, что указывает на сохранение процесса тромбообразования на фоне высокого коагуляционного потенциала.

§4.3. Показатели системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью на фоне комплексного лечения

Длительная задержка мертвого плодного яйца в матке вызывает целый ряд осложнений, одним из которых является кровотечение. Для разработки рациональной тактики ведения этих пациенток и профилактики кровотечения необходимо иметь представления о состоянии системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью.

В настоящее время предложено большое количество различных методов искусственного прерывания беременности в поздние сроки, которые не всегда являются достаточно эффективными и безопасными. В связи с этим, разработка новых, более современных методов прерывания беременности в различные сроки приобретает все большее практическое значение.

Значительным шагом вперед явилось создание синтетических аналогов простагландинов, обладающих гораздо большей активностью и продолжительностью действия, чем их естественные предшественники. Как было показано в работах Л.С. Персианинова и соав. (1971) из всех простагландинов наибольшее стимулирующее действие на матку оказывают простагландины E_1 и E_2 .

Мы провели динамическое клинико-гемостазиологическое обследование женщин с неразвивающейся беременностью на фоне комплексной терапии с использованием мизопростола и динопростона.

Кровопотеря при этом методе прерывания неразвивающейся беременности по сравнению с традиционными методами была достоверно ниже.

При анализе гемостазограмм было установлено, что у женщин с неразвивающейся беременностью при пребывании плодного яйца в матке 2-4 недели наблюдалось некоторое снижение уровня и активности естественного антикоагулянта-антитромбина III, достоверное повышение фибриногена, повышение концентрации растворимых комплексов мономер- фибрин.

Пребывание мертвого плода в течение 4-6 недель приводило к дальнейшему снижению уровня и активности антитромбина III и увеличению содержания фибриногена ($P < 0,005$). Пути вовлечения фибрина в процесс достаточно многочисленны. Кроме образований фибрина, участия в агрегации тромбоцитов и повышении вязкости крови, он увеличивает адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия. Дополнительно фибриноген способен проникать в стенку сосуда, участвуя в захвате фибрина и липопротеидов низкой плотности и стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, захват липидов макрофагами.

На фоне комплексного лечения у пациенток достоверно возросло число тромбоцитов, значительно уменьшилось, хотя и не достигло нормальных значений агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ. При связывании тромбоцитов с АДФ увеличивается концентрация ионов кальция в цитоплазме клеток.

В развитие вазоспазма в значительной степени вовлечены тромбоциты, чем больше объем стимулированных тромбоцитов, тем более выраженность спазма сосудов. На агрегацию тромбоцитов также влияют большие концентрации фибриногена. Адгезия тромбоцитов на поврежденной поверхности, активация, а также ее агрегация способствуют формированию межклеточных мостиков активации свертывающей системы крови.

В процессе активации адгезии тромбоцитов большую роль играет фактор Виллебранда. Последний представляет собой гликопротеин, сохраняющихся в гранулах тромбоцитов, циркулирующей в кровотоке и содержащийся в эндотелии. Он обеспечивает адгезию тромбоцитов через рецепторы GP-I-f.

Анализ агрегационной активности тромбоцитов по показателям гемолизат-агрегационного теста после комплексной терапии указывает на активацию функциональных свойств тромбоцитов, которое сочетается достоверным повышением содержания фактора Виллебранда, указывающего на повреждение эндотелиального слоя стенок сосудов. Этот факт позволил

рассматривать увеличение содержания фактора Виллебранда, наряду с повышением концентрации фибриногена, как основной фактор гиперкоагуляции.

Пребывание мертвого плода в течении 4-6 недель приводило к дальнейшему удлинению во времени активности АВР и АЧТВ. Данный факт, видимо, обусловлено с вовлечением в процесс тромбомодулина, который активирует протеин С. Активированный протеин С инактивирует фактор Va и VIIa, удлиняет АЧТВ, связывает ингибитор активатора плазминогена I и блокирует его действие, тем самым, активируя фибринолиз. Оценка степени вовлеченности системы фибринолиза в процессе лечения неразвивающейся беременности напрямую связана с активацией системы свертывания крови, вследствие обязательной реакции фибринолитического ответа на возникшее поражение стенки сосуда и нарастание гиперкоагуляции.

Таблица 4.5

**Показатели системы гемостаза у женщин с неразвивающейся
беременностью на фоне комплексного лечения**

Показатели	Здоровые беременные I-II триместер n=20	Сроки задержки развития беременности			
		Менее 2 нед. n=21	2-4 нед. n=28	Менее 6 нед. n=14	Более 6 нед. n=7
Гематокритное число (%)	40,1±0,81	32,0±0,71*	28,0±0,54*	24,0±0,33*	26,0±0,22*
Количество тромбоцитов X 10 ⁹ /л	264,2±11,42	224,0±9,46*	200,0±16,11*	190,0±16,71*	180,0±10,56*
АВР (сек)	62,4±1,73	65,0±1,44	70,0±2,46	72,0±3,56*	76,0±7,01*
АЧТВ (сек)	35,2±2,42	48,0±0,96	52,0±1,11	64,0±3,98	69,0±4,06
Протромбиновый индекс (%)	98,0±8,64	112,0±8,11	110,0±7,46	112,0±5,46	110,0±7,81
Фибриноген (г/л)	2,20±0,11	4,2±0,43	4,4±0,54	4,8±0,41	5,6±0,33
РКМФ Эталонный тест	----	+	+	+	+
Фибринолитическая активность (г/л)	0,93±0,11	1,4±0,14	1,8±0,18	2,5±0,21	2,9±0,21
Фибриностабилизирующий фактор (%)	86,4±3,91	75,0±3,03	92,0±4,56	96,0±5,64	102,0±6,51
Фибриназа (сек)	69,8±1,32	61,0±2,01	68,0±1,96	76,0±3,01	82,0±4,06
Толерантность плазмы к гепарину (мин)	9,4±0,63	9,2±1,56*	9,0±1,11*	8,8±1,01*	8,0±1,14*
Гемолизат-агрегационный тест второе разв. (сек)	13,8±0,41	11,0±0,33	12,0±0,46	13,0±0,51	13,2±0,17
Гемолизат-агрегационный тест шестое разв. (сек)	36,3±0,89	30,0±0,24	29,0±0,51	27,0±0,33	24,0±0,89
Фактор Виллебранда (%)	73,2±0,91	76,1±1,01	80,0±3,06	88,6±6,01	86,0±2,01

*- достоверность различий $p < 0,05$ между сроками нахождения мертвого плода в матке.

Полученные результаты позволяют предположить, что комплексная терапия с включением в арсенал терапии мизопростала или динопростона способствует снижению общего коагуляционного потенциала крови и нормализации активности естественных антикоагулянтов у женщин с неразвивающейся беременностью. Это можно рассматривать как восстановление динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Кроме того, активированный протеин С не только является антикоагулянтом, но и повышает фибринолитическую активность крови.

М. Ферстате и Ж. Фермилен (1986) указывали, что активированный протеин С повышает уровень циркулирующего активатора пламиногена, обеспечивая лизис сгустка и не вызывая фибринолиза. В данном случае, возрастание концентрации продуктов деградации фибриногена в сыворотке крови на фоне значительного снижения процента положительного эталонного теста и нормализации остальных показателей гемостазиограммы также свидетельствует об активации фибринолиза.

Таблица 4.6

Биохимические показатели крови женщин с неразвивающейся беременностью на фоне комплексного лечения с применением ПГ

Показатели	Здоровые беременные I-II триместер n = 20	Сроки задержки развития беременности			
		Менее 2 недель n = 21	2-4 недель n = 28	Менее 6 недель n = 14	Более 6 недель n = 7
Пептиды средней молекулярной массы (усл.ед)	0,28±0,07	0,29±0,04	0,32±0,03	0,33±0,08	0,36±0,09
Церулоплазмин мг/л	30,0±0,21	33,0±0,27*	38,6±0,81*	49,1±1,33*	48,4±2,33*

Примечание: * - достоверность результатов по отношению к здоровым (P<0,05)

Биохимические исследования показателей крови свидетельствуют о нормализации всех изучаемых тестов эндогенной интоксикации организма. При этом содержание церулоплазмينا - реактанта острой фазы воспаления остаются на высоких показателях в сроках 4-6 и более недель.

Содержание пептидов средней молекулярной массы крови женщин с НБ на фоне комплексного лечения с применением простагландинов в зависимости от срока задержки погибшего плода колеблется от $0,29 \pm 0,04$ до $0,36 \pm 0,09$ усл.ед. Показатели церулоплазмينا от $33,0 \pm 0,27$ до $48,4 \pm 2,33$ мг\л.

Таким образом, можно сделать вывод, что комплексная терапия с применением простагландинов, в отличие от традиционного лечения восстанавливает баланс между свертывающей и противосвертывающей компонентами системы гемостаза и препятствует тем самым прогрессированию нарушений реологии крови, устраняя субстрат для развития ДВС-синдрома.

§4.4. Состояние иммунной системы женщин при различных методах прерывания неразвивающейся беременности

В настоящее время предложено большое количество различных методов искусственного прерывания беременности. Однако, применяемые методы искусственного прерывания неразвивающейся беременности не всегда являются достаточно эффективными и безопасными.

Иммунологическая реактивность женщин с неразвивающейся беременностью при применении традиционных методов прерывания.

Нами было проведено изучение состояния иммунной системы 40 женщин с неразвивающейся беременностью, которым провели прерывание беременности 20% раствором хлорида натрия, который ввели путем амниоцентеза. Иммунологические исследования проводились до прерывания беременности и через 5–7 дней после аборта.

Проведенные исследования показали, что у женщин после аборта наблюдается лейкоцитоз – 9200 ± 320 в 1 мкл, сопровождающийся

лимфопенией $22,3 \pm 1,2\%$ ($P < 0,01$).

При рассмотрении иммунных показателей у женщин после аборта было отмечено углубление имеющегося дефицита относительного числа Т-лимфоцитов – $40,5 \pm 1,9\%$ по сравнению с исходными данными ($P < 0,001$). Затем, у женщин через 5–7 дней после аборта появилась тенденция к незначительному восстановлению уровня CD₃₊-лимфоцитов – $43,6 \pm 1,8\%$. (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Динамика показателей клеточного звена иммунитета после прерывания беременности у женщин с неразвивающейся беременностью

Иммунологические показатели	Контрольная группа, n = 14	После аборта, n = 40	Через 5 – 7 дней, n = 40
Лейкоц, абс	7100 ± 267	$9200 \pm 320^*$	$8200 \pm 278^*$
Лимфоц, %	$32,8 \pm 1,5$	$22,3 \pm 1,2^*$	$30,2 \pm 1,4$
Лимфоц. Абс	2329 ± 102	$2051 \pm 134^*$	2476 ± 138
CD ₃₊ , %	$59,1 \pm 2,5$	$40,5 \pm 1,9^*$	$43,6 \pm 1,8^*$
CD ₃₊ , абс	1376 ± 49	$831 \pm 52^*$	1079 ± 55
CD ₄₊ , %	$39,9 \pm 1,9$	$23,5 \pm 1,2^*$	$25,9 \pm 1,7^*$
CD ₄₊ -, абс	922 ± 67	$482 \pm 51^*$	$641 \pm 56^*$
CD ₈₊ , %	$19,3 \pm 0,5$	$21,9 \pm 0,7^*$	$13,5 \pm 0,6^*$
CD ₈₊ , абс	459 ± 34	$449 \pm 28^*$	$334 \pm 41^*$
CD ₉₅₊ , %	$31,2 \pm 0,7$	$38,1 \pm 1,6^*$	$37,5 \pm 1,7^*$
CD ₉₅₊ , абс.	726 ± 28	781 ± 46	$928 \pm 51^*$

Примечание: * - значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05$)

Сниженное до прерывания беременности число Т-хелперов, индукторов после аборта продолжало снижаться. Затем была тенденция к некоторому повышению, которая сохранялась на таком уровне до периода перед выпиской из стационара, продолжая отличаться от контрольных значений ($P < 0,001$)

Достоверных изменений в содержании CD₈₊-лимфоцитов после аборта не наблюдалось. Количество их было в пределах исходных данных – 21,9±0,7% против 22,4±1,3%, до прерывания беременности. Однако, перед выпиской из стационара количество Т-супрессоров, цитотоксических лимфоцитов резко снизилось – 17,8 ± 0,5%. (P,0,05).

