ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК 618.333; 616.15 На правах рукописи

РАДЖАБЗОДА НАЗИРАБОНУИ ФАЙЗАЛИ

КОРРЕКЦИЯ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01–Акушерство и гинекология

Научный руководитель
кандидат медицинских наук, доцент
Узакова У. Дж.

Душанбе – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

Перечень сокращений и условных обозначений ……. 4

Введение …….. 6

Общая характеристика исследования…… 9

Глава 1. Клинико-лабораторные параллели и лечебно-профилактические мероприятия при неразвивающейся беременности, ассоциированные с нарушением свёртывающей системы крови (обзор литературы) ……...…….…. 15

1.1. Медико - биологические факторы риска нарушений свёртывающей системы крови, связанные с неразвивающейся беременность……..... 15

1.2. Роль нарушений системы гемостаза (тромбофилии) в неразвивающейся беременность……..... 20

1.3. Клинико-морфологические и коагулопатические параллели при неразвивающейся беременности…….. 24

1.4. Ранняя диагностика и прогнозирование неразвивающейся беременность…….……. 26

1.5 Лечебно-профилактические и реабилитационные направления при прекращении развития плода, обусловленном нарушением свертывающей системы крови ……...…….. 29

Глава 2. Материалы и методы исследования…….….. 37

2.1. Материалы исследования…….…… 37

2.2. Методы исследования…….. 41

Глава 3. Полученные в ходе исследования результаты. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических изменений при прекращении развития плода…… 51

3.1. Медико-биологическая характеристика беременных с потерей плода на фоне нарушений свертывающей системы крови …..…. 51

3.2. Оценка маркеров периферической крови для ранней диагностики неразвивающейся беременности, обусловленной нарушением свёртывающей системы крови…… 65
3.3. Оценка системы гемостаза крови при потере плода в ранние и поздние сроки гестации …….. 72
3.3.1. Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и коагуляционного потенциала крови при репродуктивных потерях плода……... 72
3.3.2. Оценка содержания антифосфолипидные антитела у беременных с неразвивающейся беременность и самопроизвольном выкидыше, соответствующем сроку гестации……... 79
3.4. Морфологическая характеристика эндометрия и хориона/ плаценты у беременных с нарушением гемостаза при неразвивающейся беременность…….. 85
Глава 4. Лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия у беременных, перенесших неразвивающейся беременность с нарушением свёртывающей системы крови …… 100
4.1. Результаты опорожнения матки у обследованных женщин…… 100
4.2. Прегравидарная подготовка в послеабортном периоде при неразвивающейся беременности …….. 104
4.3. Оценка эффективности алгоритма по прегравидарной подготовке и ведению беременных, перенесших потери плода…….…. 114
Глава V. Обсуждение результатов исследования ……..…… 124
Выводы.....……..…… 135
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования……... 136
Список литературы…… 138
Публикации по теме диссертации…… 159

Перечень сокращений и условных обозначений

АД	артериальное давление
АТ III	антитромбин III
АФА	антифосфолипидные антитела
АФС	антифосфолипидный синдром
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БПР	бипариетальный размер
ВА	волчаночные антитела
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВРП	время рекальцификации плазмы
ГОУ	Государственное образовательное учреждение
ДБ	длина бедра
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДЖ	диаметр живота
ДМТ	дефицит массы тела
ЗРП	задержка роста плода
ИМТ	индекс массы тела
КЛ	Кардиолипин
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
кг/м^2	килограмм/метр^2
МДИ	медико-демографическое исследование
МЗиСЗН РТ	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
МНО	международное нормализованное отношение
МС	материнская смертность
НБ	неразвивающаяся беременность
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НЦРЗ	Национальный центр репродуктивного здоровья
ПТВ	протромбиновое время

ПТИ	протромбиновый индекс
РВ	репродуктивный возраст
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
САН	самочувствие, активность, настроение
СВ	самопроизвольный выкидыш «соответсвующую сроку гестации»
ТЭЛА	тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦРЗ	центр репродуктивного здоровья
ЧБНЛ	число больных, которых необходимо лечить
ACOG	American College Obstetrician Gynecology
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
RCOG	Royal College Obstetrician Gynecology

Введение

Актуальность темы исследования. Неразвивающаяся беременность (НБ) неизменно находится в центре внимания акушеров – гинекологов, так как является причиной материнской заболеваемости и смертности, связанных с нарушением свертывания крови и сепсисом [В.Е. Радзинский, 2019; WHO, 2021; L.Zhao [et al.], 2021]. Многочисленными исследователями, включая учёных Республики Таджикистан, доказана многофакторность причин задержки развития эмбриона/плода в результате хромосомных повреждений, инфекции, гормональных, иммунологических, анатомических нарушений [Ш.Т. Муминова, 2007; Л.С. Туллаева., 2011; М.С. Рустамова., C. Dugas, 2020].

В настоящее время достигнут существенный прогресс в диагностике и патофизиологических особенностях НБ при различной экстрагенитальной патологии [А.И. Миров, 2020]. Среди последних актуализируется проблема, связанная с ожирением, частота которого неуклонно растёт в мире, а в Таджикистане у женщин репродуктивного возраста достигает 37% [Медико-демографическое исследование в Таджикистане, 2017; WHO; 2000].

Вне зависимости от генеза НБ, изменения хориона/плаценты чаще демонстрируют общность повреждений, характеризующихся формированием тромбов и кровоизлияний, обусловленных нарушением свёртывающей системы крови [А.И.Миров, 2017; В.П.Вознюк [и соавт.], 2018].

Европейское общество по репродуктивному здоровью и эмбриологии (2022), предлагает лишь 16,3% рекомендаций по потерям беременности, основанных на доказательствах высокого качества, из них лишь одну по коррекции свёртывающей системы при антифосфолипидном синдроме [ESHRE, 2022]. В данном руководстве указано, что около половины причин и возможности коррекции свёртывающей системы крови при НБ остаются неясными, диагностические маркеры являются чрезвычайно дорогими и требуют высокотехнологичных лабораторий [ESHRE, 2022].

Учитывая вышеизложенное, ряд ученых предлагает изменить подходы к лечебно-профилактической помощи и акушерской тактике с учетом общих симптомов и звеньев патогенетический цепочки, исходом которой являются нарушения системы гемостаза и прекращение развития плода [Г.Т. Сухих [и соавт.], 2018].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Анализ современных исследований демонстрирует отсутствие единого подхода к коррекции свёртывающей системы крови при НБ. Многоцентровые РКИ показывают, что использование низкомолекулярного гепарина и аспирина при нарушениях гемостаза у женщин с прекращением развития плода, приводит к благоприятному результату лишь у 70% пациенток [Г.Т.Сухих [и соавт.], 2018; E.Pasquier [et al.], 2019].

Исследования, проведенные в Таджикистане по НБ, посвящены преимущественно роли инфекции и методам опорожнения матки при данной патологии [Ш.Т.Муминова, 2007; М.С.Рустамова, 2014; Л.С.Тулаева, 2011].

Целенаправленные исследования по изучению и коррекции нарушений свёртывающей системы крови при НБ, не связанных с АФС, маркерам прогнозирования, алгоритму ведения и прегравидарной подготовки, не проводились. Поиск подходов с системным анализом гемостаза и коррекции нарушений, определяющих прекращение развития беременности, диктуют необходимость проведения исследования в данном направлении и являются актуальными.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Настоящее исследование выполнено в рамках «Национальной стратегии развития Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы», утверждённой Постановлением Правительства Республики Таджикистан №368 от 02.08.2010 г., темы НИР кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» «Состояние репродуктивного здоровья женщин в

Республике Таджикистан в условиях изменения климата» № государственной регистрации – 0118 TJ00942.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Изучить системные нарушения свёртывающей системы крови при морфо-функциональных нарушениях трофобласта и разработать алгоритм их коррекции у женщин с неразвивающейся беременностью в послеабортном периоде.

Задачи исследования:

1. Определить медико-биологические факторы риска неразвивающейся беременности при нарушениях свёртывающей системы крови не связанных с антифосфолипидным синдромом.
2. Изучить роль факторов свертывания и антифосфолипидных антител в нарушении системы гемостаза при прекращении развития плода в ранние и поздние сроки беременности.
3. Изучить патоморфологические изменения в хорионе и плаценте при неразвивающейся беременности, обусловленных нарушением системы гемостаза.
4. Определить доступные и малозатратные маркеры диагностики нарушения гемостаза при неразвивающейся беременности.
5. Оптимизировать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия в послеабортном периоде при НБ у беременных с нарушением свертывания крови

Объект исследования. Объектом исследования явился ретро - и проспективный анализ течения гестационного процесса и состояния свёртывающей системы крови у 263 женщин, перенесших самопроизвольный выкидыш. 218 женщин, которые имели в анамнезе или в момент обследования одну и более НБ, составили основную группу и 45 женщин, перенесших спонтанный аборт, соответствующий сроку гестации, составили группу сравнения.

Предмет исследования. Предмет исследования включал: клинико-лабораторную характеристику женщин, имеющих в анамнезе НБ; факторы риска и прогнозирование нарушений системы гемостаза и патологии

хориона/плаценты; профилактику и лечение, особенности течения и перинатального исхода после проведения прегравидарной подготовки с использованием гидроксихлорохина; оценку зависимости маркеров НБ и АФА; эффективность использования антикоагулянтов и антиагрегантов.

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан проведено комплексное клинико-лабораторное и морфо-функциональное обследование и обоснована коррекция нарушений системы гемостаза при НБ. Показано, что удельный вес НБ, ассоциированный с нарушением свёртывающей системы крови, выше при сроке гестации 0-12^{+6} недель, чем в 13-21^{+6} недель, факторами риска являются поздний репродуктивный возраст, высокая кратность беременностей в анамнезе, дефицит и избыточная масса тела.

Установлено, что первичным фактором нарушения системы гемостаза, который приводит к прекращению развития плода является сосудисто-тромбоцитарное звено, а пограничное значение антифосфолипидных антител к β2 гликопротеину 1 и кардиолипину, является характерным лабораторным фактором риска, их содержание прямопропорционально сроку гестации: при ранней потере плода – кардиолипину, при поздней - β2 гликопротеину 1.

Показано, что наличие антифосфолипидных антител на уровне верхней границы физиологических значений способствует изменениям в хорионе и плаценте, характерным для тромбофилии, что проявляется кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, паретическом расширении сосудов, появлении фибриноидов, уменьшении количества сосудов в ворсинчатом дереве до одного из трёх.

Установлено, что увеличение отношения тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам, являются доступными и экономически малозатратными маркерами для прогнозирования НБ.

Научно обосновано включение гидроксихлорохина в прегравидарную подготовку женщин, перенесших НБ, который способствовал снижению

очаговых кровоизлияний в межворсинчатом пространстве и аномальной васкуляризации ворсинок хориона.

Научно обосновано, что дополнительное назначение низкомолекулярного гепарина в первом триместре и аспирина с 12 недель беременности, улучшает репродуктивный исход у женщин с НБ и повышает донашивание беременности до 93,6%.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Проведенные исследования позволят провести отбор пациенток, перенесших НБ, которые нуждаются в проведении прегравидарной подготовки. Практическому здравоохранению представлены скрининговые методы диагностики нарушения свёртывающей системы крови, безопасные и эффективные методы опорожнения матки, послеабортного ухода, реабилитационные и лечебно-профилактические мероприятия при НБ.

Представленные в диссертации основные теоретические и методологические положения, выводы, рекомендации могут быть включены в учебный процесс медицинских учреждений до- и последипломного образования.

Положения, выносимые на защиту.

1. Факторы риска НБ, которые сопровождаются повышением коагуляционного потенциала крови, включают поздний репродуктивный возраст, высокую кратность потерь плода, в каждом третьем случаев – избыточную массу тела и ожирение, в каждом десятом - дефицит массы тела.

2. Характерным лабораторным фактором риска НБ является пограничное значение антифосфолипидных антител к β2 ГП1 и кардиолипину, содержание которых при НБ в сочетании с нарушением свёртывающей системы крови, находится в прямой зависимости от срока гестации: при ранней потере плода – к кардиолипину, при поздней – к β2 ГП 1.

3. При НБ, в отличии от беременности, соответствующей сроку гестации, патоморфологические изменения в хорионе/плаценте, обусловленные наличием антифосфолипидных антител на уровне верхней границы нормы, способствуют

изменениям в хорионе и плаценте, характерным для тромбофилии, что проявляется кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, паретическом расширении сосудов, появлении фибриноидов, уменьшении количества сосудов в ворсинчатом дереве до одного из трёх.

4. При НБ в сочетании с нарушением свертывающей системы крови имеет место первичное нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которое вызывает увеличение отношения тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам, указанные показатели можно использовать как доступный и экономически малозатратный маркер прогнозирования НБ.

5. Включение гидроксихлорохина в прегравидарную подготовку женщин, перенесших НБ, дополнительное назначение низкомолекулярного гепарина в первом триместре гестации и аспирина с 12 недель беременности, улучшает репродуктивный исход у женщин с НБ и повышает возможность донашивания беременности.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций основана на достаточном числе наблюдений и использовании современных методов статистической обработки материалов, публикациях в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследования). Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по шифру специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология. I. Отрасль науки: медицинские науки. II. Формула специальности – Акушерство и гинекология. III. Область исследований – 3.1.Акушерство. Подпункт 3.1.2. Определение состояния внутриутробного плода. Обмен веществ, дыхание и питание внутриутробного плода. Развитие органов и систем плода. Диагностика отклонений развития плода. Влияние факторов внешней среды и

лекарственных средств на плод. Коррекция нарушений состояния внутриутробного плода.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Диссертантом самостоятельно проведён обзор мировой и отечественной литературы по изменениям свёртывающей системы крови при НБ, выбор темы, определение цели и задач исследования, разработка специальной карты обследования, анализ медицинской документации, клиническое обследование пациенток, интерпретация лабораторных, функциональных и морфологических методов исследования, статистическая обработка и обобщение полученных данных, подготовка публикаций и докладов по результатам работы, написание и оформление диссертации и автореферата.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения результатов диссертационного исследования доложены на ежегодной научно-практической конференции с международным участием (2021, 2022) и молодых ученых (2019, 2020, 2021, 2022) ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», ежегодичной научно-практической конференции ГОУ «Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (2022), заседании ассоциации акушеров-гинекологов Таджикистана (2021), межклиническом заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» с базовым родильным домом №1 г. Душанбе (протокол № 8 от 01.03.2022г), проблемно-экспертной комиссии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (протокол №63 от 01.04.2022 г). Результаты исследования внедрены в практику городского родильного дома № 1 г. Душанбе и родильного отделения центральной городской больницы г. Вахдата, Национального Центра репродуктивного здоровья МЗиСЗН РТ, учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 161 страницах компьютерного текста, написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обзора результатов исследования, выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов исследования. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 27 таблицами. Библиография включает 180 источника, в том числе 85 - на русском и 95 – на английском языках.

Глава 1. Клинико-лабораторные параллели и лечебно-профилактические мероприятия при неразвивающейся беременности, ассоциированные с нарушением свёртывающей системы крови (обзор литературы)

1.1. Медико - биологические факторы риска нарушений свёртывающей системы крови связанные с неразвивающейся беременности

Проблема неразвивающейся беременности (НБ) не теряет свою актуальность, что обусловлено расширением и усовершенствованием клинико-лабораторных и морфологических методов диагностики, а также лечебно-профилактических мероприятий при данной патологии [54, 57, 59].

По международному рубрикатору болезней X пересмотра (МКБ-X) задержка эмбриона (плода) в матке указана как несостоявшийся выкидыш (missed abortion) [1, 2, 30]. В русскоязычной литературе данное понятие соответствует термину «неразвивающаяся беременность» [9, 43, 57].

Продолжительность задержки, при которой правомочен диагноз НБ, до настоящего времени является предметом дебатов [1, 90, 168]. На большей территории СНГ не уточняют продолжительность прекращения роста эмбриона/плода, в то время как в англоязычной литературе считают, что несостоявшийся выкидыш – это сохранение в полости матки погибшего плода в течение длительного времени, обычно более двух менструальных циклов [153]. При этом истинным несостоявшимся абортом считают только тот, при котором погибшее плодное яйцо находится в полости матки не менее двух недель [90, 161].

Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует считать ранней потерей плода нежизнеспособную маточную беременность с пустым или содержащим эмбрион или плод без сердечной деятельности гестационным мешком в течение первых 12 недель 6 дней [114, 161].

Эпидемиологические аспекты НБ демонстрируют распространенность данной патологии в широком диапазоне, которая зависит от региона проживания, медико-социальных факторов, диагностических возможностей, состояния статистики [23, 62, 114].

Частота спонтанной спорадической потери плода при сроке беременности до 22 недель колеблется от 10 до 20% от общего числа клинических, т.е. диагностированных беременностей [114, 161]. Д.Л.Капанадзе с соавт. (2015) считают, что частота спонтанного выкидыша выше и достигает 30% [20]. При этом не учитывается факт, что около 50-60% прерываний в ранние сроки происходят, когда сама женщина не предполагает о своей беременности [161].

При сроке гестации до 12 недель происходит около 90% выкидышей, при этом 89% до 9 недель, из которых около 60% - в 5-6 недель беременности [13, 41].

Исследования коагуляционного потенциала крови при НБ демонстрируют общность патогенетических механизмов потерь плода, начало которых связано с периодом формирования хориона и плаценты.

Причины повторных потерь беременности, как и НБ, разнообразны и включают аутоиммунные, генетические, инфекционные и эндокринные заболевания [114, 161].

Нарушения системы гемостаза указывают на их увеличение в возрастном аспекте [55]. Так, у беременных 20-30 лет они составляют 9-17%, в позднем репродуктивном возрасте увеличивается с 20% в 35 лет до 40% - 80% в 40-45 лет [13, 42, 70].

Аналогичные факторы риска выявлены при потерях плода в результате хромосомной патологии. Ж.И.Глинкина и соавт. (2017), используя молекулярные методы диагностики, показали, что они достигают 61,3%, а самые частые факторы риска включают предыдущий выкидыш и пожилой возраст матери [13].

В других исследованиях также продемонстрировано, что количественные и качественные хромосомные аберрации в генетической программе составляют более половины (60-75%) потерь плода в первом триместре беременности, с 12 до 17 недель – снижаются в 2 раза и более (20-25%), а в 17-22 недели составляют всего 2-7% [42, 46, 64].

Ряд генетических нарушений, которые приводят к венозным тромбоэмболическим нарушениям, ассоциируют с НБ [114]. Генетически детерминированные причины НБ включают мутацию фактора V Лейдена и протромбина, врождённый дефицит протеинов C, S и антитромбина. Многочисленными исследованиями показана связь между мутацией фактора V Лейдена с привычным невынашиванием, включая НБ, с высоким уровнем чувствительности (98,8%) и специфичности (99,3%) [88, 106, 110, 111]. Также былаописана высокая связь между мутацией гена протромбина с привычной потерей плода [37, 65].

В структуре причин ранних потерь также ведущее место занимают инфекционные заболевания и аутоиммунные процессы, которые проявляются нарушением свертывания крови и объединяют женщин с АФС [24, 61, 66, 67, 68, 93].

В настоящее время считается доказанным факт негативного влияния тромбофилий на формирование, рост и развитие плаценты. [21, 23]. Однако, как правило, исследователи акцентуируют внимание на один фактор. Э.К. Айламазян и соавт. (2016) и Giakoumelou S. et al. (2016) обнаружили, что за последние 5 лет опубликовано более 600 источников по НБ, лишь 44 из них изучали связь между НБ и инфекцией [3].

А.А.Синякова и соавт. (2019) считают, что роль инфекции в генезе НБ в первом триместре невелика. Они обнаружили, что инфекционный агент может оказывать непосредственно эмбриотоксическое действие, или повреждает эндометрий, в результате чего нарушается процесс инвазии и развития трофобласта [24].

Среди возбудителей первостепенное значение отводят хламидиям, гонококку, бактериальному вагинозу, цитомегаловирусной инфекции и другим возбудителям, наличие которых повышает риск септической инфекции после инвазивного опорожнения матки [9, 26, 83]. Ряд исследователей акцентируют внимание на роль урогенитальной инфекции и рекомендуют использование сумамеда для терапии [69, 114]. В то же время, появились публикации, где причиной выкидыша является нарушение системы гемостаза обусловленное инфекцией, в частности - увеличение АЧТВ во 2-3 триместре беременности [68].

Факторы, способствующие нарушению децидуализации эндометрия приводят к неполноценной инвазии трофобласта и потери плода [47, 85, 107, 161]. Основное значение при этом имеет гиперандрогения или гиперпролактинемия. [114]. Специфическая и своевременная коррекция эндокринных нарушений способствует благополучному исходу беременности лишь у 50-60% больных женщин [35, 36]. В европейском руководстве, изданном в 2022 г. рекомендации, посвященные коррекции гормонального статуса не являются уже однозначными [114].

В настоящее время серьёзное внимание уделяют взаимосвязи НБ с избыточной массы тела и ожирения [24, 29, 31, 33]. Ожирение у беременных в мире колеблется в широком диапазоне, данная патология объявлена ВОЗ глобальным вызовом для системы здравоохранения [177]. В последние годы ожирение среди населения Таджикистана стала часто встречающимся фактором риска акушерских осложнений. Повышенный ИМТ способствует высокой частоте акушерских осложнений, среди которых превалируют невынашивание, пре/эклампсия, преждевременные роды, ЗРП, они чаще родоразрешаются абдоминальным путём [38, 50, 63]. Показано, что ожирение приводит к нарушению созревания ворсин, их отставанию или диссоциированному развитию, усиленному образованию фибриноида с формированием псевдоинфарктов и фиброза ворсин [35, 103, 128].

Например, И.С. Липатов И.С. и соавт. (2017) показали, что при физиологической беременности ведущую роль играет баланс факторов «физиологического повреждения» и гестационной адаптации [50]. Однако, в механизме спонтанного аборта многие исследователи указывают на роль свёртывающей системы крови. При метаболическом синдроме формируется синдром эмбриоплацентарной дисфункции, который предшествует реализации больших акушерских синдромов, является повреждение кровотока в ворсинах хориона, обусловленное нарушением свертывающей системы крови. Исследователи, которые занимаются ожирением и его влиянием на беременность, не указывают прямо, что увеличенная масса тела повышает частоту ранней потери плода [38, 43, 51]

Негативные последствия НБ ассоциируют с весьма значимыми осложнениями для жизни и здоровья женщины.

Причинами материнской смертности при НБ, являются кровотечение или послеабортный сепсис [118]. В развитых и развивающихся странах МС от абортов в 2003-2009гг достигает 7,5% и 7,9% соответственно, а абсолютные цифры отличаются на 2 порядка: 1100 и 193 000 случаев [118, 153, 161]. Несмотря на снижение МС от аборта в мире с 13% до 2000 г до 7,9% в 2003-2009гг, основные причины фатального исхода связаны с гнойно-воспалительными заболеваниями, кровотечением, реже – с травмой [178].

Коагулопатическое кровотечение при спонтанных потерях плода является наиболее опасным, когда возникает необходимость проведения органоудаляющих операций [72]. Внедрение инновационных технологий повысили шансы на сохранение матки, например, эмболизацию маточных артерий. Так, Рогожина И.Е. в 2011 провела исследование, где 32 –м из 96 беременных с НБ и кровотечением проведена селективная эмболизация маточных артерий [64]. Однако подобные технологии возможны лишь в крупных медицинских центрах.

НБ является причиной выраженных психологических нарушений, включая увеличение риска тревоги и депресссию при последующей беременности, различные посттравматические стрессовее расстройства, суицидальные попытки и суицид [2, 136].

Таким образом, прекращение роста и развития эмбриона/плода во многих случаях прямо или опосредованно связано с нарушением свертывания крови.

1.2. Роль нарушений системы гемостаза (тромбофилии) в неразвивающейся беременность

Исследования, посвященные исследованию коагуляционного потенциала крови при НБ, демонстрируют общность патогенетических механизмов потерь плода [51, 54]. Тромбофилия всё чаще является мишенью медикаментозной профилактики и терапии НБ, многие аспекты которой, посвященные безопасности и эффективности используемых средств, изучены недостаточно [28, 153]. Данное обстоятельство создаёт сложности акушерской тактики для практических врачей [72, 75, 153].

Нарушения системы гемостаза играют важную роль в привычном невынашивании беременности [62, 72, 84, 98]. Многие исследователи всё больше склоняются к патологическому свёртыванию крови или тромбофилии как патогенетическому механизму НБ [1, 53, 65]. Однако механизм развития тромбофилии при НБ характеризуется противоречивыми данными [153].

Выделяют два основных типа тромбофилий: гематогенные, связанные с изменениями свёртывающей системы крови и негематогенные. Последние связаны также с генетическими факторами, которые подразделяют на установленные (мутация фактора V- Leiden, протромбина G2021OA, дефицит природных антикоагулянтов C, S и AT III); неопределенные (дисфибриногенемия, гипергомоцистенемия); редкие (повышение концентрации факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI, XII, дефицит

ингибитора активатора плазминогена Serrine, повышение липопротеина А, дефект гена тромбомодулина и др) и АФС [20, 28, 35, 48].

Многими исследователями доказана связь между потерей плода во II-III-ем триместре беременности с наследственной тромбофилией, которая приводит к тромбозу в капиллярах хориона [16, 17, 20]. Так, В.П Вознюк с соавт. (2018), при анализе 270 женщин с НБ при сроке гестации до 12 недель, обнаружили сочетанные нарушения коагуляции у 65% с гиперкоагуляцией, и у 74,5% диагностировали патологию тромбоцитарного звена [54]. Другие исследователи отрицают роль тромбофилии при самопроизвольной потере плода в первом триместре беременности [16].

Можно согласиться с мнением П.А. Кирющенкова (2016), который предостерегает от верификации тромбофилии на основании определения тромбогенных мутаций генов, ответственных за экспрессию факторов V, II, метилтетрагидрофолатредуктазы или ингибитора активаторов плазминогена, которые определяются по данным П.А. Мамота в популяции у 91,8% [22, 53].

Много спорных вопросов в развитии ДВС как результата НБ, недостаточно изучен механизм и роль трофобласта при данной патологии [56].

Нет консенсуса в том, что является первичным: тромбофилия, как причина НБ, или наоборот [148, 153].

Среди приобретенных форм нарушения свертывающейсистемы крови ведущая роль принадлежит АФС. M.R. Gultierrez-Casdneda, K.C. Font-Lopez K.C. (2017) считают, что самой частой причиной тромбофилии является АФС (39,5%), за которым следует врождённый дефицит протеина S (35,8%) [119]. Подтверждающим фактором АФС как первопричины нарушения гемостаза является то, что факторами риска у 63% является привычный выкидыш, преэклампсия – 23%, антенатальная гибель плода – 17% [119].

Вышеуказанное исследование подтверждено О.Н.Харкевич с соавт. (2019), которые обнаружили изменения в гистологической структуре трофобласта и ворсин хориона уже при ранних сроках гестации [81].

Однако, другие исследователи обнаружили АФС у беременных в 2 раза реже – 17,3%, гиперагрегационный синдром у 25,3%, гиперфибриногенемию у 60%, тромбинемию у 80% [12].

5% населения в общей популяции имеют антифосфолипидные антитела, включающие волчаночный антикоагулянт, кардиолипин и β2 ГП1.

Однако АФС во время беременности диагностируют в 10 раз меньше – всего у 0,5%, при котором удельный вес потери плода составляет 15% [6, 7].

Для диагностики АФС необходимы клинические проявления и наличие АФА [87, 92, 94]. Критерии АФС были обсуждены в 2019 г в European League Against Rheumatism [52].

Характерными проявлениями являются венозный тромбоз и эмболия, инсульты, привычные ранние и поздние потери беременности, преждевременные роды, задержка роста плода, пре/эклампсия [92, 94]. Диагноз АФС правомочен при наличии одного и более клинического признака или выявлении циркулирующих АФА [105, 153].

Клинические критерии включают один и более инцидента тромбоза в артериях, венах (кроме поверхностных) или капиллярах в пределах любой ткани или органа, подтвержденного осмотром, допплеровским или гистологическим исследованием [92, 94]. Кроме того, АФС следует предполагать при акушерских осложнениях, включая один и более СВ при сроке гестации более 10 недель, преждевременные роды до 34-ой недели беременности на фоне пре/эклампсии или тяжёлой плацентарной недостаточностью, 3 и более СВ до 10 недель беременности неясной этиологии при исключении анатомических, гормональных, хромосомных нарушений. Диагноз подтверждается наличием ВА или АКЛ или β_2ГП I, обнаруженные два раза и более с интервалом в 12 недель и больше [153].

Основным антигеном, который распознаётся как мишень для АФА, является β2ГП I, экспрессируемый эндотелиальными клетками и тканью самой плаценты. Его относят к наиболее значимым при осложнённой беременности.

β2ГП I экспрессируется в клеточной мембране вневорсинчатого трофобласта, что делает их мишенью для АФА [141, 146].

Связывая экспрессируемый трофобластом β2ГП I, их специфические антитела вызывали дисфункциональные модификации, такие как снижение секреции хорионического гонадотропина человека, и инвазивность трофобласта ответственных за дефектный процесс плацентации. Было доказано, что АФА прямо действует на трофобласты, вызывая нарушение инвазии трофобласта.

Антикардиолипиновые антитела могут вызвать децидуальную васкулопатию, маточно-плацентарную недостаточность, тромбоз плаценты и инфаркт [27, 32, 87].

Имеется мнение, что в первом триместре беременности АФА оказывают прямое воздействие на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности либо запускают различные тромботические и воспалительные процессы [141, 153].

До настоящего времени не сложилось единое мнение по вопросу являются ли акушерские и сосудистые изменения следствием одного или разных заболеваний [175].