При изучении абсолютных значений было выявлено, что число CD3+ клеток после аборта было достоверно выше по сравнению с исходными данными, которое продолжало повышаться к 5-7 дню после аборта – 1079±55 в 1 мкл (P<0,01). Количество абсолютного числа субпопуляционного состава Т-лимфоцитов – CD₄₊- и CD₈₊-клеток было аналогично повышено по сравнению с исходными данными, что связано, по - всей вероятности, с лейкоцитозом, который наблюдался после аборта и сохранялся в течение 5-7 дней.

Количество лимфоцитов с рецептором к апоптозу – CD95+-клетки было повышенным в течение всего периода наблюдения, как относительного, так и абсолютного числа – 38,1±1,6% и 887±46 в 1 мкл – после аборта; 37,5±1,7% и 928±51 в 1 мкл – через 5-7 дней после аборта.

Таким образом, проведенное мероприятие по удалению погибшего плода является стрессом для организма матери. А при стрессе происходит повышенный выброс в кровяное русло кортикостероидов, катехиламинов, эндорфина и т.д. Все они далеко не безразличны для иммунной системы материнского организма, и каждый из них вносит свой отрицательный вклад в функционирование этой системы после данной операции.

Изучение гуморального звена иммунитета показало, что уровень В-лимфоцитов, сниженный по сравнению с контролем и физ. беременностью 20,8±1,6% (P<0,05), резко снизился после аборта и составил в среднем 16,5±0,8% (P<0,05) оставаясь достоверно сниженным до конца исследования.

В отношении абсолютных величин, наблюдалась аналогичная картина.

Проведенное прерывание беременности путем амниоцентеза повлекло

за собой достоверное снижение концентрации IgG ($P < 0,01$) и IgA – 640 ± 79 мг% и 80 ± 23 мг%, которое практически сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Достоверно повышенное в до абортный период содержание IgM после аборта проявило тенденцию к снижению 195 ± 14 мг%. Однако, в последующие 5–7 дней после аборта продолжало достоверно отличаться от данных группы контроля.

Таблица 4.8

Динамика показателей гуморального иммунитета после прерывной беременности у женщин с неразвивающейся беременностью

Иммунологические показатели	Контрольная группа, n = 14	После аборта, n = 40	Через 5–7 дней, n = 40
CD_{20+} , %	$23,7 \pm 0,7$	$16,5 \pm 0,8^*$	$17,6 \pm 0,9^*$
CD_{20+} , абс	552 ± 49	$384 \pm 51^*$	$436 \pm 38^*$
IgG, мг%	1160 ± 105	$640 \pm 79^*$	$820 \pm 83^*$
IgA, мг%	150 ± 20	$80 \pm 23^*$	$110 \pm 27^*$
IgM, мг%	131 ± 12	$195 \pm 14^*$	$180 \pm 19^*$

Примечание: * значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05$)

Показатель NK-клеток, характеризующийся увеличением как относительного, так и абсолютного значения ($P < 0,001$) в период неразвивающейся беременности, после аборта достоверно снизился, что составило в среднем $21,8 \pm 0,8\%$ ($P < 0,01$) и оставался на этом уровне до конца исследования (табл. 4.9). Однако абсолютные значения были повышенными относительно доабортного периода.

В фагоцитарной системе иммунитета под влиянием прерывания беременности путем амниоцентеза произошло снижение числа фагоцитирующих клеток. Фагоцитарная активность нейтрофилов, сниженная в период неразвивающейся беременности, после ее прерывания составило в среднем $45,2 \pm 1,9\%$, а через 5 – дней после аборта этот показатель составил –

46,7±1,83% (P<0,01).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови женщин с неразвивающейся беременностью после ее прерывания оставался повышенным во все периоды наблюдения.

Таблица 4.9

Динамика иммунологических показателей неспецифической резистентности у женщин после прерывания неразвивающейся беременности

Иммунологические показатели	Контрольная группа, n =14	После аборта, n = 40	Через 5 – 7 дней, n = 40
CD ₁₆₊ , %	10,3±0,5	21,8±0,8*	19,6±0,9*
CD ₁₆₊ , абс	168±7,8	447±27 *	486±23 *
Фагоцитоз, %	59,4±0,9	45,2±1,9*	46,7±1,83*
ЦИК, уе	33,4±2,6	80,2±2,3*	65,3±2,7*

Примечание: * - значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05)

Таким образом, исследование состояния иммунной системы женщин, которым было проведено прерывание беременности, путем амниоцентеза показало, что дефицит уровня Т-лимфоцитов сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Содержание В-лимфоцитов был достоверно ниже контроля во все наблюдаемые сроки. Особенностью в динамике содержания Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов было то, что к концу наблюдения количество CD₈₊-лимфоцитов достоверно снизилось по сравнению с исходными данными. После прерывания беременности отмечалась снижение среднего уровня НК-клеток по сравнению с исходными данными, однако, через 5-7 дней после аборта, в содержании CD₁₆₊- клеток вновь наблюдалась тенденция к повышению. Есть данные о том, что под действием прогестерона снижается активность простагландин и повышается активность НК-клеток

Влияние прерывания неразвивающейся беременности на уровни IgG и IgA сказалось в снижении их содержания. Содержание IgM достоверно повышенный до аборта, в последующие дни оставалось на том же уровне.

В фагоцитарной системе иммунитета под влиянием оперативного вмешательства происходят количественные изменения, которые заключаются в понижении числа фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, способных захватывать, убивать и переваривать микроорганизмы. Помимо фагоцитоза, макрофаги выполняют одну важную функцию: они представляют чужеродную антигенную детерминанту в комплексе со своими HLA-DR антигенами Т- и В-лимфоцитами. С этого начинается развитие и клеточного, и гуморального иммунного ответа. Прерывание беременности нарушает эту функцию и на 3 день после аборта происходит существенное уменьшение экспрессии HLA-DR и HLA-DQ антигенов на этих клетках, следствием чего является пониженная способность организма развивать специфический иммунный ответ.

Анализ данных по изучению уровня ЦИК показал, что у женщин с неразвивающейся беременностью наблюдается повышенное содержание ЦИК, которое сохраняется и после аборта во все сроки исследования. Увеличение концентрации ЦИК у женщин с неразвивающейся беременностью, по-видимому, отражает, с одной стороны, рост антигенной нагрузки, а с другой – эффективность работы систем комплемента и мононуклеарных фагоцитов, контролирующей содержание ЦИК.

Следовательно, несмотря на тенденцию к восстановлению основных показателей иммунитета в ранние сроки после прерывания беременности путем амниоцентеза, наши исследования обнаруживают отрицательное его влияние. В последующие периоды наблюдения, которые можно назвать периодами «перестройки» и «адаптации», в организме большей части женщин происходили изменения, указывающие на отсутствие постоянства в содержании восстановленных показателей иммунитета и их зависимость от баланса антигенной нагрузки, что, вероятно, могло явиться причиной неразвившейся беременности. Как известно, в основе механизма действия

метода амниоцентеза лежит увеличение локального синтеза эндогенных простагландинов. Большое количество побочных эффектов, недостаточный синтез эндогенных простагландинов заставляет искать другие методы прерывания беременности при неразвивающейся беременности.

§4.5. Иммунологические показатели у женщин с прерыванием неразвивающейся беременности методом применения простагландинов

Особенности клинических проявлений патологии беременных, нарушения иммунного статуса в полной мере укладываются в концепцию иммунологической недостаточности при неразвивающейся беременности, свидетельством которой являются глубокие количественные нарушения лимфоидной популяции и субпопуляций, измененная иммунорегуляция.

Известно, что существует тесная взаимосвязь между простагландинами, которые являются паракринными регуляторами и иммунной системой. Простагландины могут воздействовать с множеством видов систем, которые прямо или косвенно могут оказывать влияние на иммунный ответ организма, воздействуя на функционирование Т-клеток, НК-клеток, макрофагов. Результаты многочисленных исследований показали ключевую роль простагландинов в функциональной активности матки в процессе родов и абортов.

Учитывая вышеизложенное, нам представилось интересным изучить динамику иммунных сдвигов на фоне прерывания неразвившейся беременности применением простагландинов мизопростола - E₁ и динопростона - E₂.

Было проведено обследование на состояние иммунной системы 70 женщин с неразвивающейся беременностью после аборта с применением мизопростола и динопростона. Кровь на исследование брали до и после прерывания беременности.

Анализ полученных результатов показал, что содержание Т-лимфоцитов после аборта составил в среднем $45,5 \pm 1,2\%$ ($P < 0,05$), что на 5% выше

показателя при применении амниоцентеза, но ниже данных женщин, составивших контрольную группу ($P < 0,01$). Исследование абсолютных величин показало ту же динамику - у женщин, которым ввели простагландины, значение CD_{3+} -лимфоцитов было выше значений, чем у женщин, которым провели прерывание беременности путем амниоцентеза – 1038 ± 48 в 1 мкл против 831 ± 52 в 1 мкл., однако оставаясь сниженным по сравнению с контрольной группой.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что при щадящем методе прерывания беременности как относительное, так и абсолютное число Т-хелперов/индукторов было выше значений женщин, которым провели прерывание неразвивающейся беременности путем амниоцентеза – $28,5 \pm 1,2\%$ против $23,5 \pm 1,2\%$ и 529 ± 43 в 1 мкл и 482 ± 51 в 1 мкл соответственно ($P < 0,01$).

Содержание CD_{8+} -лимфоцитов у женщин после применения ПГ находилось в пределах от 20% до 28%, что несколько выше значений, чем у женщин с альтернативным прерыванием беременности. Абсолютное значение было на уровне контрольной группы.

Таким образом, проведенные исследования по изучению Т-системы иммунитета показали, что при данном методе прерывания несостоявшейся беременности количественное содержание CD_{3+} -, CD_{4+} -, CD_{8+} -клеток несколько выше показателей женщин, которым проводили прерывание путем амниоцентеза. По всей видимости, введенный простагландин E_2 способствовал подавлению функции Th_1 лимфоцитов и активизировал функциональную активность Th_2 -лимфоцитов с синтезом ими иммуносупрессивных цитокинов.

Анализ результатов по изучению количественного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу показал, что число клеток с фенотипом CD_{95+} снизилось в группе женщин, где были применены простагландины, которое составило в среднем $34,1 \pm 1,4\%$, что достоверно ниже показателя в

Таблица 4.10

**Сравнительная характеристика показателей клеточного звена
иммунитета после прерывания беременности**

Иммунологические показатели	Контрольная группа (не бер.) n=14	Метод прерывания беременности	
		Группа сравнения n= 40	Простагландины n=70
<i>Лейкоц, абс</i>	7100±267	9200±320*	8300±270**
Лимфоц, %	32,8±1,5	22,3±1,2*	27,5±1,1**
Лимфоц. Абс	2329±102	2051±134*	2282±143**
CD ₃₊ , %	59,1±2,5	40,5±1,9*	45,5±1,2**
CD ₃₊ , абс	1376±49	831±52*	1038±48**
CD ₄₊ , %	39,9±1,9	23,5±1,2*	28,5±1,2**
CD ₄₊ -, абс	922±67	482±51*	529±43**
CD ₈₊ , %	19,3±0,5	21,9±0,7*	23,2±0,9
CD ₈₊ , абс	459±34	449±28*	529±23*
CD ₉₅₊ , %	28,2±0,7	38,1±1,6*	34,1±1,4**
CD ₉₅₊ , абс.	657±28	887±46	778±38**

Примечание: * значения достоверны по отношению к контрольной группе (P< 0,05).
** значения достоверны по отношению к группе сравнения (P< 0,05).