Неблагоприятные перинатальные исходы с формированием ЗРП все больше привлекают внимание к использованию прямых антикоагулянтов [18, 148].

Считают, что важное различие заключается в том, что тромбофилия является общим признаком АФС, однако тромбирование спиральных артерий редко наблюдается при акушерском АФС, а инфаркты обнаруживаются лишь у одной трети беременных с АФС. И наоборот, воспаление которое не обнаруживается при сосудистом АФС, часто наблюдается в плаценте пациентов с акушерскими проявлениями АФС и были зарегистрированы в плаценте беременных мышей с потерей плода связанных с АФА [90, 91, 153].

S.Donohoe [et al.]. (2000) доказали наличие достоверно высокой связи между потерей плода с кардиолипином (отношение шансов 22,6; ДИ 5,7-89, P=0) [142].

Обнаружена связь АФА со временем прерывания беременности. Установлена статистически значимая связь раннего прерывания беременности с содержанием антикардиолипина и ВА с ранним прерыванием беременности, в то время как уровень β2ГП 1 был менее значим. Достоверно значимая связь с β2ГП1 обнаружена во втором и третьем триместре беременности [141].

1.3. Клинико-морфологические и коагулопатические параллели при неразвивающейся беременности.

Доказано, что формирование и развитие плаценты - самый важный процесс для жизнеобеспечения эмбриона и плода, который может нарушить при материнской тромбофилии. А.И. Миров и соавт. (2017 г) показали негативное влияние тромбофилии на трофобласт и ворсины хориона при гистологическом исследовании хориона у 24 пациенток при ранней потере плода [37].

Клетки трофобласта - основная мишень, куда направлены АФА, однако неизвестно, влияние малого количества на нарушение свертывания крови.

P.L. Meroni [et al.] (2018) предполагают, что нетромботические механизмы могут быть более важными, чем инфаркт плаценты в патогенезе акушерских АФС [141].

Остаётся открытым вопрос наличия характерных гистологических изменений, которые характеризуются сокращением площади трофобласта и сосудов ворсин хориона и привычной потерей беременности в I триместре, у пациенток с дефицитом антитромбина III, протеинов C и S [49].

Основными находками в плаценте у пациентов с положительным АФА является тромбоз, острый атероз, уменьшение количества синцитиососудистых оболочек, увеличение количества синцитиальных узлов и облитерирующая артериопатия. Эти данные неспецифичны для АФС и иногда не коррелируют с исходом для плода.

Гистопатологические изменения могут прояснить механизмы действий АФА при потере плода и других акушерских осложнений.

Это может помочь для проведения дифференциального диагноза между АФС и гипертензией, вызванной беременностью [132].

Т.Н. Гриневич [и др.] (2020), анализируя морфологические изменения при потере плода три раза и более, обнаружили нарушение кровообращение в виде острого полнокровия (73,3%), интервиллезных кровоизлияний (60%), синцитиальных почек (86,7%), склероз и тромбоз ворсин по 20%, отек и дистрофии ворсин по 93,3%. Следствием тромбоза сосудов ворсин хориона является некроз, приводящие к инволютивно-дистрофическим и воспалительным изменениям [48].

Гистологическое исследование образцов абортов, полученных от 129 пациенток с повторными самопроизвольными выкидышами, были оценены в отношении наследственной тромбофилии на основании наличия Лейденского фактора 5, протромбина, мутацией гена C6771T метилентетрагидрофолатредуктазы, обнаруженных при генетическом анализе.

Материал для анализа с тромбофилией и без нее оценивали по морфологическим параметрам, таким как гидропическое изменение, васкуляризация, фиброз, фибриноидная дегенерация, макрофаг Хофбауэра, образование узлов синцитиотрофоластов, виллит, кальцификация, контур ворсинок и размер ворсинок, кровоизлияние, тромбофлеоз, пролиферация, ворсинчато-стромальный или ворсинчатый сосудистый кариорекс.

Статистически значимых различий между группами пациентов с тромбофилией и без нее по морфологическим за исключением васкуляризации ворсинок хориона (менее 3 сосудов на ворсину) были обнаружены у 62,95 и 16,9% женщин с тромбофильной мутацией и без неё, соответственно

Это различие было статистически значимым ($P<0,001$) [143,162, 170].

Таким образом, гистопатологическое исследование продуктов зачатия не может надёжно определить причину самопроизвольного выкидыша или отличить повторный выкидыш от спорадического.

Иммуногистохимические исследования не представляют дополнительной клинически полезной диагностической или прогностической информации.

Согласно литературным данным, важную роль для выбора терапии и профилактики НБ имеет определение АФА.

1.4. Ранняя диагностика и прогнозирование неразвивающейся беременность

Баланс между протромботическим состоянием крови, характерным для физиологической беременности, и развитием плаценты имеет значение для вынашивания беременности [62, 71]. Нарушение баланса может вызвать тромбоз маточно-плацентарных сосудов, что является причиной прекращения беременности [90, 91, 136]. Важную роль в профилактике повторных акушерских осложнений и неблагоприятного исхода беременности играет своевременная диагностика. Простота и доступность – основные требования, которые предъявляются к маркёрам для скрининга различной патологии. До настоящего времени, ранняя диагностика и прогнозирование НБ было основано на сборе анамнестических данных и/или использовании достаточно сложных лабораторных и функциональных методов исследований [65, 67]. В частности, Е.А.Девятова [и др.] (2017) обращают внимание на сонографические особенности ранних сроков беременности. [73].

Fang Jie [et al.]. (2018) провели анализ содержания гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, аденозиндезаминазы, фибриногена у 795 женщин с НБ и у 694 - с физиологической беременностью. Было показано, что при НБ имеет место статистически достоверное повышение гамма-глутамилтрансферазы, аденозиндезаминазы и снижение фибриногена, но содержание лактатдегидрогеназы снизилось незначительно. Авторы рекомендуют выделять группу риска и проводить профилактику НБ, используя один из показателей гамма-глутамилтрансферазы или аденозиндезаминазы или снижение фибриногена [82, 102, 143, 116].

Обнаружено, что молекулярные маркёры тромбофилии, например, D димер, оказался повышенным у 46,7%; агрегационная способность

тромбоцитов у 52,6%, перенесших НБ и антенатальную гибель плода [179]. Определение молекулярных маркёров предлагают для прогнозирования НБ [5].

Известно, что центральные пути развития НБ ассоциированы с воспалением и тромбозом [39, 67, 68]. В последнее время в медицинской литературе активно обсуждаются вопросы прогнозирования различных заболеваний и осложнений, связанных с нарушением свёртывания или воспаления с использованием показателей общего анализа крови [58, 77, 113, 121, 139]. Механизм воспалительного ответа не может проходить без участия различных клеток белой крови [140, 163, 169]. В реализации воспаления происходит освобождение факторов агрегации тромбоцитов, которые сопровождаются нейтрофилией и лимфоцитопенией [101,102]. Особая роль среди них отводится тромбоцитам, лимфоцитам и нейтрофилам [58, 77, 163].

Общеизвестна роль тромбоцитов в системе гемостаза, их участие в сосудисто-тромбоцитарном звене свёртывания крови, посредством участия в защите целостности сосуда, контроле кровотечения, возникновении тромба [10, 58, 77, 121, 139]. При благоприятных условиях они участвуют в развитии плаценты, особенно в ремоделировании спиральной артерии [11]. В то же время, патологическая активация тромбоцитов приводит к формированию системных нарушений свёртывающей системы крови при различных осложнениях, включая сепсис, ДВС синдром, травму [10, 77].

Выявление нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена является трудоёмкой задачей, ввиду чего продолжается поиск простых и доступных маркёров данной патологии. В частности, многие исследователи для прогнозирования различных осложнений рекомендуют использовать показатели общего анализа крови [99, 101, 102].

Существует лишь несколько исследований, посвященных использованию среднего объёма тромбоцитов для прогнозирования потери плода до 22 недель беременности [111, 127].

Известно, что дефектная плацентация приводит к системному воспалительному ответу организма матери. Отношение тромбоцитов к лимфоцитам и отношение нейтрофильных лимфоцитов описано в литературе как показатель воспалительного процесса [139, 140,163, 169].

В последнее время в литературе активно обсуждается поиск маркёров воспалительных процессов, тромбофилии и иных патологических заболеваний и их исхода [58, 77, 121].

НБ является результатом целого ряда патологических процессов, для диагностики которых требуется использование сложных диагностических методов исследования [76, 82, 99]. Для своевременной диагностики и объективизации полученных данных проводится поиск простых, информативных, доступных и экономных методов.

В последнее время во многих отраслях медицины особое внимание уделяют определению отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам по данным общего анализа крови [108, 169]. Ряд исследователей рекомендуют использование показателей общего анализа крови для прогнозирования эффективности лечения тяжелых заболеваний лёгких [19].

Так, Е.В. Дрожжин [и др.] (2018) обнаружили увеличение отношения тромбоцитов к лимфоцитам и рекомендуют использовать их соотношение как маркёр воспаления и реваскуляризации при ишемии сосудов ног. Увеличение отношения тромбоцитов к лимфоцитам выше 150, авторы трактуют как неблагоприятный прогностический признак, который отражает неблагоприятный исход артериальной реваскуляризации [77].

A.U. Enginar и C. Kasar (2019) считают, что имеет место даже зависимость вышеуказанных показателей у больных ревматизмом от методов лечения и сезонов года [113].

Исследование, проведенное на основании анализа 2 500 женщин в Китае, продемонстрировало зависимость отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам от возраста [108].

C.Geser at al. (2016) считают, что пороговые значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам - 3,08 и более и тромбоцитов к лимфоцитам – 126,8 предсказывают преэклампсию с чувствительностью 74,6% и 71,8% и специфичностью 70,1% и 72,4% соответственно [121].

При НБ сравнительный анализ показателей периферической крови 40 беременных с НБ и 40 здоровых беременных при сроке гестации от 6 до 14 недель впервые проведен в Турции. I.Biyik et al. (2020) проведена оценка гемоглобина, гематокрита, содержания тромбоцитов, среднего объёма и ширины распределения тромбоцитов и доказано, что ширина распределения тромбоцитов, отношение тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к тромбоцитам оказались выше в группе с замершей беременностью по сравнению с группой здоровых беременных [99]. Однако учёные считают, что данные неоднозначны и исследования следует продолжить [99, 131, 148].

Таким образом, накопленный в мире опыт свидетельствует о возможности использовать отношение нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам для прогнозирования неблагоприятного акушерского исхода. В акушерстве подобные исследования появились в последнее десятилетие [99,101, 102]. Многие исследователи считают, что отношение тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови можно использовать как предиктор тромбоэмболических осложнений и преэклампсии [127, 140].

1.5. Лечебно-профилактические и реабилитационные направления при прекращении развития плода, обусловленном нарушением свертывающей системы крови

Традиционно, обследование и лечение женщин, потерявших беременность в различные сроки гестации, начинается с момента прекращения беременности [60, 130, 133, 134]. Первым этапом является выбор метода опорожнения матки. Выжидательная тактика при НБ используется в научных исследованиях либо

описывается в историческом аспекте, поскольку представляет угрозу здоровью и жизни беременной [135].

Сторонники активной тактики рекомен

дуют широкое использование антипрогестагенов и простагландинов или расширение шейки матки и кюретаж, или вакуум-аспирацию матки [136]. В последнее время медикаментозное опорожнение матки при НБ находится в центре внимания исследователей, которые апробируют 2 схемы: комбинация антигестагена Мифепристона с Мизопростолом и использование только Мизопростола, а ряд положений уже легли в основу безопасного аборта [135]. Отечественными учеными показана эффективность и безопасность медикаментозного опорожнения матки при гибели плода без использования прогестагенов [78].

Многоцентровым рандомизированным плацебо контролируемым исследованием, проведенным в Великобритании, показано, что комбинация мифепристон в сочетании с мизопростолом оказалась более эффективной в сравнении с использованием отдельно мизопростола. NICE в последнем руководстве рекомендует использовать только мизопростол в дозе 800 мкг, сублингвально или вагинально [135]. В Республике Таджикистан Л.С.Туллаевой (2011) доказана эффективность использования мизопростола в дозе 200 мкг с интервалом в 6 часов [78].

В опубликованном в 2017 г метаанализе, основанном на 18 публикациях и 1802 пациенток, проведено сравнение эффективности и безопасности различных доз мизопростола: 600 мкг сублингвально, 800 мкг вагинально, по 200 мкг. Эффективность изучена при опорожнении матки в течение 24 часов. Была установлена высокая эффективность и безопасность вагинального или сублигвального применения 600 мкг мизопростола. Идеальная доза и интервал между введением нуждается в дальнейших исследованиях [137, 178].

Многие исследователи рекомендуют ограничиться отдельным назначением мизопростола для опорожнения матки [78, 112]. Оказалось, что при подобном режиме в 15-40% случаях требуется дополнительная доза

мизопростола, в некоторых случаях требуется хирургическая процедура для завершения выкидыша. Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE) не рекомендует использовать мифепристон, а только мизопростол 800 мкг [86] Однако, J.J. Chu [et al.] (2020) показали, что применение мифепристона с мизопростолом оказалось эффективнее [135]. При семидневном наблюдении и последующем УЗИ необходимость в повторном использовании мизопростола или хирургическом опорожнении матки составила 17% против 24% [135].

J.J. Chu [et al.] (2020) проведен рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый сравнительный анализ мифепристона и мизопростола и отдельно мизопростола. Исследователи использовали 200 мг мифепристона и затем через 48 часов мизопростол 800 мкг орально или вагинально. Эффективность оценивали через 7 суток. Эффективность мифепристона и мизопростола составила 83%, изолировано мизопростола – 75%, остальным потребовалось дополнительное выскабливание матки [135].

Сравнительный анализ медицинского и хирургического опорожнения матки показал, что при первом эффективность составила 81%, при втором – 100%, а затраты оказались в 3 раза меньше при использовании мизопростола [132].

Однако, M Verma [et al.] (2016) на основании сравнительного анализа хирургического и медикаментозного опорожнения матки доказали, что эффективность медикаментозного аборта превышает хирургический на 2%, а удовлетворенность достигает 100% [176].

Среди инвазивных методов преимуществом пользуется вакуум-аспирация, которая предполагает минимальный риск травмы шейки и матки. Расширение шейки матки с последующей инструментальной эвакуацией погибшего плодного яйца считается агрессивным вмешательством, которая представляет риск серьезных осложнений. Последние включают травму шейки матки, перфорацию, кровотечение, плацентарный полип, гематометру и субинволюцию матки, воспалительные процессы [2, 14, 136]. Отдаленными

последствиями могут явиться эндометриоз, нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание последующей беременности [23, 26, 172].

Таким образом, исследователи единодушно рекомендуют широкое использование медикаментозного опорожнения матки как эффективного и безопасного метода для сохранения репродуктивного и сексуального здоровья женщины [114, 153, 178]. В то же время анализ медикаментозного и хирургического вмешательства, а также выжидательной тактики, проведённый C. Dugas (2020 г) демонстрирует равную безопасность и эффективность [109].