альтернативной группе – 38,1±1,6% (P<0,05). Уровень В-лимфоцитов, как относительный, так и абсолютный, сниженный по сравнению с показателем женщин, которым провели аборт методом амниоцентеза, был ниже, чем у женщин, которым ввели ПГ. Нормализация В-лимфоцитов имеет большое значение, поскольку указывает на стабилизацию межклеточной кооперации лимфоцитов.

Таблица 4.11

**Показатели гуморального иммунитета в зависимости от метода
прерывания беременности**

		Метод прерывания беременности
--	--	-------------------------------

Иммунологические показатели	Контрольная группа П=14	Группа сравнения П=40	Основная Группа П=70
CD_{20+} , %	23,7±0,7	16,5±0,8*	21,6±0,9**
CD_{20+} , абс	552±49	384±51*	493±47**
IgG, мг/%	1160±105	640±79*	860±64**
IgA, мг/%	150±20	80±23*	100±19**
IgM, мг/%	131±12	195±14*	180±16*

Примечание: * значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05);

** достоверно по отношению к группе после аборта (P<0,05)

Метод прерывания неразвивающейся беременности простагландинами способствовал повышению концентрации исходно сниженных иммуноглобулинов G и A - 860±64 мг/% и 100±19 мг/% соответственно (P<0,05). Так как IgG относится к основному классу иммуноглобулинов, ответственных за антибактериальный иммунитет, повышение его содержания может свидетельствовать об активизации иммунологической реактивности организма. Хотя, на уровень IgM этот метод не повлиял – 180±16 мг

Уровень NK-клеток, характеризующийся увеличением относительного и абсолютного числа (P<0,001) до аборта, после него достоверно снизился в 1,4 раза у женщин, которым применили метод с ПГ - 17,4±1,2% против 24,1±1,4% (табл.4.12). Работами некоторых авторов показано, что повышение уровня NK-клеток ведет за собой снижение ИЛ-1, которые образуются в децидуальной ткани.

При снижении уровня данных клеток повышается концентрация цитокинов, которые влияют на синтез простагландинов. Изучение фагоцитарной активности показало, что у женщин с более щадящим методом прерывания беременности процент фагоцитоза достоверно выше, чем в сравниваемой группе – 50,3±1,8% против 45,6±1,9% (P<0,01).

Таблица 4.12

Показатели неспецифической резистентности женщин

		Метод прерывания беременности
--	--	-------------------------------

Иммунологические показатели	Контрольная группа П=14	Группа Сравнения П=40	Основная группа П=70
CD_{16+} , %	10,3±0,5	21,8±0,8*	17,4±1,2**
CD_{16+} , абс	168±7,8	447±27 *	374±21**
Фагоцитоз, %	59,4±0,9	45,6±1,9*	50,3±1,8**
ЦИК, уе	33,4±2,6	80,2±2,3*	50,3±2,4

Примечание: * достоверно по отношению к группе контроля (P< 0,05)

** достоверно по отношению к группе до лечения (P<0,05)

Наблюдение за уровнем циркулирующих иммунных комплексов показало, что при применении простагландинов способствовало достоверному снижению концентрации ЦИК- 50,3±2,4 против 80,2±2,3 при применении метода амниоцентеза (P<0,001).

Таким образом, применение медикаментозного метода с применением простагландинов у женщин для прерывания неразвивающейся беременности способствовало положительной динамике изученных параметров иммунной системы.

Учитывая выше изложенное, мы рекомендовали применение ПГ E₁ и E₂ при НБ для медикаментозного аборта в качестве альтернативного метода лечения. Изучено эффективность комплексного лечения на клиническое течение, на лабораторные показатели, а также исход НБ у женщин. Применение этого метода является обоснованным способом коррекции нарушения системы гемостаза и иммунологических процессов. Оценка эффективности исследуемых препаратов, определение научно-обоснованных показаний, оптимизация схем их применения позволили разработать принципы прерывания НБ у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным ВОЗ ежегодное ориентировочное число беременностей в год 210 млн. Из них 63% - живорожденные, 12% - медицинские искусственные аборты, 9,7 % - криминальные искусственные аборты и 15% - выкидыш и мертворожденные.

Неразвивающаяся беременность занимает одно из важных мест среди причин акушерских кровотечений [78, 175, 176, 195]. Изучение патогенеза и совершенствование методов профилактики и терапии НБ, особенно в поздних сроках продолжает оставаться важной проблемой акушерства и гинекологии.

Искусственное прерывание беременности, особенно НБ, представляет собой важную медико-социальную проблему, так как занимает ведущее место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности (Шешукова Н.А., Быкова О.А., 2002 г.)

В настоящее время предложено большое количество различных методов искусственного прерывания НБ как в ранних и в поздних сроках [49, 66, 99, 111, 126, 145, 162].

Однако применяемые в настоящее время методы искусственного прерывания беременности в поздние сроки не всегда достаточно бывают достаточно эффективными и безопасными.

По результатам исследования, проведенного в рамках Объединенной программы по изучению аборта (IPSA), частота осложнений при прерывании НБ во II триместре существенно выше, чем при I триместре.

В связи с этим разработка новых, более совершенных методов прерывания НБ в поздние сроки приобретает все большее практическое значение, так как существующие в настоящее время методы прерывания беременности, особенно во II триместре не всегда являются эффективными и безопасными.

В связи с вышеуказанной целью нашей работы явилось изучение эффективности применения ПГ E₁ и E₂ в прерывании неразвивающейся

беременности на основе изучения состояния системы гемостаза и иммунного статуса. Разработка эффективных и безопасных методов ее прерывания.

Для решения поставленных задач нами проведено комплексное обследование 110 женщин с НБ. Основную группу составили женщины беременность, которым была прервана медикаментозным методом с применением ПГ. Группу сравнения составили 40 женщин с НБ прервавшиеся традиционным способом с применением 20% гипертонического раствора натрия хлорида.

Все обследованные беременные были сопоставимы по возрасту и паритету. Средний возраст составил в 1 группе – $26 \pm 1,4$, во 2 группе – $26 \pm 1,6$.

Изучение анамнеза женщин указанных групп показало высокую частоту ЭГЗ, гинекологическую заболеваемость, осложненное течение предыдущих беременностей. Обращает на себя внимание высокий инфекционный индекс во всех обследуемых группах, около 60% женщин в различные периоды жизни перенесли детские инфекции, ОРВИ, болезни органов дыхания, лор органов, заболевания почек, которые могли оказать отрицательное влияние на работу различных систем организма, необходимых для правильного становления репродуктивной функций будущей женщины.

Изучая, гинекологический анамнез мы пришли к выводу, что основной патологией у обследованного контингента явилось наличие воспалительных заболеваний полового тракта. Среди них преобладали кольпиты, заболевания шейки матки и ее придатков. Это подтверждает мнение о том, что одной из ведущих причин НБ является хроническая внутриматочная инфекция [15, 126, 200, 202].

Анализируя особенности акушерского анамнеза у обследованных больных, мы пришли к заключению, что женщины с НБ и особенно женщины с не леченной ИППП, составляют чрезвычайно опасную группу риска на развитие акушерской патологии.

Нами установлено, что паритет не оказывал существенного влияния на частоту развития НБ, что согласуется с литературными данными [179, 191,

201]. Зачастую диагноз НБ устанавливается поздно 2-4-6 недель от момента гибели плода.

На основании жалоб, анамнеза и объективных данных можно выделить основные симптомы НБ - на первом месте - уменьшение размеров матки соответственно сроку беременности - 48%, на втором месте - отсутствие шевеления в поздних сроках - 46%, на третьем месте - симптомы угрожающего и начавшегося выкидыша - 38%, сопровождающиеся болями, мажущими кровянистыми выделениями из половых путей, что соответствует литературным данным (97, 99). Все же нужно отметить, что в 38% случаев диагноз НБ устанавливается при отсутствии субъективных и объективных симптомов вовремя УЗИ исследования. Это подтверждает проведения УЗИ исследования всех беременных.

Большую роль представляет изучение роли инфекционного агента в этиологии НБ, а именно бактериально-вирусной инфекции и особенно инфекции, передающиеся половым путем.

Все обследованные женщины подверглись бактериологическому исследованию влагалищного содержимого, цервикального канала, уретры, а также производилось определение содержания антител к наиболее распространенным инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), таким как ЦМВ, ВПГ, хламидиоза, уреоплазмы и гарнереллеза (94, 115, 128, 140).

Воспалительные заболевания женских половых органов отмечены в I основной группе - 61,2%, во II основной группе - 58,4%, в III группе сравнения - 63,8%. Частота выявляемости ИППП у женщин с НБ в первой группе выражались в следующем: антитела в ВПГ обнаружены в 26,2%, к ЦМВ 24%, антихламидийные антитела в 22,4%, сочетание ВПГ и ЦМВ 18,2%, сочетание хламидиоза с ЦМВ и ВПГ - 28,3%. Сочетание ИППП с бактериальной флорой выявлено у 72,4% женщин. Это убедительно показывает ведущую роль инфекционного агента в развитии НБ.

Наблюдается взаимоусиливающее влияние ИППП и условно патогенной бактериальной флоры, в результате чего страдает общий и местный иммунитет, способствующий колонизации в женских половых органах других микроорганизмов.

Мы перед собой поставили задачу найти наиболее оптимальный и эффективный метод прерывания НБ с применением ПГ, влияние этих ПГ на состояние гемостаза и иммунной системы.

Проведенные исследования по изучению характера изменений эндогенных токсинов показали, что у женщин с неразвивающейся беременностью наблюдается достоверный рост пептидов средней молекулярной массы в крови по мере увеличения срока гибели плода. По мнению Габриэлян Н.И. и соавтор. (1985), пептиды средней молекулярной массы, адсорбируясь на эндотелии сосудистой стенки могут быть одной из причин гибели эндотелиоцитов. На повреждение эндотелиоцитов указывают отмеченные нами высокие показатели фактора Виллебранда. Наибольшее его повышение имело место у 82,5% женщин с неразвивающейся беременностью со сроком более 6 недель. У 8 пациентов уровень фактора Виллебранда достигал максимальных величин (181,4-199,6%).

Стимуляция эндотелиоцитов эндогенными токсинами не только повреждают ее, но также являются одной из причин повышения тромбопластической активности эндотелия, т.е. усиления синтеза апопротеина III, интерлейкина 1, а также реанганта - церулоплазмينا.

При достижении определенного уровня тканевой фактор (АПО-III) обеспечивает не только тромбогенность поврежденной сосудистой стенки, а степень отложения фибрина на эндотелиоцитах прямо зависит от величин экспрессии на них тканевого фактора. Повреждение сосудистой стенки способствует комплексу тромбопластин+ фактор VIIa активировать фактор IX. Активный фактор IXa комплексируется с фактором VIIIa в присутствии ионов кальция и фосфолипида. Этот комплекс активирует фактор V, т.е. это

является одним из альтернативных механизмов активации системы гемостаза Г.И. Казинец и соавтор. (2000).

В анализе гемостазиограммы было установлено, что у женщин с неразвивающейся беременностью при пребывании плодного яйца в матке менее 2 недель наблюдались достоверные снижения уровня естественного антикоагулянта - антитромбина III, достоверное повышение фибриногена. Что касается активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР), они существенно изменялись по сравнению с данными группы сравнения (табл. 4.1).

Пребывание мертвого плода в течение 2-4 недель приводило к дальнейшему снижению уровня антитромбина III (толерантность плазмы к гепарину), уменьшению количества тромбоцитов, повышению содержания фибриногена, удлинению во времени АВР и АЧТВ, повышению концентрации растворимых комплексов мономер-фибрин (РКМФ). Приведенные изменения характерны для хронического ДВС синдрома, что подтверждается с литературными данными (А.Д. Макацария, 1985) [82, 83].

Дальнейшее пребывание мертвого плода в течение 6 недель и более приводило к снижению количества тромбоцитов в плазме крови ($P < 0,05$), достоверному удлинению во времени показателей АВР и АЧТВ, повышению количества фибриногена, удлинению фибринолитической активности и дефициту антитромбина III ($P < 0,05$).

Анализ агрегационной активности тромбоцитов по показателям гемолизат - агрегационного теста указывает на активацию функциональных свойств тромбоцитов до 2-4 недель, тогда как к сроку 6 недель и более, агрегационная активность тромбоцитов достоверно снижается. При этом отмечено достоверное повышение (1,8 раз) содержания фактора Виллебранда.

Из представленных результатов видно, что концентрация фибриногена достоверно повышается у женщин с внутриутробной задержкой погибшего плода 6 и более недель. По мере увеличения содержания фибриногена в крови и гипофункции тромбоцитов, отмечается снижение активности

фибринстабилизирующего фактора (XIII). По-видимому, это затрудняет лизис канальных отложений фибрина под действием тканевых активаторов и формирования фибриноида с длительным воздействием тканевых факторов. Многие исследователи связывают повышение потенциала свертывания крови с повышенным оборотом фибриногена у женщин с неразвивающейся беременностью, который свидетельствует положительный протамин сульфат тест и увеличение высокомолекулярных ПДФ. На этом фоне отмечены низкие значения антитромбина III [21, 23, 32, 35, 64, 71, 77, 83, 97].

В целом полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с задержкой развития плодного яйца более 4-6 недель гиперкоагуляционный синдром может осложниться тромбопенией, т.е. гиперкоагуляционной фазой острого ДВС-синдрома, которая в последующем может перейти в гипокоагуляционную фазу острого ДВС-синдрома. При гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома клинически могут появляться признаки полиорганной патологии, лабораторно-несвертываемостью крови в пробирке, потреблением фактора свертывания.

Данная ситуация требует соответствующих мероприятий для перевода гипокоагуляционной фазы в гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома, а затем в гиперкоагуляционный синдром.

Взаимоотношения матери и плода представляются сложной и многокомпонентной системой. От качества этих взаимоотношений зависит течение беременности, состояние внутриутробного плода и дальнейшее развитие ребенка. Неосложненное течение беременности во многом определяется комплексом иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, обуславливающих известный уровень толерантности организма беременной женщины к аллоантигенам плода. Возникновение и прогрессирование неразвивающейся беременности сопровождаются с определенными изменениями показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Количественное изучение содержания Т-лимфоцитов показало снижение, как относительного числа CD₃₊- клеток у женщин с неразвивающейся беременностью, которое в среднем составило 44,3±1,9%, так и абсолютного значения – 515±29 в 1 мкл. по сравнению с таковыми в периферической крови женщин с физиологически протекающей беременностью - 54,1±1,8%, 997±47 в 1 мкл, соответственно (P<0,01).

Динамика содержания CD₈₊-лимфоцитов в группе женщин с неразвивающейся беременностью выявило достоверное их снижение, как относительных, так и абсолютных значений – 22,4±1,3% и 260±18 в 1 мкл, соответственно.

Наши наблюдения показали, что если при неосложненном течении беременности «нормальное» содержание CD₈₊-клеток определялось у 100%, то у беременных женщин с неразвивающейся беременностью эта цифра уменьшалась до 67%. Следовательно, примерно у одной трети беременных женщин с неразвивающейся беременностью отмечалось сниженное содержание Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов.

В настоящее время, кроме пассивной гибели клеток, выделяется их активное саморазрушение – контролируемый организмом процесс, направленный на поддержание гомеостаза – апоптоз. Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. В отличие от гибели клеток, вызываемой патологической ситуацией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки. Апоптоз присутствует в зрелых соматических клетках в течение жизни человека при образовании кератиноцитов, слущивании эпителиальной выстилки желудка и кишечника, эндометрия, атрезии фолликулов яичников, регрессии молочной железы при лактации. По мнению Ярилина А.А., апоптоз играет двойную роль: положительную – самоубийство

клеток приводит к гибели антигена и отрицательную – самоубийство клеток снижает содержание иммунокомпетентных клеток.

В наших исследованиях количественное содержание CD₉₅₊-лимфоцитов в периферической крови женщин детородного возраста, составил в среднем 31,2±0,7% с размахом индивидуальных колебаний от 25 до 35%, а абсолютное значение составило в среднем 726±28 в 1 мкл.

Анализ результатов исследований содержания CD₉₅₊-лимфоцитов у женщин с физиологически протекающей беременностью выявил снижение, которое составило в среднем 27,8±1,7% с индивидуальными значениями от 23 до 32%, что достоверно ниже показателя в контрольной группе (P<0,05). Абсолютное значение этого показателя составило в среднем 506±27 в 1 мкл, что также ниже значений у женщин репродуктивного возраста, составивших контрольную группу (P<0,05).

При неразвивающейся беременности количество CD₉₅₊-клеток составило в среднем 39,2±1,4 % с размахом индивидуальных колебаний от 35 до 40%, что превышало в 1,4 раза показатели при физиологической беременности (P<0,01). Однако, при исследовании результатов абсолютных значений, было выявлено их недостоверное снижение по сравнению с неосложненной беременностью.

Работу В-системы иммунитета оценивали по количественному содержанию общего пула В-лимфоцитов – CD₂₀₊-клеток, которые являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа, состоящего в выработке антител, способных связать и нейтрализовать антигены, проникшие в организм и по уровню иммуноглобулинов основных классов - G, A и M.

Наши исследования показали, что количество CD₂₀₊-клеток в периферической крови обследованных женщин с неразвивающейся беременностью, относительное значение, имело тенденцию к снижению и составило в среднем 20,8±1,1% с индивидуальными значениями от 17 до 22%.

Концентрация иммуноглобулина G у женщин с неразвивающейся беременностью достоверно ниже 930 ± 93 мг/% с размахом индивидуальных колебаний от 750 до 1080 мг/% ($P < 0,01$).

Содержание IgA у здоровых небеременных женщин составило в среднем 150 ± 20 мг/%. При физиологически протекающей беременности происходило достоверное возрастание содержания иммуноглобулина A - 180 ± 51 мг/%, а у женщин основной группы этот показатель составил в среднем 120 ± 19 мг/%, что в 1,5 раза ниже, чем при физиологической беременности ($P < 0,01$).

Концентрация IgM в сыворотке у небеременных женщин составляла в среднем 131 ± 12 мг/%. В процессе нормальной беременности уровень IgM увеличился в 1,3 раза, составляя в среднем 170 ± 16 мг/%. У женщин с неразвивающейся беременностью этот показатель в 1,2 раза был выше и составил в среднем 210 ± 18 мг/% ($P < 0,01$).

Стимуляция антителогенеза в 1 триместре беременности опосредуется фактором ранней беременности (ФРБ), который вероятно, способствует повышению в сыворотке крови уровня основных классов иммуноглобулинов G, A, M. При неразвивающейся беременности концентрация иммуноглобулинов G и A достоверно снижены, а уровень иммуноглобулина M повышен. Вероятно, это связано с наличием у пациенток хронических очагов инфекции гениталий и экстрагенитальной локализации, дисбактериоза, гормональных нарушений.

При неразвивающейся беременности относительное количество натуральных киллерных клеток достоверно повышалось, составляя в среднем $24,1 \pm 1,4\%$ с индивидуальными значениями от 17 до 29% ($P < 0,01$), а абсолютное содержание – 392 ± 18 в 1 мкл ($P < 0,01$).

Известно, что при физиологически протекающей беременности активность НК-клеток подавляется простагландинами и эстрогенами. Высокое содержание НК-клеток при неразвивающейся беременности, по всей видимости, свидетельствует об изменении уровня половых гормонов, в

частности о повышении концентрации прогестерона, который угнетает синтез простагландина, что отражается на количественном содержании натуральных киллеров, которые, как известно, играют важную роль в противоинфекционной защите. Более того, принимая во внимание тот факт, что ингибиторами НК-клеток являются Т-супрессоры, можно предположить, что выявленное пониженное содержание Т-супрессоров у женщин с неразвивающейся беременностью, так же играет роль в повышении уровня естественных киллеров.

Осложненная беременность с остановкой развития плода характеризуется снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, которая составляла в среднем $49,3 \pm 1,6\%$, что достоверно ниже показателей при нормальной беременности ($P < 0,01$).

При поступлении в стационар в основной группе из 70 женщин у 22 (31,4%) жалоб не было, у 23 (32,8%) - наблюдалось тянущие боли внизу живота, 16 (22,8%) женщин жаловались на кровянистые выделения из влагалища различной степени, у 40 (57,1%) на отсутствие шевеления плода.

Аналогичные данные наблюдались и в группе сравнения, из 40 женщин, обследованных 8 (20%) жалоб не предъявляли, боли внизу живота отмечались у 18 (45%), кровянистые выделения из половых путей умеренного характера у 11 (27,5%), отсутствие шевеления плода у 16 (40%).

В основной группе эти данные выражались в следующем: задержка развития внутриутробного плода на 2 недели 30%, на 2-4 недели 40%, на 4-6 недель 20% и более 6 недель у 10%.

При бактериологическом исследовании у 23 (58,4%) выявлена условно патогенная и патогенная флора, ИППП обнаружен у 29 (73,6%).

Чаще встречается сочетание во всех исследованных группах ВПГ+ ЦМВ или хламидий + ВПГ + ЦМВ. Это еще раз убедительно показывает ведущую роль инфекционного агента в развитии НБ.

Во II триместре применялся традиционный метод, предложенный в 1934 г. Авигол интраамниальное введение гипертонического раствора 20% хлорида

натрия. Процент осложнений при прерывании беременности во II триместре с помощью интраамниального введения 20% раствора хлорида натрия, по данным различных авторов, колеблется от 1,7 до 2,2% [49, 99, 100, 147, 169, 178].

При традиционном прерывании НБ в сроке 6-12 нед. общий объем кровопотери $80 \pm 6,0$ мл, а при применении ПГ намного сокращается общий объем кровопотери $30 \pm 0,4$ мл. При сроке 16-20 нед. при традиционном прерывании средний объем кровопотери составило $150 \pm 11,0$ мл, а при применении ПГ $80 \pm 3,0$ мл. В сроке от 21-27 недель при традиционном методе $250 \pm 17,0$ мл, при применении ПГ $120 \pm 9,0$.

Из полученных данных можно сделать заключение, что ПГ не только действуют на созревание шейки матки, но и на сократительную способность матки, уменьшая при этом общий объем кровопотери.

Немаловажным фактором в этой цели является быстрота и безопасность избранного метода прерывания НБ. Чрезвычайно актуален этот вопрос во II триместре беременности.

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ различных клинических параметров при применении простагландинов и традиционного метода прерывания беременности, свидетельствуют о значительной эффективности первого.

Доказательством тому является сокращение времени прерывания во II триместре НБ на 2-3 дня или в 1,5 раз, снижение кровопотери на 100-200 мл, уменьшение числа оперативных вмешательств. Немаловажное значение для последующего репродуктивного здоровья у подобного рода пациенток имеет снижение числа воспалительных осложнений в послеабортном периоде.

В целом, наряду с важными медицинскими достижениями при применении простагландинов, также можно говорить об экономических позитивах данного метода. Сокращение пребывания пациенток в стационаре на 2-3 дня при применении ПГ значительно сокращают расходы коечного

фонда и медикаментозных средств, что имеет существенное народнохозяйственное значение.