Опорожнение матки при НБ представляет высокий риск кровотечения и септической инфекции [10, 149, 151].

Несмотря на огромное число исследований, посвящённых опорожнению матки и доказанным технологиям, особенности при наличии тромбофилий не изучены. В настоящее время считают доказанным связь между тромбофилией и повторяющимися выкидышами. Аналогичные изменения характерны для антенатальной гибели плода в ранние и поздние сроки гестации, которые объясняют гиперкоагуляцией в сосудах и артериальному или венозному тромбозу в месте имплантации или кровеносных сосудах плаценты [80]. Снижение прокоагулянтного состояния крови является традиционным терапевтическим способом лечения АФС [153].

Профилактика последующих потерь беременности и неблагоприятного исхода беременности при тромбофилии ограничены лишь рекомендациями по профилактике тромбозов [114]. После удаления плодного яйца при неразвивающейся беременности независимо от выбранного метода прерывания необходимы реабилитационные мероприятия. По прогнозированию репродуктивного исхода при последующей беременности нет достаточных исследований, а немногочисленные сообщения не дают возможности для доказательных суждений [62, 78, 114]. Считают, что повторная беременность возможна после своевременной коррекций выявленных нарушений, проведенной еще до зачатия [97, 172]. Однако, как было указано выше, многофакторность причин значительно затрудняет оптимальный прогноз [138].

Так, Abu-HeijaA (2014) показал, что эффективность при использовании низких доз аспирина – 80 мг ежедневно и НМГ подкожно по 40 мг (клексан или тинзапарин) достигает 80%. Однако, положительный результат в исходе беременности отсутствует у 30%, эффективность в профилактике пре/эклампсии у 20% женщин группы риска [88].

Д.Л Капанадзе (2015) и другими исследователями было доказано, что применение НМГ, антиагрегантов, витаминов и антиоксидантов за 2 месяца до планируемой беременности с оптимальной контрацепцией улучшает течение и исход беременности и родов [21, 170, 172, 173,174].

Аналогичные рекомендации представлены в Мексике на основании исследования 81 беременной с диагнозом тромбофилия в больнице общего профиля за период с 2010 по 2016 гг. После постановки диагноза начато лечение аспирином и НМГ. В результате проведенной терапии родились 97,6% здоровых новорождённых, 2,4% абортов и 4,9% преэклампсии. Авторы рекомендуют предполагать тромбофилию при наличии повторных выкидышей, задержки роста плода, гибели плода, гипертензивных нарушений [119]. Улучшение перинатальных исходов при использовании НМГ демонстрируют и другие исследования [109, 114].

Коэффициент живорождения, который является показателем благополучного исхода, не всегда является удовлетворительным [25, 60]. Ряд авторов рекомендуют использовать в терапии натуральный микронизированный прогестерон, учитывая отрицательное влияние АФА на хорионический гонадотропин, тем самым повышая шансы на донашивание беременности [41, 61, 72, 90].

АФА, в первую очередь, направлены на фосфолипидсвязывающие белки [95, 104]. Высокая частота тромбозов имеет место при наличии всех трех АФА. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе тромбоза и потери беременности при АФС включают среди прочего активацию клеток, которые активизируют АФА, ингибирование естественных антикоагулянтов и

фибринолитиков и активацию комплемента. В настоящее время недостаточно данных для рутинного использования прямых антикоагулянтов [56]. Применение аспирина или НМГ или НФГ может снизить частоту самопроизвольного выкидыша. Необходимы дополнительные исследования для понимания АФА на активацию сигнальных путей в сосудистых клетках, чтобы определить более значимые прогностические маркёры, которые определяют пациентов с наибольшим риском одного или повторяющихся выкидыша [109, 114].

Использование дидрогестерона способствует вынашиванию беременности и снижению акушерских осложнений и МС [34, 75]. При отсутствии гормональной реабилитации формируется недостаточная децидуализация, очаговая и разлитая гиперплазия эндометрия в 75% случаев, подтвержденная УЗИ [15].

Пролиферация эндотелия в почках может быть активацией пути рапамицинового комплекса с помощью АФА. Эти данные подтверждают существование васкулопатии, связанной с АФС, что может частично объяснить различные проявления АФС [94]. Профилактические мероприятия рекомендуют начинать до планируемой беременности, а среди лекарственных средств предлагают большой спектр медикаментоз разнонаправленного действия [41, 44]. Современным методом является иммуноцитотерапия [76].

Прегравидарная подготовка и ведение беременности занимают особое место в комплексе мероприятий, направленных на профилактику НБ [36, 54, 60]. А.Е.Шаталов и Ю.А.Петров (2019) считают, что тромбофилия имеет важное значение как фактор невынашивания беременности и рекомендуют начинать профилактические мероприятия в фертильном цикле и в ранние сроки гестации [84]. Для профилактики НБ предлагают ряд медикаментозных средств, в частности, правастин, исследования по которому ограничены единичными публикациями [145].

В последнее десятилетие внимание ученых привлекло использование гидроксихлорохина у женщин, перенесших НБ [122, 123, 124, 125]. В настоящее время продолжается многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности использования гидроксихлорохина у женщин с привычным невынашиванием, которое было начато в 2012 г. [124].

Выбор гидроксихлорохина связан с его антитромботическим, противовоспалительным, действием. Улучшение толерантности к глюкозе и липидоснижающий эффект повышают его результативность у женщин с избыточной массой тела [96, 123, 138].

Безопасность гидроксихлорохина при беременности и лактации доказано многочисленными исследованиями при лечении малярии и системной красной волчанки [156, 164, 165]. Немаловажным фактором является его низкая стоимость. [156]. Большинство исследований касаются использования гидроксихлорохина при АФС, который назначают по 400 мг в сутки в прегравидарном периоде и продолжают в первые 10 недель беременности [124].

Как подчёркивают K. Schreibera and Schreibe K. (2017), лишь у 70% женщин с АФС возможен благоприятный исход, который увеличивается до 90% при дополнительном использовании гидроксихлорохина [159, 160].

Использование гормонов рекомендовано многими исследователями [99]. В Первой Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова Российской Федерации разработана персонифицированная патогенетически дифференцированная тактика с использованием микронизированного пргестеронаа, транексамовой кислоты в сочетании с низкомолекулярным гепарином. Методика была апробирована у 70 пациенток при налчии ретрохориальной гематомы при сроке гестации от 7 до 12 недель [76].

Предположение о едином патогенетическом звене, выражающийся в нарушении системы гемостаза, объясняет возможность использования для

лечения НБ лекарственных средств, которые используются в терапии общих заболеваний [118].

Анализ исследований, посвященных неразвивающейся беременности, связанной с нарушением в системе гемостаза в современных условиях демонстрирует ряд противоречий. Предметом дискуссий остаётся механизм НБ при тромбофилии, ограниченность аргументированного решения акушерской тактики.

До настоящего времени отсутствуют единые подходы к эвакуации продуктов зачатия при неразвивающейся беременности, не определены лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия. Несмотря на то, что предварительные данные предполагают успешное использование НМГ, остаются дискутабельным выбор лекарственных средств и доз, использование которых оптимально в каждом определенном случае, что требует дальнейших научных изысканий и определило направление настоящего исследования.

В настоящее время рекомендации по профилактике последующих потерь беременности и неблагоприятного исхода беременности при тромбофилии направлены лишь на коррекцию тромбозов. По прогнозированию благоприятного репродуктивного исхода нет достаточных исследований, а немногочисленные сообщения не дают возможности для доказательных суждений.

С вышеречисленных позиций в нашем исследовании определены маркеры нарушений системы гемостаза и возможности её прогнозирования.

Теоретической основой исследования явились научные публикации за последнее десятилетие отечественными и зарубежными исследователями.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы исследования

Проведен ретро- и проспективный анализ течения гестационного процесса и состояния свёртывающей системы крови у 263 женщин, перенесших раннюю и позднюю потерю плода при сроке беременности 0-21^{+6} недель, госпитализированных в городской родильный дом №1 г.Душанбе за период 2017- 2021гг. Ранние потери плода определяли, как прекращение развития и/или прерывание при сроке гестации 0-12^{+6} недель, поздние - 13 – 21^{+6} недель беременности. Срок беременности определяли по первому дню последней менструации и/или измерению копчико-теменного размера по данным УЗИ.

Ретроспективный анализ проведен в 143 случаях, проспективным анализом охвачено 120 случаев. Обследованный контингент был разделен на 2 группы: первая или основная группа включала 218 женщин, у которых в анамнезе имели место один и более НБ, вторая или группа сравнения – 45 женщин, перенесших один и более спонтанных аборта, соответствующих сроку гестации. В каждой группе были выделены 2 подгруппы пациенток: подгруппа А, где имела место ранняя потеря плода при сроке гестации 0-12^{+6} недель; подгруппа Б – к которой относили поздние потери плода 13 – 21^{+6} недель (таблица 2.1).

Таблица 2.1. – Обследованный контингент женщин с потерей плода

Группы	**Основная группа, n =218**		**Группа сравнения, n=45**		**P**
Срок беременности, недели	**абс. Число**	**%**	**абс. число**	**%**	
0-12^{+6}	172	78,9	24	53,3	χ^2 = 12,84 < 0,001
13 – 21^{+6}	46	21,1	21	46,7	

Примечание: % рассчитан от общего числа, в основной группе n=218; в группе сравнения n=45; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Как представлено в таблице 2.1, в основной группе беременных с ранней потерей оказалось в 3,7 раза больше, чем при поздней потере плода. В группе сравнения - разница между подгруппами отличалась лишь на 6,7%.

Критериями включения в основную группу явились прекращение развития эмбриона/плода (ранние потери) и поздние потери), обусловленные нарушением свёртывания крови на фоне гипо- или гиперфибриногенемии.

Критериями включения в группу сравнения явились беременные с ранними и поздними потерями плода соответствующие сроку гестации, по последней менструации и/или копчико-теменному размеру по данным УЗИ.

Критериями исключения из основной группы явились физиологические показатели содержания фибриногена крови, а также известные причины, ассоциированные с НБ, включая родственный брак, анэмбрионию, многоплодие, заболевания и состояния, сопровождающиеся нарушением свёртывания крови, связанные с основным заболеванием, которые были причиной НБ: АФС, тромбоцитопения, сахарный диабет, системная красная волчанка, злокачественные заболевания.

Критерии исключения из группы сравнения были заболевания, сопровождающиеся нарушением свертывающей системы крови

Из обеих групп были исключены женщины с диагностированной аномалией развития половых органов, нарушениями менструальной функции, воспалительными заболеваниями соматических органов.

Анализ по месту проживания не выявил статистически значимой разницы между первой и второй группами. Так, число сельских жительниц в основной группе составило 68,8±5,6%, городских – 31,2±7,4%; в группе сравнения – 66,7±3,4% и 33,3 ± 5,3%, соответственно ($p>0,05$).

При сравнительном анализе возрастного аспекта в целом статистической разницы не установлено, в обеих группах большинство пациенток относились к активному репродуктивному возрасту – от 20 до 35 лет.

В каждой группе число пациенток в 20-34 года оказалось больше, чем в подростковом (15-19 лет) и позднем репродуктивном (35 лет и старше).

Достигнув максимума в 21-23 года, когда удельный вес НБ оказался самым высоким, их количество постепенно снижалось до 38 лет, а после 39 лет имел место новый подъём (рисунок 2.1.).

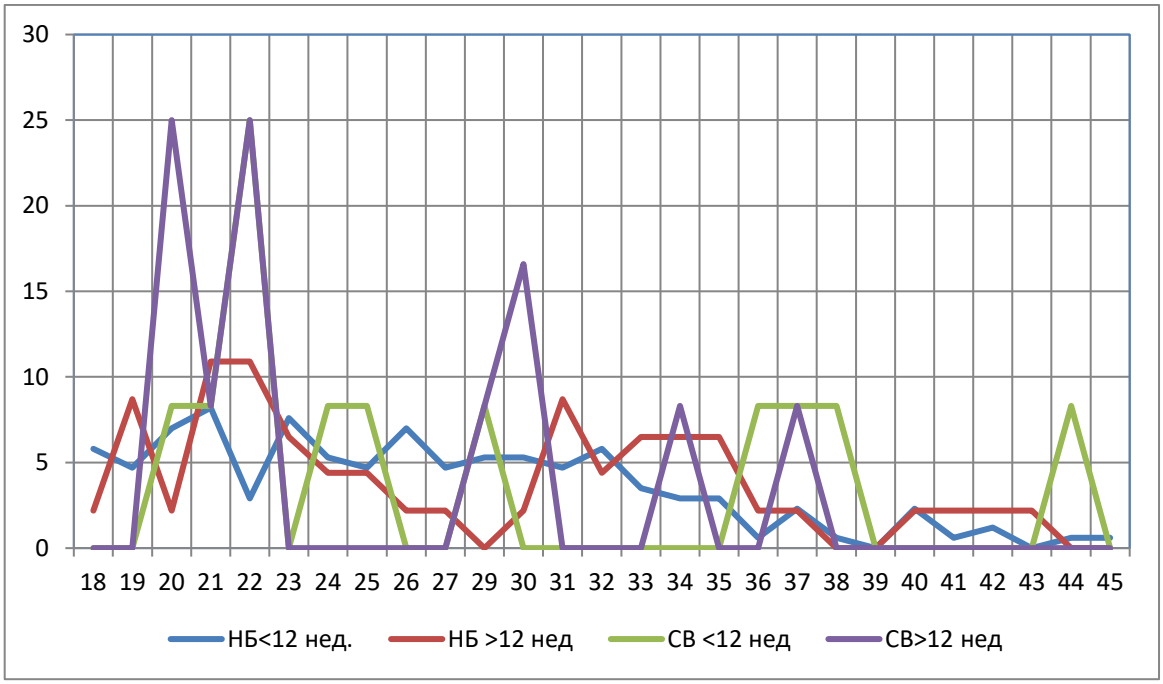

Рисунок 2.1. Распределение по возрасту обследованного контингента беременных

В основной группе удельный вес подростков от общего числа обследованных оказался на 3,5% больше, чем в группе сравнения: 21,4% и 17,9% соответственно.

Удельный вес женщин позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) оказался в основной группе в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения: 29,1% и 13,1% соответственно (рисунок 2.1.).

Ранние потери плода при НБ оказались в 1,5 раза ниже, чем поздние: 11,7% и 17,4% соответственно, в то время как в группе сравнения имела место обратная тенденция. Сравнительный анализ потерь плода в данной возрастной группе демонстрирует в 1,7 раза превалирование ранних потерь по сравнению с поздними. В то же время, вне зависимости от срока гестации, в

уязвимых возрастных группах, чаще имело место прекращение развития плода (рисунок 2.2.).