Для выявления механизмов позитивного влияния ПГ при прерывании НБ особенно в поздних сроках, нами проведено изучение параметров гемостаза и иммунного статуса в сравнительном аспекте в обеих исследуемых группах.

Анализ агрегационной активности тромбоцитов и показатели гемолизат-агрегационного теста показывают на активацию функциональных свойств тромбоцитов, особенно на 6 и более недель пребывания мертвого плода. При этом, отмечено достоверное повышение содержания фактора Виллебранда, что указывает на повреждение эндотелиального слоя стенок сосудов.

У женщин с неразвивающейся беременностью на фоне традиционной терапии выявлена картина хронического ДВС-синдрома, проявляющаяся гиперкоагуляцией и признаками умеренной гиперактивности тромбоцитов, которая более выражена при пребывании мертвого плода в матке в течении 6 недель.

Приведенные результаты исследования, по изучению характера эндогенной интоксикации свидетельствуют о том, что на фоне традиционной терапии у женщин с неразвивающейся беременностью наблюдается незначительное снижение концентрации пептидов средней молекулярной массы в крови, при сроках 6 и более недель, показатели эндогенной интоксикации сохраняются на высоких цифрах, которая является одной из причин гибели эндотелиоцитов. Стимуляция и повреждение эндотелиоцитов эндогенными токсинами способствует повышению тромбопластической активности эндотелия, а также синтезу реактивного белка печени-церулоплазмينا. При этом тканевой фактор (АПО-III) и отложение фибрина на эндотелиоцитах способствуют экспрессии тканевого фактора и образованию комплекса тромбопластин + фактор VIIa. Данный комплекс активирует фактор IX в присутствии ионов кальция и фосфолипида и в последующем систему гемостаза.

Таким образом, у женщин с неразвивающейся беременностью основными изменениями были снижение активности антитромбина III, повышение уровня РКМФ, удлинение АВР и АЧТВ, что указывает на повышение процесса тромбообразования.

Комплексная терапия с включением в арсенал терапии мизопростола или динопростона способствуют снижению общего коагуляционного потенциала крови и нормализации активности естественных антикоагулянтов у женщин с неразвивающейся беременностью. Это можно рассматривать как восстановление динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Кроме того, активированный протеин С не только является антикоагулянтом, но и повышает фибринолитическую активность крови.

М. Ферстате и Ж. Фермилен (1986) указывали, что активированный протеин С повышает уровень циркулирующего активатора плазминогена, обеспечивая лизис сгустка и не вызывая фибринолиза. В данном случае возрастание концентрации продуктов деградации фибриногена в сыворотке крови на фоне значительного снижения процента положительного эталонного теста и нормализации остальных показателей гемостазиограммы также свидетельствует об активации фибринолиза.

Таким образом, можно сделать вывод, что комплексная терапия с применением простагландинов, в отличие от традиционного лечения восстанавливает баланс между свертывающей и противосвертывающей компонентами системы гемостаза и препятствует тем самым прогрессированию нарушений реологии крови, устраняя субстрат для развития ДВС-синдрома.

При рассмотрении иммунных показателей у женщин после аборта было отмечено углубление имеющегося дефицита относительного числа Т-лимфоцитов – $40,5 \pm 1,9\%$ по сравнению с исходными данными ($P < 0,001$). Затем, у женщин через 5-7 дней после аборта появилась тенденция к незначительному восстановлению уровня CD_{3+} -лимфоцитов – $43,6 \pm 1,8\%$.

Таким образом, исследование состояния иммунной системы женщин, которым было проведено прерывание беременности, путем амниоцентеза показало, что дефицит уровня Т-лимфоцитов сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Содержание В-лимфоцитов был достоверно ниже контроля во все наблюдаемые сроки. Особенностью в динамике содержания Т-супрессоров / цитотоксических лимфоцитов было то, что к концу наблюдения количество CD₈₊-лимфоцитов достоверно снизилось по сравнению с исходными данными. После прерывания беременности отмечалось снижение среднего уровня NK-клеток по сравнению с исходными данными, однако, через 5-7 дней после аборта, в содержании CD₁₆₊- клеток вновь наблюдалась тенденция к повышению. Есть данные о том, что под действием прогестерона снижается активность простагландинов и повышается активность NK-клеток.

Влияние прерывания неразвивающейся беременности на уровни IgG и IgA сказалось в снижении их содержания. Содержание IgM достоверно повышенный до аборта, в последующие дни оставалось на том же уровне.

Следовательно, несмотря на тенденцию к восстановлению основных показателей иммунитета в ранние сроки после прерывания беременности путем амниоцентеза, наши исследования обнаруживают отрицательное его влияние. В последующие периоды наблюдения, которые можно назвать периодами «перестройки» и «адаптации», в организме большей части женщин происходили изменения, указывающие на отсутствие постоянства в содержании восстановленных показателей иммунитета и их зависимость от баланса антигенной нагрузки, что, вероятно, могло явиться причиной неразвившейся беременности. Как известно, в основе механизма действия метода амниоцентеза лежит увеличение локального синтеза эндогенных простагландинов. Большое количество побочных эффектов, недостаточный синтез эндогенных простагландинов заставляет искать другие методы прерывания беременности при неразвивающейся беременности.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что при

щадящем методе прерывания беременности как относительное, так и абсолютное число Т-хелперов / индукторов было выше значений женщин, которым провели прерывание неразвившейся беременности путем амниоцентеза – $28,5 \pm 1,2\%$ против $23,5 \pm 1,2\%$ и 529 ± 43 в 1 мкл и 482 ± 51 в 1 мкл соответственно ($P < 0,01$).

Содержание CD₈₊-лимфоцитов у женщин после применения простагландинов находилось в пределах от 20% до 28%, что несколько выше значений, чем у женщин с альтернативным прерыванием беременности. Абсолютное значение было на уровне контрольной группы. Таким образом, проведенные исследования по изучению Т-системы иммунитета показали, что при данном методе прерывания несостоявшейся беременности количественное содержание CD₃₊-, CD₄₊-, CD₈₊- клеток несколько выше показателей женщин, которым проводили прерывание путем амниоцентеза. По всей видимости, введенный простагландин способствовал подавлению функции Th₁ лимфоцитов и активизировал функциональную активность Th₂-лимфоцитов с синтезом ими иммуносупрессивных цитокинов.

Анализ результатов по изучению количественного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу показал, что число клеток с фенотипом CD₉₅₊ снизилось в группе женщин, где были применены простагландины, составило в среднем $34,1 \pm 1,4\%$, что достоверно ниже показателя в альтернативной группе – $38,1 \pm 1,6\%$ ($P < 0,05$).

Уровень В-лимфоцитов, как относительный, так и абсолютный, сниженный по сравнению с показателем женщин, которым провели аборт методом амниоцентеза, был ниже, чем у женщин, которым ввели простагландины. Нормализация В-лимфоцитов имеет большое значение, поскольку указывает на стабилизацию межклеточной кооперации лимфоцитов.

Метод прерывания неразвивающейся беременности простагландинами способствовал повышению концентрации исходно сниженных иммуноглобулинов G и A - 860 ± 64 мг/% и 100 ± 19 мг/% соответственно

($P < 0,05$). Так как IgG относится к основному классу иммуноглобулинов, ответственных за антибактериальный иммунитет, повышение его содержания может свидетельствовать об активизации иммунологической реактивности организма. Хотя, на уровень IgM этот метод не повлиял – 180 ± 16 мг/%.

Таким образом, применение медикаментозного метода с применением простагландинов у женщин для прерывания неразвивающейся беременности способствовало положительной динамике изученных параметров иммунной системы.

Учитывая выше изложенное, мы рекомендовали применение ПГ E_1 и E_2 при НБ для медикаментозного аборта в качестве альтернативного метода лечения. Изучено эффективность комплексного лечения на клиническое течение, на лабораторные показатели, а также его исход. Применение этого метода является обоснованным способом коррекции нарушения системы гемостаза и иммунологических процессов. Оценка эффективности исследуемых препаратов, определение научно - обоснованных показаний, оптимизация схем их применения позволили разработать принципы прерывания НБ у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Новиков Е.И. Современные представления о механизмах возникновения родовой деятельности // Сов. Медицина. – 1985. - №11. - С. 61-64.
2. Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. – Киев: Здоровья, 1988. - 168 с.
3. Абрамченко В.В. Современные методы подготовки беременных к родам. - СПб., 1992. - С. 38-83.
4. Абрамченко В.В., Георгтозжян Р.С. Подготовка беременных группы риска к родам вагинально-вводимыми ПГ совместно с инфузиями β -адреномиметиков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 1993. - № 4. - С. 32-34.
5. Абрамченко В.В. Активное введение родов. – СПб., 1997. – 663 с.
6. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – Новгород, 1995. – 281 с.
7. Айламазан Э.К., Евсюнова И.И., Королева Л.И. К вопросу о патогенезе перинатальной патологии генитальном хламидиозе у беременных женщин // Журн. Акуш. и женских болезней. -2000. - С. 17-21.
8. Актаева Л.М., Фалиева М.К. Значение инфекции для состояния репродуктивного здоровья матери и ребенка. - М., 2000. - С. 16-18.
9. Акушерские кровотечения / Кулаков В.Н., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов Н.Н. – М., - 1997. – 267 с.
10. Аляутдинова О.С., Смирнова Л.М., Брагинская С.Г. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбо-геморрагических осложнений // Акуш. и гин. – 1999. - № 2. – С. 18-22.
11. Андолсек Л. Регуляция генеративной функции человека. – Копенгаген, -1978. – С. 433-464.

12. Арестова И.М., Занько С.Н., Семенов В.М. Метод лечения герпетической инфекции у беременных // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., 2000. – С. 33-35.
13. Арипов У.А. Клеточные основы иммунного ответа и иммунодепрессия. – Т., 1976. – 198 с.
14. Асадов Д.А., Даминов М.А., Степанянц Г.И. Медицинские и социальные аспекты снижения материнской смертности в регионе с высокой рождаемостью // Мед. журн. Узбекистана. – 1992. - № 11. – С. 6.
15. Асатова М.Ю., Расулова М.И., Исхакова А.Т. HLA-маркеры иммунобиологического ответа при невынашивании беременности узбекской популяции // IV съезд акушер-гинекологов Узбекистана. -1995. - С. 119.
16. Бабаджанова Г.С., Сангилова У.М. Климатический метод диагностики TORCH-инфекций в оценке состояния плода // Мед. журн. Узбекистана. – 2001. - № 1. - С. 50-51.
17. Байматова У.Х., Ким Ён Дин., Курбанов С.Д. Способ коррекции аномалии родовой деятельности // Охрана здоровья матери и ребенка: Матер. IV Рос. науч. форума. – М., 2002. – С. 36-37.
18. Байматова У.Х., Курбанов С.Д. Эффективность мизопростона (сайтект) при индукции родов у беременных с экстрагенитальной патологией // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2004. - № 1. – С. 70-73.
19. Балуда В.П., Делнов Н.Н. Физиология системы гемостаза. - М., - 1995. - С. 226-233.
20. Бальцев М.А., Волощук И.Н., Демидова Е.М. Иммунологические аспекты материнского-плодовых взаимоотношений // Рос. АМН. – 1998. - № 35. – С. 32-36.
21. Баранов Н.Н. Акушерские кровотечения: гемотрансфузия, принципы, профилактика и лечение: Дис. д-ра мед. наук. – М., - 1999. – 224 с.
22. Баркоган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1998. – 450 с.