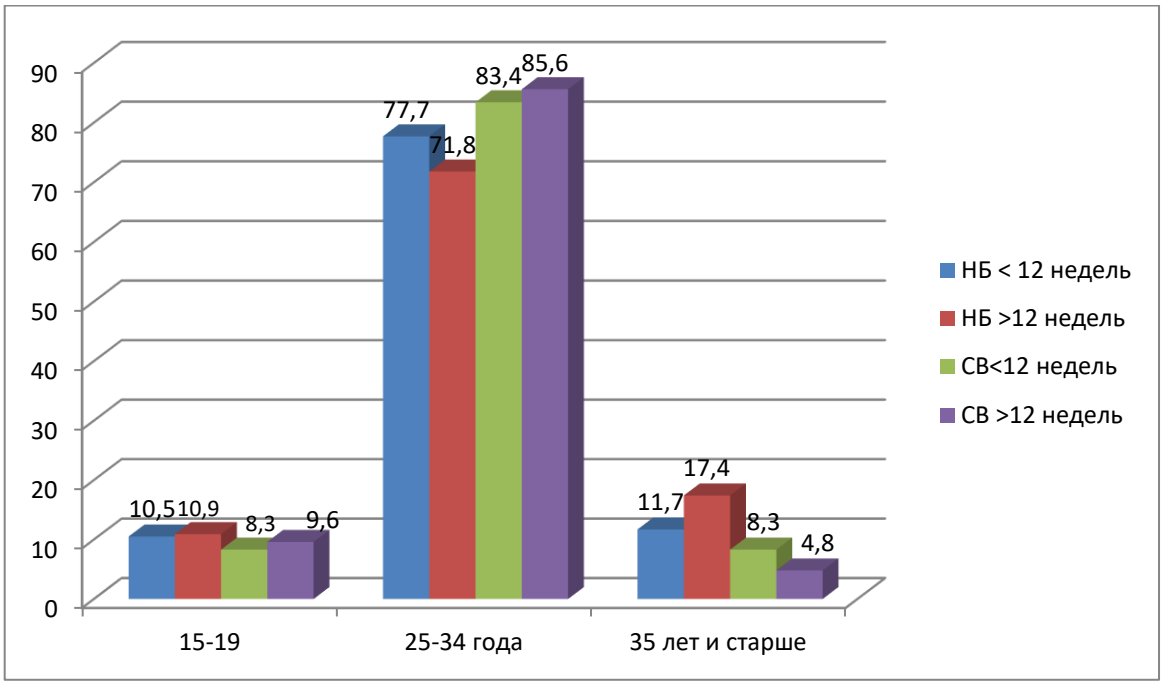

Рисунок 2.2 – Потери плода у обследованных женщин в зависимости от возраста и срока гестации

Уровень образования в обеих группах был одинаковый. Большинство женщин в обеих группах имели среднее образование: в основной группе 185 из 218 (84,9±3,4%), в группе сравнения – 38 из 45 (84,4±7,1%) беременных (p>0,05); имели высшее и средне специальное образование 15,1±5,1% и 15,6±6,7% соответственно (p>0,05).

Все обследованные находились в первом неродственном браке.

В генезе прекращения развития плода важная роль принадлежит нарушению менструального цикла. Для исключения данной причины проведен анализ менструальной функции у 218 беременных из основной и 45 – группы сравнения. Сравнительный анализ исследумых групп не обнаружил патологических изменений.

У выбранного контингента возраст менархе соответствовал средненормативным по Республике Таджикистан и колебался от 12 до15 лет. Во всех группах продолжительность менструального цикла варьировала от 21

до 35 дней, месячные характеризовались как регулярные, безболезненные с умеренной потерей крови. При ранней потере плода в основной группе средний возраст менархе составил 14,6±1,4 лет, средняя продолжительность менструации составила 4,2±1,4 дня (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Возраст менархе и продолжительность менструации у обследованного контингента

Группы	**Основная группа n=218,**		**Группа сравнения n=45,**	
Подгруппы / **Показатели**	**Подгруппа А, n=172**	**Подгруппа Б, n=46**	**Подгруппа А, n=24**	**Подгруппа Б, n=21**
Возраст менархе	14,6±1,4	14,4±1,4	13,9±0,9	14,9±2,1
p>0,05			p>0,05	
Длительность менструации	4,2±1,4	4,2±1,5	4,1±0,9	4,4±1,4

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между подгруппами (по критерию χ^2)

Таким образом, сравнительный анализ обследованных в зависимости от возраста и срока гестации демонстрирует превалирование беременных с НБ у женщин позднего репродуктивного возраста.

Зависимости от срока гестации и социального статуса при НБ не выявлено. Установлено, что обследованные группы были идентичны по становлению и течению менструальной функции.

2.2. Методы исследования

Обследование беременных включало сбор и подробный анализ жалоб, общего и репродуктивного анамнеза. Особое внимание обращали на возможную причину потери плода.

У беременных с НБ определяли симптомы несоответствия сроку беременности и разницу между предполагаемым и реальным сроком гестации.

При анализе статуса питания использован индекс массы тела и классификация ВОЗ, где недостаточная масса тела определена ниже 18,5 кг/м^2; норма - 18,5-24,9; избыточная масса тела - 25,0-25,9; ожирение при ИМТ - 30 кг/м^2 и более [177].

Для оценки психоэмоционального статуса использовали шкалу САН, разработанную кафедрой нервных болезней Первой Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, которая включает оценку в баллах самочувствия, активности, настроения [46]. Оценка САН проводилась в утренние часы в течение первых 24 часов после опорожнения матки.

Опросник САН состоит из 30 пар противоположных характеристик, описывающих общее состояние, степень эмоциональной и физической активности, по которым сам пациент оценивает свое состояние. При подсчёте самый негативный ответ оценивался в 1 балл, самый положительный – в 7 баллов.

Средний балл шкалы САН равен 4. При самооценке, превышающей 4 балла, подразумевается благоприятное состояние обследуемого, меньше 4-х - неблагоприятное. Нормальные оценки находятся в диапазоне от 5 до 5,5 балла.

Выделяли три типа реагирования: компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный [46].

Лабораторные методы исследования. Лабораторные исследования включали анализ показателей периферической крови, биохимические, бактериологические, функциональные и гистологические исследования.

Клинический анализ периферической крови включал определение содержания гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, с использованием автоматического подсчета методом кондуктометрии. Данное обследование проводили в лаборатории родильного дома №1 г.Душанбе (главный врач, к.м.н С.А. Акобирова). Абсолютное число тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов определяли в венозной крови.

Для выяснения маркеров нарушения свёртывающей системы крови и воспаления определены отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, которые в настоящее время широко используют в различных отраслях медицины. Отношение тромбоцитов к лифоцитам определяли путём деления абсолютного числа тромбоцитов на абсолютное число лимфоцитов. Отнощение нейтрофилов к лимфоцитам определяли путём деления абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов.

При определении лимфоцитов и нейтрофилов в процентах, определяли их абсолютное количество по общему количеству лейкоцитов по формуле: Общее количество лейкоцитов в абсолютных числах Х количество лимфоцитов или нейтрофилов в процентах разделить на 100 процентов.

Для исключения нарушения гемостаза, обусловленного заболеваниями печени и почек, всем беременным проведено определение общего белка, общего билирубина и его фракций, определение аланин- и аминотрансферазы, мочевины, креатинина в крови. Содержание общего билирубина в основной и группе сравнения составило: 14,9±1,0 и 15,1±1,5 мкмоль/л; АлАТ - 19,5 ± 2,3 и 26,9 ± 3,1 Е/л; мочевины - 4,7 ± 0,5 и 4,9 ± 1,2 ммоль/л; креатинина - 55,9 ± 7,8 и 61,5 ± 8,2 ммоль/л соответственно.

Перечисленные показатели находились в пределах физиологических значений, что явилось основанием для вывода об отсутствии патологии почек и печени.

Содержание общего белка крови в основной группе и группе сравнения находились в пределах физиологических границ в ранние сроки гестации 65,2 и 64,9 г/л; а в группе сравнения в поздние сроки гестации имела место статистически незначимая тенденция к снижению до 60,9 г/л.

Оценка состояния гемостаза при ранней потере плода. Оценка сосудисто – тромбоцитарного звена гемостаза проведена с определением числа тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, экспрессии фактора Виллебранда.

Когуляционный гемостаз определяли по уровню фибриногена и фибрина, активированному частичному тромбопластиновому времени, протромбиновому времени, активности антитромбина Ш.

Содержание фибриногена и фибрина определяли гравиметрическим методом Рутберга с модификацией расчёта по Котовщиковой и Фёдоровой.

Агрегация тромбоцитов определена по методу агрескрин, антитромбин III по Morberet Wenterstei, фактор Виллебранда, протеин С, факторы VIII и IX – с использованием автоматического анализатора.

Активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), время рекальцификации плазмы и тромботест определяли на полуавтоматическом анализаторе Human Clod Duo Plus с использованием реагент технология стандарт.

Исследование АЧТВ, т.е. определение времени свёртывания плазмы в условиях стандартизации не только контактной, но и фосфолипидной (тромбопластиновой) активации факторов свёртывания крови, проводили для оценки эффективности и контроля при проведении антикоагулянтной терапии.

Методика исследования: к иследуемой крови добавляют смесь каолина и кефалина (тромбопластиновый активатор), а также хлорид кальция. Норма – 35-45 секунд. Не зависит от количества и качества тромбоцитов. Уменьшение показателя оценивали как гиперкоагуляцию. Аналогичным образом проводили оценку международного нормализованного отношения.

Тромбиновое время – определяет время превращение фибриногена в фибрин. Зависит от количества фибриногена, его свойства и ингибиторов тромбина (гепарина и АТ Ш).

Время рекальцификации плазмы – отражает скорость образования сгустка из фибрина при добавлении в плазму кальция. Норма – 60-120 секунд, если добавляют каолин – 50-70 секунд.

Протромбиновое время (ПТВ) – модификация времени рекальцификации плазмы. Норма – 12-18 секунд, зависит от активности тромбопластина.

Промбиновый индекс (ПТИ) – это отношение ПТВ исследуемого пациента к ПТВ здорового человека. (ПТВ пациента): (ПТВ здорового) х 100 = в %. Норма – 85-100%.

Для исключения врожденного нарушения свёртывания крови проводили определение протеина С, который постоянно циркулирует в крови в неактивном состоянии и препятствует переходу протромбина в тромбин.

Определение показателей свёртывающей системы крови проведены на базе лаборатории ГУ «Республиканского научного центра крови» МЗиСЗН РТ (директор –д.м.н.Одиназода)

Беременным проспективной группы проведено определение АФА: антител к кардиолипину и β2 ГП 1. Антитела к β2ГП 1 (IgG, IgM, IgA) и к кардиолипину (IgG, IgM, IgA) определяли в сыворотке периферической крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Anti-CardiolipinScreenIgG/IgM/IgA» и «Anti-beta-2-Glycoprotein - 1 ScreenIgG/IgM/IgA» фирмы Orgentec DiagnosticaGmbH (Германия).

Учёт результатов проводили на автоматическом фотометре для микропланшет серии ELx808 производства BioTecInsrumentsInc. (США). Исследования выполнены врачом клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии с группой по диагностике синдрома приобретенного иммунногодефицита Федерального государственного бюджетного научного учреждения «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта» Санкт-Петербурга, к.м.н. С.В. Чепановым.

Функциональные методы исследования включали УЗИ матки, хориона/плаценты, плодного яйца/плода. УЗИ проводили на аппарате "Mindray. Crystal. DC -40 (Китай) , в режиме реального времени по общепринятой методике. Аппарат снабжён допплеровским блоком пульсирующей волны (частотный фильтр 100 Гц, конвесный датчик 3,5 МГц), с помощью которого и дополнительного сосудистого датчика (2-3 МГц) проводилась допплерометрия. УЗИ проводилось в родильном дома №1 г. Душанбе, к.м.н. Ф.Х. Ходжаевой.

Для диагностики НБ использовали общепринятые УЗИ критерии [74, 161]:

- недавняя гибель эмбриона – визуализируется обычная форма и размеры плодного яйца и эмбриона;
- длительное пребывание погибшего эмбриона – визуализируется изменение структуры плодного яйца, наличие деформации, нечетких контуров и формы, наличие множественных перетяжек и отдельных разрозненных эхоструктур;
- преходящая брадикардия или синкопальное отсутствие сердцебиения у нормального плода, выраженное маловодие, а также повреждение костей черепа с захождением костных отломков один за другой.

Ультразвуковая фетометрия осуществлена общепринятыми методами, включающими измерение бипариетального и лобно-затылочного размера (БПР и ЛЗР) головки, диаметра груди (ДГ) и живота (ДЖ), длины бедренной кости (ДБ). При плацентографии определяли локализацию, размеры, структуру, степень зрелости плаценты. Срок беременности устанавливали по общепринятым формулам и таблицам УЗИ диагностики, предложенной А.Н. Стрижаковым [и др.] [74].

Для оценки роста плода с 26 недель беременности проводили оценку гравидограммы, при выявлении субоптимального роста плода проводили допплеровское ультразвуковое исследование кровотока в маточно-плацентарном бассейне и сосудах плода. Для оценки кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе проводили допплерометрию с исследованием кровотока в дуговых артериях матки, артерии пуповины, нисходящего отдела аорты и средней мозговой артерии плода (исследование проведено в родильном доме №1 г.Душанбе, к.м.н. Ф.Х. Ходжаевой).

Количественный анализ сосудистого сопротивления проведен на основании оценки СДО (соотношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока); ИР (индекса сопротивления или резистентности = (максимальная систолическая скорость - конечная диастолическая скорость) / систолическая скорость) и ПИ (пульсационный

индекс = (систолическая скорость - диастолическая скорость) / средняя скорость) [74].

Кольпоскопический метод исследования проведен с использованием кольпоскопа КС-01 *с* бинокулярной оптической головкой и фокусным расстоянием 300 мм при стандартном 15-кратном увеличении. Всем пациенткам проводили простую и расширенную кольпоскопию по общепринятой методике. Кольпоскопическое исследование проведено соискателем, сомнительные случаи консультированы ассистентом кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», к.м.н. З.Т. Абдурахимовой.

Бактериоскопические и бактериологические методы исследования

Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и уретры проводилось в клинической лаборатории городского РД №1 г.Душанбе (главный врач – к.м.н. Акобирова С.А.).

Для исключения вирусных инфекций (цитомегаловируса и простого герпеса), хламидий, микоплазм и уреаплазм использован метод иммуноферментного анализа с определением иммуноглобулинов M и G. При Ig M (-), IgG (-) – инфекция отсутствует; Ig M (+), IgG (-) – первичная инфекция; Ig M (+), IgG (+) – проводится avidity test, который определяет время заражения; Ig M (-), IgG (+) – имеется иммунитет.

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала проводили в лаборатории Таджикского научно-исследовательского института профилактической медицины врачом Б.Р.Бобоевой, при выявлении патогенной флоры проводили определение чувствительности микробов к антибиотикам.

Патоморфологическое исследование трофобласта. Оценка состояния хориона и плаценты включала визуальный осмотр и морфологическое исследование. Для дифференцированного отбора патологического участка обращали внимание на размеры, цвет (серо-розовый, багрово-синюшный, темно-красный цвет), наличие кальцинатов, участков перерождения, состояние оболочек.

Проводили отбор патологического и здорового (для сравнения) участка, промывали, фиксировали в 10% формалине, заливали парафином, окрашивали гематоксилином и эозином. Патоморфологическая оценка состояния хориона/плаценты и эндометрия проводилась по наличию или отсутствию следующих признаков: гидропическое изменение, контур, размер, количество и распределение сосудов (васкуляризация), симптомы воспаления ворсинок, фиброз, фибриноидную дегенерацию, макрофаги Хофбауэра, количество узлов синцитиотрофоластов, кальцификацию, кровоизлияние, пролиферацию, ворсинчато-стромальный или ворсинчатый сосудистый кариорекс, признаки эндометрита.

Заключение было основано на превалировании определенного морфологического субстрата, соответственно рекомендациям А.П. Милованова [и др.] (2013). Гистологическое исследование включало анализ трансформации децидуальной ткани во время беременности, инвазии трофобласта и хориона, включая степень развития и количество его сосудов.

Воспалительный процесс диагностирован по локализации нейтрофильных инфильтратов, которые могут располагаться равномерно и ограничиваться покровным и краевым отделами децидуальной оболочки (I степень), или достигать гладкого хориона в зоне внеплацентарных плодных оболочек, редко присутствовать на плаценте и оболочках (II степень), или локализоваться в гладком хорионе внеплацентарных плодных оболочек, часто в амнионе на плаценте и в глубине пупочного канатика (III степень).

Дефицит гестагенов определяли по степени децидуализации стромы париетального эндометрия и маточно-плацентарной области;

Наличие массивных тромбозов сосудов микроциркуляции, ретрохориальной гематомы относили к геморрагическим нарушениям, связанным с нарушением свёртывания крови.

При микроскопии ворсин определены следующие параметры:

- соответствие сроку беременности, на основании количественного и качественного анализа степени зрелости ворсин (эмбриональные, промежуточные незрелые и зрелые ворсины и их процентное соотношение);
- ветвление ворсин, в зависимости от наличия промежуточных ворсин, размеров и локализацией ворсин.

Для оценки компенсаторно-приспособительных реакций использовали размеры и наличие синцитиальных узлов, отношение клеток Ланганса к числу и состоянию терминальных ворсин, также проведена оценка дисциркуляторных и инволютивно-дистрофических процессов.

Оценка функционального состояния и поражения плаценты, проводилась согласно Амстердамской классификации 2014 г. [152].

Патоморфологическое исследование осуществлено в лаборатории Республиканского национального центра главным патоморфологом МЗиСЗН РТ О.С. Джураевым О.С. (главный врач ГУ «Шифобахш»– Ш. Хаёт-зода).

Критерии эффективности, принятые для контроля лечения. Критерии эффективности лечения включали частоту:

1. наступления запланированной беременности и её развитие до доношенного срока беременности (более 37 недель);
2. самопроизвольного выкидыша при сроке гестации 0-21^{+6} недель;
3. преждевременных родов при сроке от 22 до 37 недель беременности;
4. рождения детей с массой тела менее 2 500, 0 грамм.

Кроме того, проведен расчет числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), рассчитываемый по формуле: 1/АСР или 1/ЧЭГ-ЧКТ, где

- АСР – абсолютное снижение риска,
- ЧЭГ – частота событий в основной группе;
- ЧКТ - частота событий в группе сравнения.

Статистическая обработка данных. Систематизация и статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистического анализа Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения выборки

оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные величины представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки, качественные в виде абсолютных значений и долей (%). Для анализа различий между двумя независимыми количественными группами использовали U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях использовали H-критерий Крускала- Уоллиса. При парном сравнении групп по качественным величинам использовался критерий $\chi 2$ Пирсона, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Для выявления связей между различными показателями применялся корреляционный метод с вычислением коэффициента корреляции (r) и оценкой его статистической значимости (тест Пирсона). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Глава 3. Полученные в ходе исследования результаты. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических изменений при прекращении развития плода

3.1. Медико-биологическая характеристика беременных с потерей плода на фоне нарушений свертывающей системы крови

Для определения первоначальных причин и выбора лечебно - профилактических мероприятий при НБ с нарушениями свёртывающей системы крови, проведен корреляционный анализ факторов, которые могли оказать влияние на исход беременности.

Средний срок гестации у беременных основной группы в подгруппе А составил 7,2±1,6, в подгруппе Б - 13,8±2,3 недель; в группе сравнения – 9,9±2,3 и 14,1±1,9 недель, соответственно.

Анализ показал, что в основной группе у 172 (78,9%) из 218 обследованных, плод перестал развиваться в первом триместре беременности. У 15 (6,9%) от общего числа женщин с НБ рост беременности прекращался при сроке менее 8 недель, средний срок гестации составил 6,1±0,5 недель; у 157 (72,0%) при сроке гестации от 8 до 12 недель – средний срок гестации составил 8,6±1,3.

НБ при сроке гестации 13-22 недели диагностирована у 46 (21,9%), в том числе в 13-16 недель у 28 (60,9%), средний срок гестации составил - 14,2±1,8; у 18 (39,1%) - в 17-22 недели, средний срок гестации - 20,6±1,5 недель.

Разница между реальным и ожидаемым сроком гестации при прекращении развития плода в ранние сроки колебалась в диапазоне от 2-х до 8-и, в среднем 6,7 ± 1,4 недель; при позднем – от 2-х до 6-и в среднем - 3,6±1,6 недель.

При сравнительном анализе репродуктивного анамнеза обнаружены значительные различия в обеих группах.

Среднее число беременностей на 1 женщину в основной группе, где НБ диагностирована в первом триместре, оказалось в 1,8 раза больше, чем в группе

сравнения в аналогичные сроки и составило 5,6±1,4 и 3,1±1,1 ($p < 0,05$) соответственно; родов – 0,9±0,3 и 1,6±0,8 ($p < 0,05$) соответственно.

Аналогичная ситуация установлена при НБ, диагностированной при сроке гестации 13-22 недели, где среднее число беременностей оказалось больше в 1,6 раза, чем в группе сравнения: 6,1±1,8 и 3,8±0,9 ($p < 0,05$) соответственно, но среднее число родов отличалось лишь на 0,6: 1,6±0,5 и 2,2±0,8 ($p < 0,05$) соответственно.

Удельный вес первобеременных в подгруппе А основной группы оказался меньше, чем в группе сравнения, в подгруппе Б – имела место обратная пропорция. Повторнобеременных в подгруппе А основной группы оказалось больше, чем в группе сравнения (таблица 3.1). Число родов в анамнезе оказалось статистически значимо меньше в основной группе, где отсутствовали случаи высокого паритета (многорожавшие) (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Репродуктивный анамнез у женщин с потерями плода, %

Группы		**Основная группа**				**Группа сравнения**			
Подгруппы		**Подгруппа А (n=172)**		**Подгруппа Б (n=46)**		**Подгруппа А (n=24)**		**Подгруппа Б (n=21)**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Бере-мен-ность, кратность	**I**	64	7,2±3,4	6	34,8±3,1	8	33,3±3,9	4	19,0±5,4
	II-IV	69	0,1±3,7	1	23,9±4,1	0	41,7±3,9	9	42,9±3,7
	V >	39	2,7±4,1	9	41,3±3,5	6	25±4,8	8	38,1±3,7
Пари-тет	**I**	28	16,3±5,2	5	10,9±4,9	1	45,8±3,8*		14,3±5,1
	II-IV	47	27,3± 4,3	7	15,2±4,9	9	37,5±4,1	3	61,9±2,5
	V >	0	0	0	0	4	16,7±4,4	3	14,3±5,1
	0	97	6,4±2,7	4	73,9±2,9	0	0	2	9,5

Примечание: *$p < 0,001$– статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в основной группе (по x^2-критерию с поправкой Йетса)

У женщин основной группы число беременностей в анамнезе колебалось от одной до двенадцати, в группе сравнения – от одной до семи. Удельный вес беременных с НБ в первом триместре имеющих в анамнезе от 5 до 7 беременностей составил 20,9%, т.е. каждый пятый случай и от 8 до 12 - 16,3%. У данного контингента родов не было. Беременные с НБ во втором триместре беременности также имели высокую кратность беременностей (более 5): от 5 до 7 – в каждом третьем случае (30,5%); от 8 до 12 – в каждом десятом случае. У данного контингента одна треть имела от 1 до 3-х родов.

Прерывание 3-х и более беременностей в основной группе составило 62,2% при потере плода до 12 недель и 56,2% - в сроки 13-21 недели; в группе сравнения – 50% и 52,4% соответственно. Последовательное прерывание 3-х и более беременностей в основной группе происходило в 4,7 чаще, чем в группе сравнения: 5,6±0,5 % и 1,2±0,2 % соответственно ($p < 0,01$).

Группирование обследованных по количеству потерянных беременностей выявило, что наименее оптимальной оказалась группа женщин, имеющих в анамнезе от пяти до 12 беременностей, удельный вес которых оказался самым высоким при сроке гестации менее 12 недель при НБ (Рисунок 3.1).

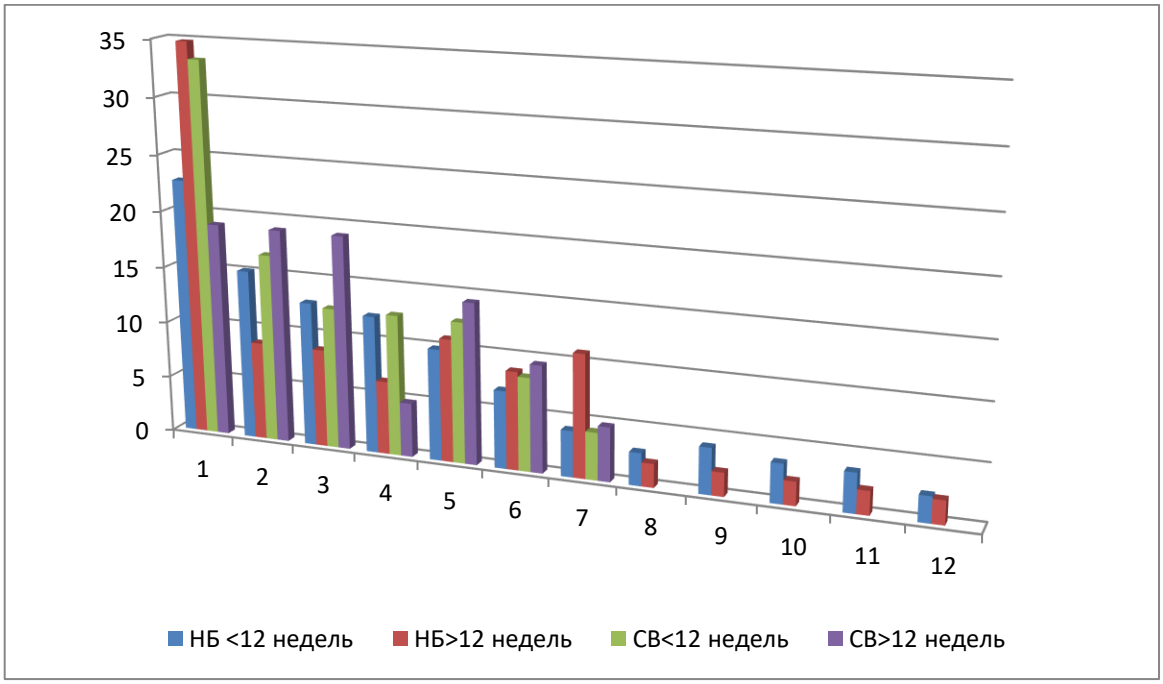

Рисунок 3.1. - Кратность потери плода у обследованных женщин, %

Следует подчеркнуть, что удельный вес первобеременных в основной группе не имел зависимости от срока гестации. В группе сравнения беременных при сроке гестации 0-12$^{+6\ дней}$ недель оказалось на 9,5% больше, чем 13-21$^{+6\ дней}$ недель.

При высоком паритете в основной группе также имелась примерно одинаковая пропорция, в то время как в группе сравнения - имела место обратная пропорция, однако разница оказалась менее значима – 7,1%.

Потеря плода при кратности беременности от двух до пяти оказалась самой неблагоприятной, при этом в поздние сроки гестации более выраженная в группе сравнения (рисунок 3.2).

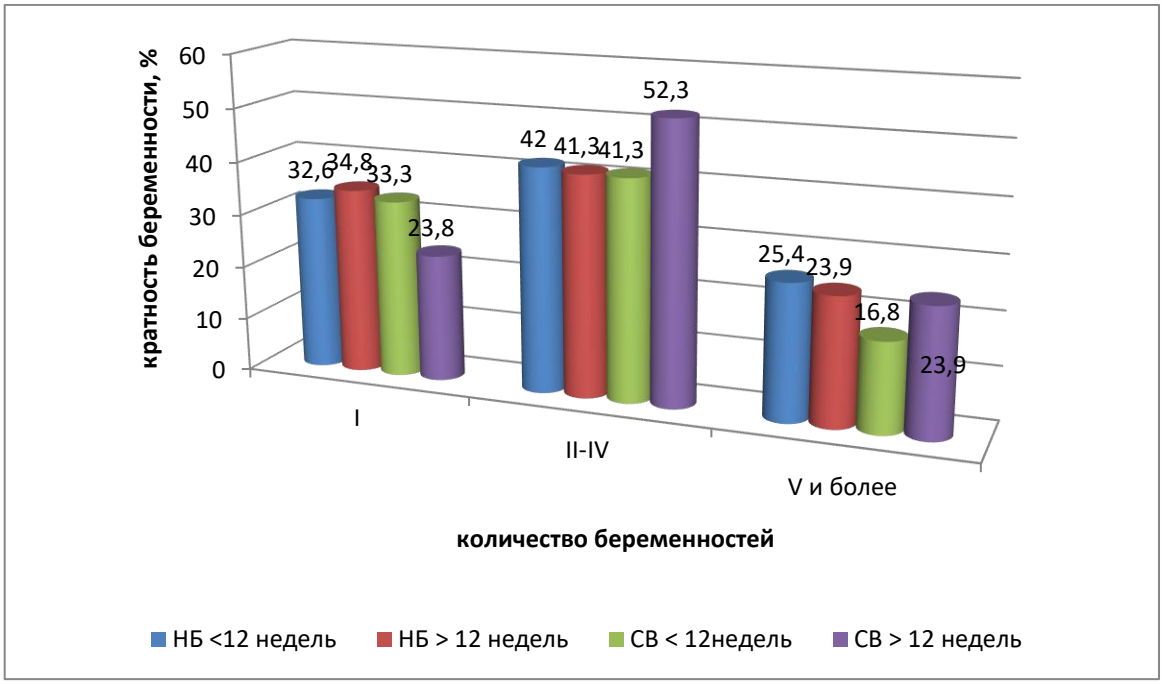

Рисунок 3.2. - Кратность беременности у обследованных женщин, %

Удельный вес физиологических родов в анамнезе в основной группе составил 50,9% (111 случаев), в группе сравнения – 66,7% (30 случаев), преждевременных родов – 12,8% (22 сл.) и 8,9% (4сл.).