23. Баркаган З.С., Сердюк Г.В. Невынашивание беременности и мертворождаемость при нарушении в системе гемостаза // Гематология и трансфузиология. – 1991. - № 4. – С. 3-4.
24. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Изд- во Ньюдиамед, - 2001. - 285 с.
25. Беляев В.А., Мирзликин А.Д. Определение ультразвуковых критериев фетоплацентарной недостаточности // Ультразвуковая диагностика. -1997. - № 4. – С. 7.
26. Бетаева Н.М., Дзайнуков Т.С., Дзагоева И.Х. Комплексная терапия хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., - 2000. – С. 49.
27. Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Акуш. и гин. – 1999. - № 2. – С. 37-41.
28. Блошанский Ю.М., Мучнев Г.С. Беременность и роды при антенатальной смерти плода // Акуш. и гин. – 1968. - № 3. – С. 24-28.
29. Брагинская С.Т. Принципы ведения беременности, родов, послеродового периода у беременных с врожденными и наследственными дефектами гемостаза: Автореф. дис. канд. мед наук. – М., - 1990. – 21 с.
30. Быковская Л.Н., Кузьменко З.Н., Панова И.А. // Индукция сократительной деятельности матки: Сб. науч. тр. – Саратов, 2000. – С. 29-31.
31. Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акуш. и гин. - 1999. - № 6. – С. 3-6.
32. Васильев С.А., Воробьев Л.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1999. - № 3. – С. 40-44.
33. Васильева Т.П., Посисева Л.В. Социально-гигиенические проблемы профилактики невынашивания беременности // Вестн. ассоциации акушер-гинекологов. -1988. -№ 4. - С. 55-59.

34. Веденский А.Н. Постромботическая болезнь. – Л.: Медицина. Ленингр. отделение. - 1986. - с. 238.
35. Винницкий О.И. Профилактика коагулопатических кровотечений у женщин с неразвивающейся беременностью // Акушерские кровотечения: Пленум правл. Всесоюз. науч. о-ва. – Ташкент, 1986. – С. 63-64.
36. Винницкий О.И. Особенности иммунного статуса женщин с неразвивающейся беременностью // Акуш. и гин. – 1987. - № 8. - С. 24-26.
37. Винницкий О.И. Неразвивающаяся беременность: диагностика, профилактика осложнений // Акуш. и гин. – 1988. - № 10. – С. 69-73.
38. Вихарева Е.Г. Уровень перекисных процессов и состояния антиоксидантной защиты при ЦМВ и сочетанной с ней хламидийной инфекции // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 63-64.
39. Вихляева Е.М., Асылбекова Г.У., Андреева К.Н. Российский опыт профилактического применения малых доз гепарина у беременных групп риска развития перинатальной патологии // Вестн. Рос. ассоциации Акуш.-гин. -1997. - № 2. – С. 85-88.
40. Влияние бессимптомного генитального герпеса на течение и исход беременности / Власова М.А., Островская О.В., Львов Н.Д., Никитина А.А. // Вопр. Вирусологии. – 1991. - № 6. - С. 501-503.
41. Влияние противохламидийных препаратов на эффективность лечения привычного невынашивания беременности / Мезинова Н.И., Чучупалов П.Д., Евдокимова Н.С., Фохридина Л.И. // Акуш и гин. – 1991. - № 7. – С. 30-32.
42. Воропаева С.Д. Диагностика и лечение хламидийной инфекции половых путей у женщин // Акуш. и гин. – 1997. - № 5. - С. 60-63.
43. Габриэлян И.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб дело. – 1984. - № 3. – С. 138-140.

44. Газазян М.Г., Гуман Л.П., Зуев В.В. Тактика ведения женщин, перенесших неразвивающуюся беременность // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 75-77.
45. Гайструк А.Н., Мороз О.В., Гайструк Н.А. Роль инфекционно-воспалительных факторов в преждевременном прерывании беременности // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 84-85.
46. Ганина Е.А. Особенности течения внутриутробной смешанной цитомегаловирусной инфекции // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 87-89.
47. Ганина Е.А. Эхоморфологические параллели при неразвивающейся беременности // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., 2000, - С.85-87.
48. Головалло В.Н. Иммунология репродукции. – 1987. - 304 с.
49. Горгиджаниян Г.С., Абрамченко В.В. Прерывание беременности в первом и во втором триместрах естественными и синтетическими ламинариями // Сов. Медицина, 1989. - № 1. - С. 44-47.
50. Гуртовой Б. П. Справочник по акушерству и гинекологии. - 3-е изд. – Л., 1980. – С. 205-210.
51. Демидова Е.М. Патогенез привычного выкидыша: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 1993. – 52 с.
52. Джаббарова Ю.К., Мусаев М.Р., Матназарова Р.С. Изменение иммунного статуса беременных женщин Южного Приаралья // Узбекистон врачлар уюшмаси. – 1998. - № 4. – Б. 38-40.
53. Дощанова А.М., Мезинова Н.Н., Сагандыкова Н.М. Особенности течения беременности и ее исход у инфицированных женщин // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 111-113.
54. Драндов Г.Л., Фадеев А.С., Корнилова Н.К. Роль внутриутробной инфекции в развитии плацентарной недостаточности // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 113-115.

55. Егорова Г.Ю., Ступакевич М.Б. Невынашивание беременности – роль инфекции, передающихся половым путем // Охрана матери и ребенка. - М., 2000. – С. 115-117.
56. Ецко Л.А. Современные медицинские технологии в ранней диагностике и лечении внутриутробной инфекции в плацентарной недостаточности // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., 2000 – С. 119-121.
57. Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Орджаникидзе И.В. Перинатальные аспекты герпетической инфекции // Акуш. и гин. – 1999. - № 1. – С. 4-7.
58. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. - М.: Медицина, 1979. - 160 с.
59. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. - Петрозаводск, - 1997. – 396 с.
60. Значение инфекционного фактора в патологии репродуктивного здоровья женщин с перинатальными потерями, обусловленными внутриутробным инфицированием/Малышкина А.Н., Посисеева Л.В., Калашников В.П., Серебрянникова Л.Л. // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., 2000. – С. 133-134.
61. Искусственный аборт: Докл. науч. группы ВОЗ: Пер. с англ. - М.,- 1980.
62. Казинец Г.И. Макаров В.Х. Исследование системы крови в клинической практике. – М., 1997. – 480 с.
63. Калинкина О.Б., Кунаев Н.А. Эффективность комплексного обследования больных с заболеваниями передающихся половым путем для дифференцировочного подхода к тактике ведения // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., - 2000. - С.131-132.
64. Каплан А.Л. Неразвивающаяся беременность // Фельдшер и акушерка. – 1982. - № 12. - С. 28-32.

65. Каримова Ф.Д., Каримова Д.Ф., Шахизирова Ш.Д. новые технологии в регуляции аномалий родовой деятельности: Метод. Рекомендации. - Ташкент, 2000. – 14 с.

66. Каримова Ф.Д., Корхов В.В. Влияние нового простагландина E₁ (сайтотек) на сократительную активность матки и его абортный эффект в эксперименте // Журн. теорет. и клинич. Медицины. – 2003. - № 1. - С. 13-15

67. Каттаходжаева М.Х., Назирова М.У., Ходжаева Ш.Ш. Эффективность применения мизопростала в целях прерывания беременности в ранних сроках. // Журнал Неврология Ташкент №2 2002 г. -С. 40-42.

68. Каттаходжаева М.Х., Назирова М.У., Ходжаева Ш.Ш. Эффективность применения простагландинов E₁-мизопростала в прерывании неразвивающейся беременности. // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент №1 2003 г. -С. 51-55

69. Ковальчук Я.Н. Оптимизация мероприятий по профилактике материнской смертности тромбоэмболических осложнений: Автореф. дис... канд. мед. наук. - М., - 1996. - 21 с.

70. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врача. - М., 1995. - С. 85-141.

71. Колесников С.И., Морозова Л.М. Генетико-физиологические взаимоотношения матери и плода. - Новосибирск: Наука, 1985. - 182 с.

72. Колесникова-Гартинских Л.Н. Значение токсоплазмозной инфекции в патологии беременности // Акуш. и гин. – 1998. - № 1. - С.45-48.

73. Колмен Р.У. Нарушений реакций образования тромбина. – М., 1988. - С.153-163.

74. Кондратьев Т.С. Классификация лекарственных форм. – Гл. 6. – М.: Медицина, 1991. – С. 110-112.

75. Контроль и регуляция иммунного ответа/Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А. - Л.: Медицина, 1981. - 311 с.

76. Коррекция изменений в системе тромбоэмболических осложнений/Озолина Л.А., Мищенко А.Л., Пархоменко Т.В., Соколова К.В. // Вестн. Рос. ассоциации акушер-гинекологов. – 1998. - № 4. - С.93-97.

77. Краснопольский В.И. Отчет о результатах клинического испытания препарата мизопропрост для подготовки к родам при доношенном сроке беременности. – М., - 2001.

78. Кудряшов Б.А. Мембранная основа триггерного механизма возбуждения противосвертывающей системы в организме // Вестн. моск. Ун-та. Сер. Биология. – 1986. - № 2. - С. 3-15.

79. Кузнецова О.П. Вопросы диагностики, клиники, лечения и акушерской тактики при неразвивающейся беременности // Здравоохран. Таджикистана. – 1984. - № 4. - С.67-71.

80. Кузнецова Т.Г. Состояние системы гемостаза и иммуногенеза при неосложненной беременности: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Ташкент, - 1997. – 18 с.

81. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз, неспецифическая резистентность организма. – М.: Медицина, 1999. - 320 с.

82. Кулаков В.Н., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша // Акуш. и гин. – 1996. - № 4. - С. 3-5.

83. Ледина А.В., Грищенко С.В., Моргунов К.В. Особенности иммунитета у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Акуш. и гин. – 1996. - № 4. - С. 24-27.

84. Макацария А.Д. Показания, противопоказания, контроль гепаринотерапии в акушерской практике // Акуш. и гин. – 1985. - № 1. - С. 68-71.

85. Макацария А.Д., Мищенко А.Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдроме ДВС // Акуш. и гин. -1997. - № 1. - С. 38-41.

86. Манухин И.Б., Кокая И.Ю., Захарова Т.П. Иммуноотерапия беременных женщин с цитомегаловирусной инфекцией // Вестн. Рос. ассоциации акушер-гинекологов. – 1998. - № 4. - С. 67-70.
87. Матани Ш., Кази З., Пайер А. Применение простагландина для расширения канала шейки матки при производстве аборта // Акуш. и гин. – 1985. - С. 39-40.
88. Маточный фактор при привычном невынашивании беременности и опыт его лечения/Газазан М.Г., Лупева Н.С., Пономарева Н.А., Тарповский В.Р. // Вестн. Росс. ассоциации акуш.-гин. – 1998. - № 1. - С. 95-98.
89. Мельникова В.Ф. Патологическая анатомия поражений последа, вызванных вирусами (респираторным и простого герпеса) и микоплазмами: Дисс... д-ра мед. наук. – 1992. – 189 с.
90. Мещерякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при НБ и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции // Акуш. и гин. – 2001. - № 3. - С. 22-24.
91. Михайлов В.Г. Клинико-лабораторные методы в гематологии. – Ташкент, 1996. – 191 с.
92. Мищенко А.Л. Противотромботическая терапия при различных клинических формах ДВС-синдрома в акушерстве // Акуш. и гин. -1999. - № 2. - С.41-44.
93. Мордухович А.С., Юлдашева Д.С., Сомойлова О.Н. Комплексное лечение беременных с факторами риска внутриутробной задержки развития плода // IV съезд акушер-гинекологов Узбекистана. – 1995. - С. 130-131.
94. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока/Побединский Н.М., Волощук И.Н., ЛяшкоЕ.С., Ковчанко П.А. // Акуш. и гин. – 1999. - № 2. - С. 7-9.
95. Мусаходжаева Д.А., Арипова Т.У. Регуляторные Т-лимфоциты при неосложненной беременности // Журн. теорет. и клинич. медицины. – 1999. - № 2. – Сю 40-43.

96. Назирова М.У. Эффективность применения простагландинов в прерывании неразвивающейся беременности. Дис. Кан.мед.наук. -Ташкент, 2005 г. 145 с.

97. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х. Применение простагландина E1-мизопростола при прерывании неразвивающейся беременности. //Сборник научных статей молодых ученых. Ташкент 2003 г. -С. 129-132.

98. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х., Ходжаева Ш.Ш. Ривожланмай колган хомиладорликни тухтатиш усулларини киёсий бахолаш. // Журнал Патология. Ташкент №1 2004 г. -С. 65-68.

99. Назирова М.У., Исамова Л.Б., Влияние различных методов прерывание беременности на состояние репродуктивного здоровья женщины.// Журнал Вестник врача общей практики. Ташкент №3 2003 г. -С. 241-244.

100. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х. Состояние иммунной системы при неразвивающейся беременности с применением простагландинов. // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент №1 2005 г. -С. 63-67.

101. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х., Ходжиметов А.А. Состояние системы гемостаза при неразвивающейся беременности с применением простагландинов. // Журнал Патология. Ташкент №1 2005 г. -С. 52-56.

102. Назирова М.У. Состояние иммунной системы при медикаментозном прерывании неразвивающейся беременности с применением простагландинов. // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент №4 2005 г. – С. 110-111.

103. Насыров Ш.Б. Роль внутриутробной инфекции в течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., - 2000. - С. 136-138.

104. Неъматова З.Г., Курбанов С.Д. Иммуно-микробиологические особенности женщин с неразвивающейся беременностью // Науч. журн. – Ташкент, 2001. – С. 63-66.

105. Неъматова З.Г., Курбанов С.Д., Хаджиметов А.А. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с неразвивающейся беременностью // Узбекистон хирургияси. – Тошкент, - 2001. - № 1. – С. 56-57.
106. Неъматова З.Г. Некоторые вопросы этиопатогенеза неразвивающейся беременности: Дис.. канд. мед. наук. – 2003. - 127 с.
107. Никонов А.Н. Состояние каллекреин-кининовой системы крови и уровень эндогенных простагландинов при искусственном прерывании беременности поздних сроков: Автреф. дис. канд. мед. наук. - М., -1986. –16 с.
108. Никонов А.Н. Искусственное прерывание беременности в поздние сроки // Акуш. и гин. – 1987. - № 10. - С. 7-9.
109. Никонов А.П., Липман А.Д., Чилова Р.А. Искусственное прерывание беременности в поздние сроки методом расширения шейки матки и одномоментного удаления плодного яйца // Акуш. и гин. – 2001. - № 1. - С.23-26.
110. Омаров С.М., Магамедов Ю.Н. Профилактика кровотечения при неразвивающейся беременности // Акуш. и гин. – 1991. - № 3. - С. 43-46.
111. О неразвивающейся беременности/Побединский Н.М., Орлова В.Г., Зацепина Л.П., Васадзе Д.В. // Акуш. и гин. – 1997. - № 12. - С. 22-25.
112. Орджаникидзе Н.В., Клименко П.Б., Дисильбекова Г.Д. Новое в лечение беременных с синдромом задержки развития плода // Акуш. и гин. – 1996. - № 3. - С. 32-36.
113. Орджаникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной или вирусной инфекции // Акуш. и гин. – 1999. - № 4. – С. 46-51.
114. Островская О.В., Власова М.А., Когут Е.П. Репродуктивное здоровье и его роль в перинатологии. – Хабаровск, 1994. - С. 60-66.
115. Паллады Г.А., Попушой О.Н. Дородовая подготовка шейки матки местным применением ПГ F_{2α} у первобеременных старше 28 лет // Здравоохранение. – Кишинев, 1987. - № 6. – С. 32-34.

116. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве // Акуш. и гин. – 1999. - № 5. - С. 52-54.
117. Патологическая анатомия инфекционных поражений последа / Мельникова В.Ф., Цинзерлинг А.В., Шастина Г.В. и др. – СПб., 1993. - 36 с.
118. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности/Мурашко А.Е., Бадоева Ф.С., Асылбекова Г.У., Павлович С.В. // Акуш. и гин. – 1996. - № 4. - С.43-45.
119. Персианинов Л.С., Мануилова И.А., Чернуха Е.А. Применение простагландина $F_{2\alpha}$ для возбуждения и стимуляции родовой деятельности // Акуш. и гин. – 1972. - № 7. - С.3-10.
120. Персианинов Л.С. Роль простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 в возбуждении и стимуляции сократительной деятельности. - М.: Медицина, 1978. - С. 14-15.
121. Пестрикова Т.Ю., Шапиро Е.П. Массивные акушерские кровотечения: вопросы диагностики, профилактики и интенсивного лечения // Ведение беременности и родов высокого риска. - М., - 1994. - С. 161-176.
122. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Батырбеков А.А. Влияние трансплантации лимфоидных и костномозговых клеток на иммунный ответ при иммунизации мышей, низко или высокорегулирующих на этот антиген линий Бюлл. эксперимен. биолог. и медицины. – 1976. - № 3. С. 335-337.
123. Плацентарная недостаточность/Савельева Г.М., Федорова М.В., Кименко П.А. // М.: Медицина, 1991. - 276 с.
124. Плешакова Т.В., Ствегар А.М., Зацепина И.В. Особенности диагностики неразвивающейся беременности ранних сроков // Акуш. и гин. – 1986. - № 10. – С. 46-49.
125. Побединский Н.М., Ляшко Е.С., Соинг М.Т. Диагностика заболеваний, передаваемых половым путем у беременных с гиперандрогенией // Охрана матери и ребенка. – М., 2000. - С. 226-228.
126. Пренатальная диагностика в улучшение исходов беременности/Савельева Г.М., Сигинова Л.Г., Панина О.Б., Гнетецкая В.А. // Журн. акуш. и женских болезней. – 2000. – Вып. № 1. - С. 29-31.

127. Прогнозирование некоторых осложнений беременности в I триместре/Савельева Г.М., Панина О.Б., Сичинова А.Г., Клименко П.А. // Проблемы беременности. – 2000. - № 1. - С. 17-21.

128. Профилактика невынашивания беременности при урегитальной инфекции у супругов/Башмакова Н.В., Заварзина Л.П., Глязкова Л.К., Головки В.Д. // Акуш. и гин. – 1998. - № 4. - С. 14-17.

129. Радзинский В.Е. Проблемы внедрения современных перинатальных технологий // Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. - С. 244-247.

130. Рахматуллаев Х.Ф. Патогенетические принципы коррекции нарушений в системе «мать-плацента-плод» при хронической внутриутробной гипоксии: Автореф. дис... кан. мед. наук. – Ташкент, 1998. – 17 с.

131. Розенфельд Б.Е. Комплексная диагностика состояния плода во время беременности: Дис... канд. мед. наук. - М., 1996. – 130 с.

132. Роль условно-патогенной микрофлоры в возникновении внутриматочной инфекции у женщин с неразвивающейся беременностью/Шаклеин А.В., Кулешов В.М., Маринкин И.О., Чернякина О.Ф. // Актуальные вопросы современной медицины. – Новосибирск, 1998. – Т. 1. – С. 184-184.

133. Рутберг Р.А. простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови//Лаб. дело. – 1961. - № 5. – С. 6-7.

134. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.Ф., Сигинова Л.Г. Плацентарная недостаточность. - М.: Медицина, 1991. – 276 с.

135. Садаускас В.М., Чигреене В.Ю. Сравнение методов прерывания беременности // Акуш и гин. – 1985. - № 3. - С.37-39.

136. Салина Т.Е. Клиническое значение раннего выявления антикоагулянта волчаночного типа у беременных с привычным невынашиванием и гестозами. Автореф. дис.. канд. мед. наук. -М., -1998. –21с.

137. Салов Н.А., Маринушкин Д.Н. Роль инфекционного фактора в патогенезе различных вариантов невынашивания беременности // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., 2000. - С. 263-264.
138. Самсыгина Г.А., Баранов А.А. Мать-плод-дитя: социальные и медицинские проблемы // Педиатрия. – 1996. - № 5. - С. 4-8.
139. Серов В.В., Паукова В.С. Воспаление. – М., 1995. - 593 с.
140. Серов В.Н., Музыкантов В.С., Калашников В.Т. Врожденная цитомегалия: клиничко-анатомическая характеристика // Акуш и гин. – 1992. - № 3. – С. 33-36.
141. Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов Н.Н. Современные подходы и новые технологии при профилактике и лечении кровопотери в акушерстве // Акуш. и гин. – 1998. - № 4. – С. 44-47.
142. Серов О.Ф., Милованов А.П., Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акуш. и гин. – 2001. - № 1. – С.19-23.
143. Серов В.Н., Музыкантов В.С., Кузьмин В.Н. Современные аспекты перинатальной цитомегаловирусной инфекции // Охрана матери и ребенка. - М., 2000. - С. 271-273.
144. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. – М.: Медицина, 1989. – С. 73-91; 349-372.
145. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. - М.: Медицина, 1986, - 176 с.
146. Сидельникова В.М., Водолазская Т.Н., Ходжаева З.С. Современные представления о плацентарной недостаточности, роль ее в клинике невынашивания беременности и пути коррекции: Клинические лекции // Акуш. и гин. – 1997. - № 3. – С. 18-21.
147. Сидельникова В.М., Дадаляян Л.Г., Ванко Л.В., Сухих Г.Т. // Акуш и гин. – 1996. - № 4. - С.21-24.
148. Скурник А.Р. Цитомегаловир. инфекция у женщин с привычным невынашив: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1993. – 25 с.

149. Смеренина Н.В., Шапиро Е.П. Роль инфекционных поражений последа в развитии хронической плацентарной недостаточности // Охрана здоровья матери и ребенка. – М. – 2000. - С. 283-286.
150. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Этапы развития и совершенствования ультразвуковых методов оценки состояния внутриутробного плода // Акуш. и гин. – 1997. - № 5. - С. 34-40.
151. Судома И.А., Коханевич Е.В. Опыт вагинальных и интрацервикальных свечей с энзапростом для родовой подготовки // Акуш. и гин. – 1992. - № 1. - С. 31-32.
152. Султанов С.Н., Камилова И.К., Ключев О.А. Коагулопатическое кровотечение и их профилактика при неразвивающейся беременности на фоне анемии // Мед. журн. Узбекистана. – 1990. - № 1. - С. 39-42.
153. Сулопаров Л.А. // Казанский мед. журн. – 1976. - № 5. - С. 61-64.
154. Терапевтические методы прерывания беременности: Докл. науч. группы ВОЗ. – Женева, 1999. - 24 с.
155. Тимошенко Л.Ф. и др. Ранняя диагностика неразвивающейся беременности, профилактика ее осложнений: Метод. рекомендации МЗУССР. – 1987. - 9 с.
156. Тактика ведения при неразвивающейся беременности: Метод. рекомендации / Неъматова З.Г., Курбанов Д.Д., Султанов С.К. и др. – Ташкент, 1999. – 10 с.
157. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акуш. и гин. – 1997. - № 5. - С. 40-43.
158. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. - М.: Медицина, 1986. - 252с.
159. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н., Минаев В.Н. Роль уреамикоплазменной и хламидийной инфекции в акушерской практике // Акуш. и гин. – 1997. - № 2. - С. 55-57.
160. Фукс М.А., Грибань А.Н. // Акуш и гин. – 1991. - № 8. – С. 37-40.
161. Ферстате Н., Фермилен Ж. Тромбозы. –М.: Медицина, 1986. –336с.