На мертворождение указали 5 женщин из основной группы, в группе сравнения подобные случаи отсутствовали.

Для обеих групп установлен низкий индекс соматического здоровья.

Более половины обследованных страдали диффузным увеличением щитовидной железы без нарушения функции (рисунок 3.3.). Удельный вес данной патологии статистически значимо не отличался и составил в основной группе 66,5%, в группе сравнения – оказался больше лишь на 0,9% и составил 55,6%, ($p > 0,05$).

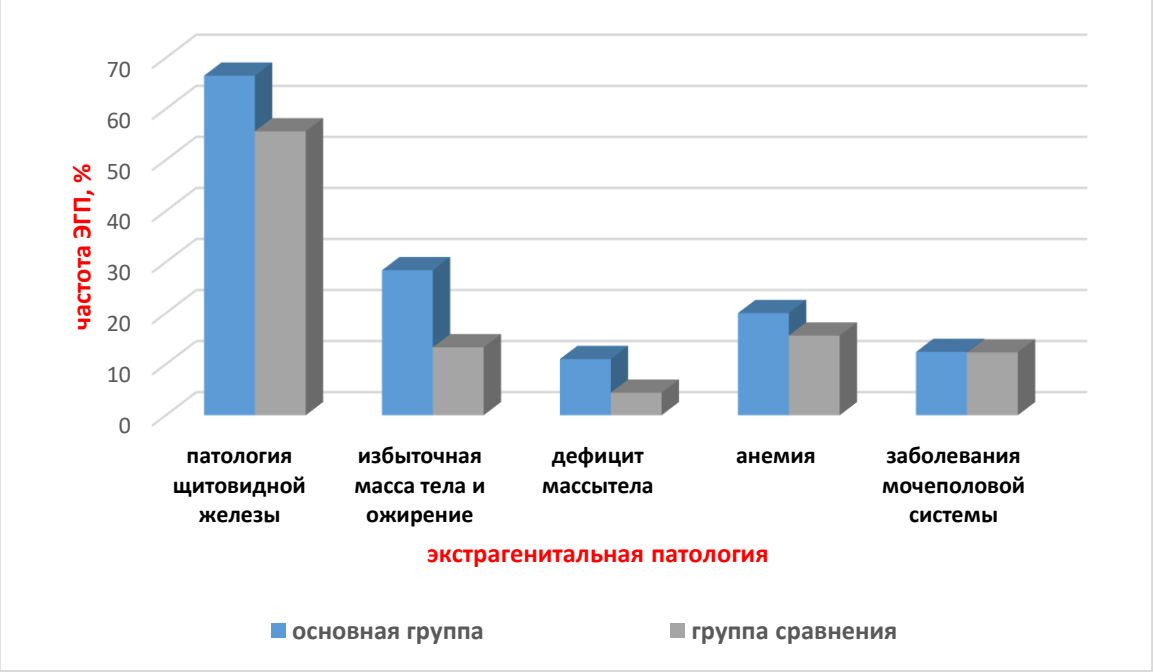

Рисунок 3.3. - Частота экстрагенитальной патологии у обследованных женщин

Второй по значимости экстрагенитальной патологией, сопутствующей беременности, оказалось нарушение ИМТ (рисунок 3.3.).

Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 62 (28,4%), в то время как в группе сравнения диагностированы в 2,1 раза меньше - 13,3% ($p<0,05$).

Удельный вес ДМТ в основной группе оказался статистически значимо выше в 1,8 раза, чем в группе сравнения: 11% и 4,4% ($p < 0,05$).

Нарушение ИМТ, включающие ДМТ, избыточный вес тела и ожирение, оказались в совокупности в 2,2 раза больше при НБ - 39,4%; при выкидышах, соответствующих сроку задержки менструации – 17,7% ($p < 0,05$) (рисунок 3.3.).

Принимая во внимание высокий удельный вес нарушения ИМТ в основной группе проведен подробный анализ данного показателя при НБ.

Более половины женщин с НБ соответствовали нормальной массе тела. Среди нарушений питания превалировали избыточная масса тела, которая диагностирована в 2,3 раза чаще, чем ДМТ и 2,7 раз больше, чем ожирение (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. - Распределение беременных с НБ по индексу массы тела, кг\м^2

ИМТ	Количество	
	n	**%**
18,5-24,9 (норма)	105	61,0 ± 0,7
менее 18,5 (ДМТ)	16	9,3 ± 3,4**
25-29,9 избыточная масса тела)	37	21,5 ± 3,1*
30 и более (ожирение I степени)	14	8,1 ± 4,1**
Всего	172	100,0

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей при сравнении с нормальной массой тела (по U-критерию Манна-Уитни) (по H-критерию Крускала-Уоллиса); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Более половины обследованных в каждой группе имели ИМТ в пределах 18,5-24,9 кг/м^2.

Ожирением чаще страдали женщины, перенесшие неразвивающуюся беременность, в то время как при спонтанной потере плода, соответствующей сроку гестации, подобные беременные не были выявлены.

Аналогичная статистика выявлена при распределении обследованных в зависимости от срока гестации (таблица 3.3.).

В общей сложности избыточная масса и ожирение встречались в первой группе в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения (таблица 3.3.).

Следует подчеркнуть, что удельный вес женщин основной группы с избыточной массой тела при сроке гестации 0-12^{+6} недель диагностирован в 1,6

раз чаще, чем ДМТ. В то же время в данной подгруппе ожирение первой степени выявлено в 1,4 раза реже, чем ДМТ (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. - Распределение беременных в зависимости от ИМТ и срока гестации в анализируемых группах

Группы	**Основная группа n=218**				**Группа сравнения n=45**				**p**
Подгруппы	**Подгруппа А, n =172**		**Подгруппа Б, n = 46**		**Подгруппа А, n = 24**		**Подгруппа Б, n = 21**		
Показатель ИМТ	**абс.ч.**	**%**	**абс.ч.**	**%**	**абс.ч**	**%**			
ДМТ	20	11,9± 2,1*	4	8,7± 3,1	2	8,3± 1,1	1	4,8	p_1, p_2 <0,001
Норма	105	61,0± 3,1	24	52,2 ±4,4	14	66,7± 3,9	14	66,7± 4,7	p_1 ,p_2 >0,05
Избыточная масса тела	31	18,8 ±1,1*	11	23,9±1 ,0*	8	33,3± 3,1*	3	14,2± 0,5*	p_1 ,p_2 <0,001
Ожирение	16	8,3± 1,1	7	15,2± 1,1*	0	0	3	14,3± 0,5*	p_1 ,p_2 <0,001

Примечание: *p<0,001 по сравнению с нормой (по критерию χ^2) в каждой подгруппе p_1 в подгруппе А, p_2 – в подгруппе Б

Прекращение развития плода было характерно при сроке гестации 8 недель и больше. Средний срок беременности при ранней потере плода при различной массе тела у женщин с НБ статистически не отличался, что свидетельствует о репрезентативности обследованного контингента (таблица 3.4.).

Таблица 3.4. - Средний срок гестации при различной массе тела у обследованных с НБ, недели

Распределение по ИМТ	**Срок беременности**	**p**
Нормальная масса тела	8,1±0,2	
Дефицит массы тела	8,1±0,5	>0,05
Избыточная масса тела	8,3±0,3	>0,05
Ожирение	8,9±0,7	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - при сравнении с нормой (по U-критерию Манна-Уитни)

Для исключения заболеваний печени и почек у беременных с НБ, обусловленных экстрагенитальной патологией, проведен анализ специфических биохимических показателей при различных показателях ИМТ, что подтверждало отсутствие заболеваний, обусловленных нарушением питания.

Оценка функции печени, которая имеет важную роль в системе гемостаза, проведена на основании определения общего белка, ферментов печени и общего билирубина. Показатели, характеризующие функцию печени, оказались в пределах физиологических границ, при избыточной массе тела содержание билирубина, общего белка и АсАТ находились ближе к верхней границе нормативных значений и были статистически значимо выше, чем при индексе массы тела 18,5-24,9 кг/м^2 (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Биохимические показатели функции печени и почек у беременных с НБ в зависимости от индекса массы тела

Статус питания / **Показатели**	**Норма**	**ДМТ**	**Избыточная МТ**	**Ожирение**
Билирубин, мкмоль\л	14,8±0,3	16,2±0,5*	15,5±0,3*	14,9±0,5
Общий белок, г\л	65,1±0,4	65,4±0,9	65,9±0,5*	64,1±0,9
АлАТ, Е\л	20,2±1,3	27,0±2,8	18,0±1,9	21,5±1,4
АсАТ, Е\л	22,2±3,4	24,9±2,9	32,6±7,4**	19,4±1,3
Мочевина, ммоль\л	6,2±1,0	7,3±4,6	6,9±2,3	5,2±0,3
Креатинин, мкм\л	62,6±2,4	60,2±8,6	58,9±4,9	61,4±1,5

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - при сравнении с нормой (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследованием не было выявлено патологического изменения показателей, отражающих функцию почек. Не было выявлено статистически

значимой разницы содержания креатинина и мочевины в крови у беременных с различной массой тела (таблице 3,5.).

Третье место среди экстрагенитальной патологии заняла анемия, которая была выявлена в каждом пятом случае у беременных с НБ – 20 ± 7,1 % и у 15,6± 8,9% - в группе сравнения.

Удельный вес анемии в основной группе оказался больше на 4,6%, чем в группе сравнения. Тяжелых форм данной патологии выявлено не было.

Следующим фактором риска спонтанных потерь плода явились воспалительные заболевания мочеполовой системы, включая бессимптомную бактериурию, которая выявлена на 0,5% больше, чем в группе сравнения 10,6 ± 2,3% и 10,1 ±2,1% (p>0,05) соответственно.

Частота хронического пиелонефрита у беременных с потерей плода при НБ и развивающейся беременности оказалась примерно одинаковой: 1,8±0,3% и 2,2±0,2% (p>0,05) соответственно.

Как было указано выше, среди экстрагенитальной патологии превалировали воспалительные заболевания мочеполовой системы, ввиду чего проведено дополнительное бактериоскопическое исследование мочи и бактериологическое исследование видового состава биоценоза мочеполовой системы.

Лейкоцитурия диагностирована у 70% основной и 50% в группе сравнения, при этом у 18% и 16% соответственно она носила патологический характер.

У 18% основной группы и 16% группы сравнения проведено бактериологическое исследование мочи. В каждом 5 случае основной группы и у 10% группы сравнения выявлена бессимптомная бактериурия, при этом при посеве 1 мл мочи выявлено более 100 000 колониеобразующих элементов.

Микробная флора была представлена преимущественно кишечной палочкой, которая обнаружена примерно в равной пропорции в обеих группах: у 12% беременных с прекращением развития плода и 11% - с потерейплода, соответствующему сроку гестации.

Среди гинекологических заболеваний превалировали воспалительные заболевания влагалища и шейки матки, частота которых в обеих группах оказалась примерно одинаковой. Как правило, они имели место у женщин, перенесших более 2-х спонтанных потерь плода. Заболевания шейки матки были представлены преимущественно эндоцервицитом, частота которого оказалась выше в основной группе.

По данным кольпоскопического исследования у 2,3% обследованных с НБ выявлена дисплазия шейки матки первой степени, которая была диагностирована в одном случае женщин из группы сравнения.

В каждом третьем случае при НБ и СВ, соответствующим сроку гестации диагностирован кольпит, который в группе сравнения оказался лишь на 1% больше (рисунок 3.4.).

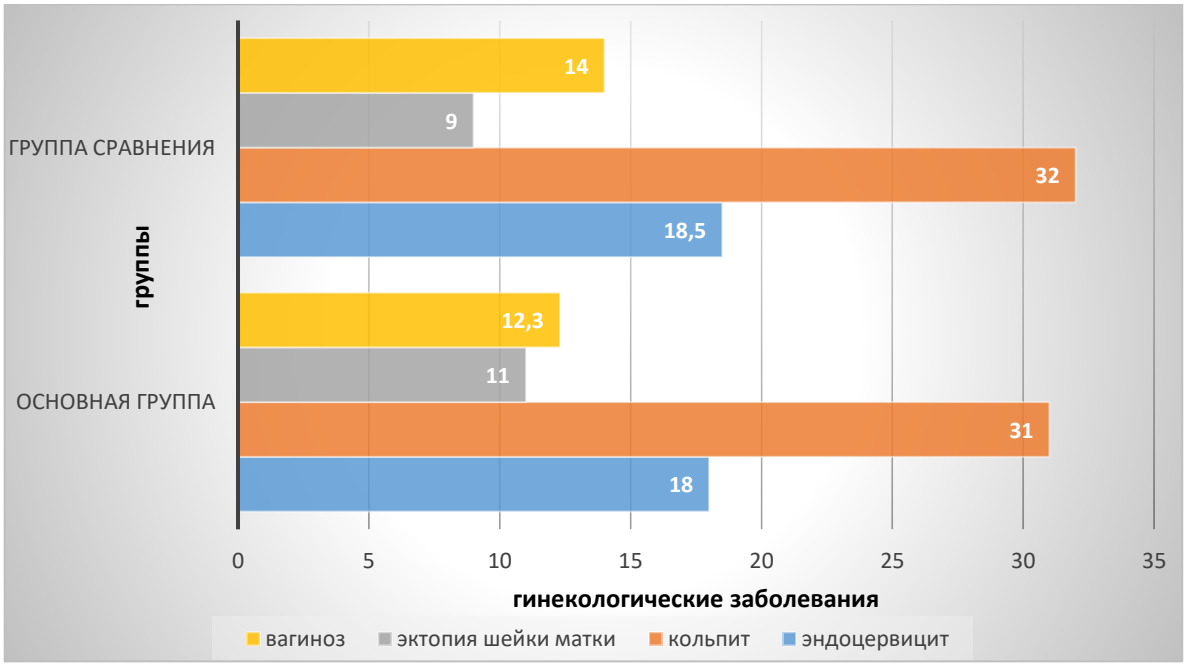

Рисунок 3.4. - Частота гинекологической патологии у обследованного контингента

Результаты бактериоскопического исследования содержимого уретры, влагалища и цервикального канала у пациенток основной и группы сравнения демонстрировали, что частота патологических мазков оказалась ниже в группе с НБ, чем в группе сравнения.

Среднее содержание лейкоцитов во влагалище при НБ в подгруппе А и Б соответствовало III степени чистоты: 37,9±5,2 и 39,4 ±5,7 в поле зрения (таблица 3.6.).

Среднее содержание лейкоцитов во влагалище при потере плода соответствующей сроку гестации менее 12 недель соответствовало II степени чистоты - 19,6±2,9, а при поздней потере плода - III степени чистоты: 36,6±5,2 в поле зрения (таблица 3.6).

Следует подчеркнуть, что удельный вес мазков I-II степени чистоты в основной группе визуализировались у 67,6±7,1% обследованных при сроке беременности 0-12^{+6} недель и 74±11,3 % - 13-21^{+6} недель беременности.