162. Физиология системы гемостаза / Балуда В.П., Балуда М.В., Деяков Н.И., Тленециков И.К. - М.: Медицина, 1995. - 243 с.
163. Хайрутдинова Н.Х., Султанов С.И. Некоторые показатели гемокорреляции у беременных женщин, страдающих пиелонефритом // Мед. журн. Узбекситана. – 1994. - № 4. – С. 36-39.
164. Хаитов Р.М. Рециркуляция стволовых и лимфоидных клеток в организме: значение для иммуногенеза // Общие вопросы патологии. - Т.З.М. – 1972. – С. 217-254.
165. Хаитов Р.М., Горохов А.А. Изучение действия иммунодепрессоров на конкретные звенья иммуногенеза: миграция стволовых В- и Т-клеток, взаимодействие Т- и В-лимфоцитов: Матер. Междун.о конгресса аллерголов и клинических иммунологов социалистических стран. – Прага, 1974. – С. 116- 117.
166. Хаитов Р.М. Миграция Т- и В-лимфоцитов и иммунный ответ // Мед. реф. жур. - 1975: XXI 6. – С. 26-43.
167. Хаятова З.Б., Шпигина Л.А., Ганина С.А. Гематологические показатели у беременных с внутриматочной инфекцией // Охрана здоровья матери и ребенка. - М., 2000. - С. 327-328.
168. Хван Л.К. Невынашивание беременности в регионе Приоралья: Автореф. дис... кан. медю наук. - Алма-Аты, 1998. – 25 с.
169. Шаклеин А.В. Этиология. Патогенез и профилактика при неразвивающейся беременности: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2003. – 39 с.
170. Шалина Г.И., Тищенко Е.П. // Акуш. и гин. – 1999. - № 5. - С. 3-6.
171. Шешукова Н.А., Быкова О.А. Медикаментозные методы прерывания беременности во II триместре // Акуш. и гин. – 2002. - № 1. - С. 3-5.
172. Эдстрем К. Методы производства искусственных аборт, их влияние на состояние здоровья женщин и организация специальных служб // Бюл. ВОЗ. – 1979. - № 3. - С. 317-334.

173. Эмбри М. Простагландины в репродуктивной функции человека: Пер. с с англ. - М., 1978.
174. Эфименко А.Ф., Богдашкин Н.Г. Роль ПГ в патогенезе некоторых гинекологических заболеваний // Акуш. и гин. – 1982. - № 8. - С. 12-13.
175. Эхография, гормональное и генетическое исследования в изучении этиологии неразвивающихся беременностей с привычным невынашиванием / Воропотвян Н.Н., Кодунов Л.А., Томашевская Н.М., Шопаваленко Л.Г. // Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. - № 55. - С. 50-55.
176. Ярилина А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – С. 60-63.
177. Alberis D.S. Amniotic fluid infections with intact membranes leading to perinatal death // A prospective study Semin Oncol. – 1995. – Vol. 22, № 5. – Suppl. 12. – P. 88-90.
178. Andersson K.E. Side effects of prostaglandin synthetase inhibitors // Acta Obstet. Scand. (Suppl). – 1979. - Vol. 87. – P. 101- 104.
179. Audra P., Le Chevallier A., Forest A. Назв. Статьи // Rev. Franc. Gynec. – 1984. – Vol. 79, № 4. – P. 285-288.
180. Barrows S.A., Khoo S.K. Management of missed abortion and fetal death in metro // Aast. K.Z.J. Obstet. Gynaec. – 1995. – Vol. 35, № 3. - P. 245-250.
181. Baum J., Lieberman G., Frenkel E.P. The effect of immunologically induced lymphopenia on antibody formation // J. Immunol. – 1969. – Vol. 102, № 1. – P. 187.
182. Bick R.A. Comparison between vaginal prostaglandin E₂ suppositories and intrauterine extra-amniotic prostaglandins in the management of fetal death in uterino // Clin. Appl. Thrombos Hemostas. -1997. – Vol. 3, № 4. -P. 270-283.
183. Bick R.L. Cytokines, decidua and early pregnancy dip. Appl. Thromb. Hemostas. – 1998. – Vol. 4, № 1. - P. 25-50.
184. Biosynthesis of prothrombin: Litruccellum localization of the vitamin K-clophenent carboxylase and the sites of carboxylate / Bristo J.F., Ratcliffe J.V., Roth B.A. et al. – Blod, 1996. - P. 88-93.

185. Breddin H.K. Abnormal antepartum fetal heart rate tracing, failure to intervene, and fetal death // *Clin. Appl. Thrombos. Hemostas.* – 1998. – Vol. 4, № 2. – P. 87-95.
186. Bychkov V., Toto P.D. Ectin binding to normal human endometrium // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1996. – Vol. 22. - P. 29-33.
187. Bygdeman M. Effects of the prostaglandins on the uterus // *Obstet. and Gynecol.* – 1979. - Vol. 87. - P. 33-38.
188. Bygdeman M. // *Clin. Obstet. Gynec.* – 1984. – Vol. 11, № 3. - P. 573-584.
189. Carson D.D., Tang J.P., Julian J.A. Heparan sulphate proteoglycan (perlecan) expression by mouse embryos during the acquisition of attachment competence // *Dev. Biol.* – 1993. – Vol. 155. - P. 97-106.
190. Christensen N., Green K. // *Acta obstet. Gynec. Scand.* – 1983. - Suppl. 113. - P. 109-111.
191. Determinants of immunological responsiveness in recurrent spontaneous abortion/Johson P.M., Barnes R.M., Hart C.A. et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 1983. – Vol. 5, Suppl. - P. 90.
192. Dreddin H.K. Abnormal antepatum fetal heart rate tracing, failure to intervene, and fetal death // *Clin. Appl. Thombos. Hemostas.* - 1998. – Vol. 4, № 2. –P. 87-95.
193. Dulitzki M., Panurner R. The use of high concentration oxytocin iv drips in the management of missed abortion // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 87, № 3. – P. 380-383.
194. Fizet D., Bousquet J., Moulinier J. Absence of factor blocking a cellular cytotoxicity reaction serum of women with recurrent abortion // *J. Reprod. Immunol.* – 1983. – Vol. 5, Suppl. - P. 96.
195. Gill T.J. Speculations on the transplantation biology of the maternal-foetal interface // *Ann. Immunol.* – 1984. – Vol. D135. - P. 307-309.
196. Grimes D., Cates W. // *J. Reprod. Meg.* – 1979. – Vol. 22, № 5. - P. 248-254.

197. Grims D.A., Schuls K.F. // J. Reprod. Med. – 1985. – Vol. 30. - P. 505-513.
198. Jaffe R., Dorgan A., Abramowicz J.S. Relationship between placental shape, cord insertion, lobes and gestational outcome // Brit. S.Obstet. Gynecol.-1997. – Vol. 98. - P. 333-338
199. Jauniaux E. Parallel Doppler assessment yolk sac end intervillous circulation in normal pregnancy and missed abortion // Placenta.- 1999. – Vol. 20, № 7. - P. 609-611.
200. Johson P.M. Immunohistological and Serological applications of monoclonal antibodies to human trophoblast membrane antigens in pregnancy and malignancy // J. Reprod. Immunol. - 1983. – Vol. 5, Suppl. - P. 8-9.
201. Johson P.M., Bulmen J.N. Uterine gland epithelium in human pregnancy often lacks detectable maternal MNC-antigens but does express fetal trophoblast antigens // J. Immunol. – 1984. – Vol. 132. - P. 1608-1610.
202. Kami C.E. Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting from fetal death // Semin. Thrombos. Hemostas. -1994. - Vol. 20. - P. 16.
203. Karim S.M., Sharma S.D. The Prostaglandins Clinical Applications in Human Reproduction. -New York, - 1972. – 207 p.
204. Kay D.J., Boettcher B. Comparison of spermagglutinating and spermimmobilising antibodies in men and women // J. Reprod. Immunol. – 1983. – Vol. 5, Suppl. - P. 46-47.
205. Kohl S. Intrauterine herpes simplex virus infection // Israel. J. Med. Scio. – 1994. – Vol. 30. -P. 392-398.
206. Kurjak A., Kupesic S. Parallel Doppler assessment of yolk sac and intervillous circulation in normal pregnancy and missed abortion // Placenta. – 1998. – Vol.19, № 8. - P. 619-623.
207. Limitation of autocorrelation in fetal heart rate monitoring/S. Chapet, C. Berger, A. Fidnon et al. // Eur. J. Obstet, Gynecol. Reprod. Biol. – 1995. - Vol. 62, № 1. - P. 43-48.

208. Lin A.D. Termination of early pregnancy: future development // Clin. J. Obstet. Gynec. – 1993. – Vol. 28. - P. 674.
209. Mindel A. Antihiv screening of pregnant women in the Son South-Eastern Norway // World STD|AIDS Congress. Singapore, 1995. - P. 24.
210. Missed abortion and uterine contractility / Pay R.A., Ellwood D.A., Beice et al. // Ultrasound. Obstet. Gynec. – 1994. – Vol. 4. – P. 391-395.
211. Muazzi G Diagnosis of fetal death in utero with amniotic creatine kinase // Haematologica. – 1997. – Vol. 82, № 1. – P. 1101-105.
212. Niewazowskie S. Aurewich V. Laboratory identification of intravaskular coagulation the serial dilution of fibrinmonomer and fibrin degradation products // J. Lab. Clin. Med. – 1976. – Vol. 77. – P. 665-676.
213. Overall J.C. Relationship between the functional status of the fetus and placental maturity assessed by ultrasound studies // Pediat. Ann. – 1994. – Vol. 23. -P. 131-136.
214. Parke A.J., Wiison D., Maier D. Blutgerinnungsparameter bei Prostaglandineinleitung wegen intrauterinen Fruchttodes // Arthr. Rheuin. – 1991. – Bd. 34. - S.123.
215. Pitch K., Tulandi T. Progressive partial lipodystrophy and third-trimester intrauterine fetal death // Am. J. Obstet. Gynec. - 1987 – Vol. 156, № 5. – P. 1195- 1196.
216. Pitkin R.M. Fetal death: Diagnosis and management // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157, № 3. - P. 583-589.
217. Pope J.M., Canny C.L., Bell D.A. Hemodynamic changes in growth retarded fetuses during maternal oxygen administration os prediction of fetal outcome // Am. J. Med. – 1991.- Vol. 90. - P. 299.
218. Quick A. Onconsfition of prothrombin // Am. J. Physiol. – 1943. – Vol. 140. – P. 212-220.
219. Role of decidual natural killer cells in patients with missed abortion: differeneies between cases with normal and abnormal chromosome/Vamamoto T.,

J.Takahachi, Kase N, Mori H. // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 116, № 3. – P. 449-452.

220. Saiton Sh., Nakanishi A., Ichijon M. Immune complex levels and complement levels in spontaneous abortions and normal pregnancies // J. Reprod. Immunol. - 1983. – Vol. 5, Suppl. - P. 91-92.

221. Screening of the mother during early pregnancy // M. Morgan, K.Dorens, C.N.Shesterman et al. // Aust. K. Z. J. Med. – 1993. – Vol. 23. - P. 151.

222. Shillito J., Walker G.L. Early pregnancy assessment units//Br. J. Hosp. Med. – 1998. – Vol. 19, № 10. - P. 505-509.

223. Snijders R., Nicolaides K. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. - New York, 1996. – 346 p.

224. Some aspects of coagulation blood system in women with missed abortion/J.K. Gnagliaanone, M. Wolin et al. // Am. J. Clin. Path. – 1993. - Vol. 99. -P. 333.

225. The polymorphic epithelial mulin Mussin human, endometrium is regulated with maximal expression in the implantation phase/Hay M.D., Abrahana R., Wepein, Aplin J.D. / J. Clin. Endocrinol. – Metab. - 19940 – Vol. 78. – P. 337-342.

226. Weiner C.P. Pregnancy miaintetance and parturation: the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response // Obstet. Gynecol. - 1990. - Vol. 64, № 1 6. - P. 46-48.