В аналогичные сроки в группе сравнения мазки I-II степени обнаружены в первом триместре беременности у 66,7±12,1 % и 47,6±14,3% при сроке беременности до и более 12 недель.

В каждом третьем случае при НБ в ранние сроки выявлены мазки III-IV степени, которая с ростом беременности снижалась с 33,4±8,7 % до 26±5,4%.

Таблица 3.6. – Бактериоскопическая картина содержимого влагалища при неразвивающейся и прогрессирующей беременности

Группы		**Основная группа**		**Группа сравнения**	
		Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б
Степень чистоты, %	**I**	25,7±4,7	45,7±7,9	41,7±7,7*	23,8±5,2*
	II	40,9±8,9	28,3±7,4	25±7,1*	23,8±5,2*
	III	21,1±6,4	13,0±6,7	16,7±6,8*	38,1±7,8*
	IV	12, 3±3,5	13,0±6,7	16,7±6,8*	14,3±3,4*
Лактобациллы, %		25,7± 11,4	45,7±13,1	41,7±11,2*	23,8±8,1*
Аминный тест, %		4,1±1,1	3,0±0,9	6,7± 2,1*	8,1±2,3 *

Примечание: *p<0,05; *p<0,001– статистическая значимость различия показателей между подгруппами А и Б основной и группы сравнения (по критерию χ^2)

Наличие анаэробной флоры установлено при помощи аминного теста.

«Санитары» влагалища или палочки Додерлейна соответственно выявляли чаще во втором триместре по сравнению с ранними сроками при НБ. В группе сравнения данный показатель визуализировался в 1,7 раз чаще, чем в ранние сроки и, наоборот, в 1,9 раз реже, чем в основной группе (таблица 3.6.).

Установлено, что удельный вес положительного аминного теста, характерного для бактериального вагиноза, оказался более выраженным и выявлен в 2,1 раза больше, в группе сравнения, чем в основной группе: 14,8% и 7,1% случаев соответственно. При увеличении беременности данный показатель в основной группе имел тенденцию к снижению, в то время как в группе сравнения –наоборот, увеличивался (таблица 3.6).

При целенаправленной диагностике методом ИФА в основной группе у 17,2% беременных обнаружены IgG к вирусу простого герпеса и 10,3% - IgG к хламидиям при отрицательном значении IgM, которые свидетельствуют о том, что данный контингент переболел перечисленными инфекциями. В группе сравнения число беременных перенесших вирус простого герпеса и хламидиоз не отличалось от основной группы и составили 16,8% и 11,2% случаев, соответственно.

При выявлении IgM случай далее не анализировался и был исключен из исследования.

Иммуноглобулины G к цитомегаловирусной инфекции, которые свидетельствовали о перенесенной инфекции и формировании иммунитета были обнаружены с одинаковой частотой в обеих группах – 89,6% и 88,9% соответственно.

В то же время – частота известных комменсалов – микоплазмы и уреаплазмы, обнаруженных методом ИФА, при НБ оказалась в 1,7 раза больше у беременных основной группы - 9,1% и 5,2%; в то время как в группе сравнения они составили 5,6% и 2,8% соответственно.

Результаты бактериоскопического исследования наличия анаэробов подтверждены бактериологическими данными, которыми также установлено статистически значимое превалирование гарднереллов. Иммуноглобулины G к

данной патологии обнаружены в основной группе в 1,8 раза меньше, чем в группе сравнения и составили 7,8±3,1 % и 13,9±3,4%, соответственно (p<0,05).

Бактериологическое исследование было проведено в 77 случаях при неразвивающейся беременности и 36 случаях при спонтанном аборте.

Для микрофлоры влагалища у беременных обеих групп была характерна ассоциация условно – патогенной микрофлоры, включающая стафилококк (эпидермальный и золотистый), протей, грибы и кишечную палочку.

В обеих группах выявлена высокая частота анаэробной инфекции, предварительно диагностированная с использованием аминного теста.

Бактериологическая картина спектра микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, была представлена облигатно – аэробными бактериями рода Bacteroides, Fusobacterium, Peptococcus, Mobiluncus, частота которых при НБ – оказалась на 4,5% меньше, чем в группе сравнения (таблица 3.7.).

Таблица 3.7. - Результаты бактериологического исследования содержимого цервикального канала у обследованных беременных

Группы	**Основная группа (n=77)**		**Группа сравнения (n=36)**		**p**
Флора	**n**	**%**	**n**	**%**	
Staphylococcus	14	18,2± 2,4	3	8,3±3,5	>0,05
Streptococcus	16	20,8±3,5	2	5,6±2,3	>0,05
E.coli	5	6,5±2,1	2	5,6±2,2	>0,05
Candida albicans	29	37,7±3,5	12	33,3±4,3	>0,05
E.coli + Staphylococcus	8	10,4±3,2	1	2,8	>0,05
Enterococcus + Staphylococcus	4	5,2±2,1	1	2,8	>0,05
Proteus + Candida albicans + E.coli + Staphylococcus	9	11,7±3,2	4	11,1±3,4	>0,05
Bacteroid + Fuzobacterium	14	18,2±2,4	4	11.1±5,1	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

У 45,5% обследованных с неразвивающейся беременностью в бактериологических исследованиях из цервикального канала обнаружена микст инфекция из двух и более микробов (таблица 3.7.).

Основным представителем аэробной флоры оказались неспецифические микробы – стафилококки и стрептококки, суммарная частота которых составила 39,0% (таблица 3.7.).

В обеих группах у обследованных была высеяна грибковая инфекция, представителем которой явились кандиды. Инфицированность грибами рода Candida albicans оказалась самой высокой и была выявлена в каждом третьем случае (таблица 3.7.).

Клинические проявления, характерные для данной патологии, включающие зуд, жжение, творожистые выделения отсутствовали в 81,8% случаев у беременных основной группы и 83,3 % - группы сравнения.

В основной группе клинические проявления кандидоза характеризовались неприятными выделениями у 11,7% обследованных, 6,5% - предъявляли жалобы на зуд; в группе сравнения - 11,1% и 5,6%, соответственно.

Следует отметить, что грибковое поражение с ростом беременности диагностировали чаще, чем в ранние сроки гестации.

Доля условно патогенной флоры в биотопе влагалища повышалась с увеличением срока гестации.

Клинические показатели в исследуемых группах находились в пределах референсных значений, статистически не отличались: температура тела колебалась в пределах от 36,2± 0,4 до 36,3± 0,07 ^{0}С; ЧДД - 16,3±0,9 - 17,6±0,5 в минуту, пульс - 73,2±1,7 - 83,9 ±,9; систолическое АД - 92,6±2,8 - 103,8±2,9 диастолическое АД - 61,9±2,4 - 63,8±4,9 мм рт ст. Показатели пульса в сочетании с температурой являются косвенным подтверждением отсутствия острого гнойно-воспалительного процесса у обследованного контингента.

Анализ репродуктивного анамнеза у исследуемых групп показал, что в основной группе в каждом пятом случае женщины имели в анамнезе от 5 до 7, а в каждом шестом - от 8 до 12 плодовых потерь.

В отличии от группы с НБ, при самопроизвольном выкидыше при сроке беременности, соответствующем сроку гестации, подобный контингент оказался в 3,4 раза меньше.

Таким образом, результатами сравнительного анализа установлено, что значимыми факторами в репродуктивных потерях при неразвивающейся беременности в сочетании с нарушением свёртывающей системы крови является статистически значимое увеличение данной патологии в возрасте 35 лет и старше. Установлена статистически значимая роль нарушения обменных процессов, которые проявляются в виде ДМТ или избыточной массы тела и ожирения в прекращении развития плода.

Среди соматической патологии в обеих группах явилась высокая частота диффузного увеличения щитовидной железы, удельный вес которых составил более половины в обеих группах обследованных, и заболеваний мочевыводящих путей. Следует подчеркнуть, что среди заболеваниий почек, бессимптомная бактериурия в основной группе оказалась выше хронического пиелонефрита в 5,9 раза, а в группе сравнения – в 3 раза.

3.2. Оценка маркеров периферической крови для ранней диагностики неразвивающейся беременности, обусловленной нарушением свёртывающей системы крови

Средний уровень эритроцитов и гемоглобина у женщин с потерей плода в ранние сроки беременности в основной группе оказался в пределах физиологических границ. В группе сравнения при потере плода в 13-21^{+6} недель гестации содержание гемоглобина в группе сравнения соответствовало анемии лёгкой степени (таблица 3.8).

Среднее содержание лейкоцитов оказалось в пределах физиологических границ, однако в основной группе их количество оказалось статистически значимо больше, при этом среднее число палочкоядерных нейтрофилов при поздней потере и НБ приближалось к верхней границе нормы.

Выраженные отличия данного показателя оказались меньше на 1,5% в ранние и на 0,6% в поздние сроки гестации (таблица 3.8)

Среднее содержание тромбоцитов оказалось в пределах референсных значений в обеих группах, однако во всех случаях их содержание оказалось меньше 300 000 х 10^9/л.

Несмотря на диапазон колебаний лимфоцитов в исследуемых группах в пределах физиологических границ, их показатели отличались внутри каждой группе: в основной группе при сроке беременности удельный вес лимфоцитов оказался на 1,9% больше при поздней потере плода, а в группе сравнения внутригрупповая разница составила 3,6%.

Содержание моноцитов также отличалось в обеих группах, при этом в основнойгруппе имела место тенденция к снижению, в то время как в группе сравнения – к повышению.

Таблица 3.8. - Гемограмма у обследованных женщин

Группы	**Основная группа**		**Группа сравнения**	
Подгруппы	**А**	**Б**	**А**	**Б**
Показатели				
Гемоглобин, г/л	117,4±3,2	116,0±3,1	119,5±3,4	109,9±3,3
Эритроциты, Х10^{12}/л	3,89±0,17	3,92±0,21	3,88±0,21	3,74±0,19***
Лейкоциты, Х 10^3/л	6683,1±34,1	6704,2±0,36	5918,2±47,6*	5685,3±52,7**
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,6±1,8	5,7±1,9	3,1±1,2*	4,9±1,2
Гранулоциты,%	65,6±2,9	67,0±2,9	66,3±3,5	70,3±2,7
Лимфоциты, %	24,4±2,8	22,5±3,0	25,7±3,3	22,1±2,9
Моноциты, %	3,3±1,6	4,2±1,7	3,1±1,4	2,8±1,3**
Тромбоциты, х10^9/л	245 043,4± 187,5	247 023,1± 210,8	245 673± 212,1	270 158± 231,3

Примечание: *р <0,05;**р <0,01; ***р <0,001 статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в основной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Результатами сравнительной оценки отношения тромбоцитов к лимфоцитам установлено, что при исходном физиологическом значении абсолютных чисел данных показателей, их соотношение статистически значимо отличается.

В основной группе отношение тромбоцитов к лимфоцитам превышало 150 вне зависимости от срока гестации, но более выражено в 13-21$^{+6\ дней}$ недели беременности. В группе сравнения данный показатель оказался меньше, как в ранние, так и поздние сроки беременности (таблица 3.9.).

Таблица 3.9. - Отношение тромбоцитов к лимфоцитам у обследованных беременных

Подгруппы	**Отношение тромбоцитов к лимфоцитам (M±SE)**		**P**
	Основная группа	**Группа сравнения**	
Подгруппа А	152,0±4,9 (n =97)	112,0±7,9 (n =24)	=0,000 (<0,001) (U =558,0; z =3,94)
Подгруппа Б	170,7±8,9 (n =46)	136,7±5,6 (n =25)	=0,010 (<0,05) (U =363,5; z =2,54)
P	=0,049 (<0,05) (U =1775,0; z =-1,97)	=0,006 (<0,01) (U =165,0; z =-2,69)	

Примечание: **p <0,01, ***p <0,001 статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в основной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

При поздней потере НБ отношение тромбоцитов к лимфоцитам также оказалось выше, чем в группе сравнения, разница статистически значима отличалась в 1,3 раза (таблица 3.9.).

Сравнительный анализ внутри группы в зависимости от срока гестации при НБ продемонстрировал статистически значимую разницу с увеличением гестационного возраста, которая при поздней потере плода оказалась выше в 1,13 раза (p = 0,049).

Аналогичное повышение отношения тромбоцитов к лимфоцитам с ростом беременности было выявлено в группе сравнения (p = 0,006) (таблица 3.9.).

Сравнительный анализ отношения тромбоцитов к лимфоцитам в подгруппах показал, что данный показатель при сроке 0-12^{+6} дней недели беременности оказался статистически значимо выше в 1,4 раза при прекращении беременности по сравнению с группой, где самопроизвольный выкидыш происходил в сроке, соответствующем гестации ($p < 0,001$).

Показатели красной крови и лейкоцитарной формулы при различном ИМТ статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Для беременных с избыточной массой тела и ожирении выявлена тенденция к снижению тромбоцитов и повышению лейкоцитов.

Обращает внимание увеличение палочкоядерных нейтрофилов в поздние сроки беременности при спонтанной потере плода, соответствующей сроку гестации, однако колебания находились в пределах физиологических границ.

Данные изменения были параллельны СОЭ, которая оказалась выше в группе сравнения (таблица 3.10.).

Таблица 3.10. Показатели гемограммы у женщин с НБ при различной массе тела

Показатели	Норма	ДМТ	Избыточная масса тела	Ожирение	p
Эритроциты	3941,6±34,1	3940,0±60,8	3885,7±66,8	3893,3±72,7	>0,05
Hb, г\л	118,9±1,0	118,4±2,2	116,2±2,0	117,2±2,0	>0,05
Тромбоциты, х 10^3/л	246 621,6 ±4647,8	253 800,0 ±8241,3	244 828,6 ±5046,1	246 253,3 ±6838,6	>0,05
Лейкоциты, х 10^9/л	6558,4 ±130,7	6775,0 ±265,3	6837,5 ±184,5	7381,3 ±210,9	>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,5±0,3	4,4±0,8	4,6±0,5	5,7±1,1	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,2±1,0	67,4±2,5	67,1±1,3	66,9±1,4	>0,05
Эозинофилы, %	0,89±0,15	0,92±0,37	1,36±0,35	0,93±0,25	>0,05
Лимфоциты, %	26,0±0,9	23,8±2,0	21,7±1,2	23,9±1,5	>0,05
Моноциты, %	3,2±0,2	3,9±0,6	3,7±0,5	2,9±0,8	>0,05
СОЭ, мм\ч	13,2±0,8	12,3±2,1	14,1±1,6	15,8±2,4	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса)

Необходимо отметить, что данная тенденция может быть связана с наличием воспалительного процесса, обусловленном наличием инфекции в матке, которая не проявляется клинически.

Результаты сравнительной оценки отношения нейтрофилов к лимфоцитам показали аналогичную картину, отношения тромбоцитов к лимфоцитам.

Установлено, статистически значимое различие отношения нейтрофилов к лимфоцитам при исходном физиологическом значении перечисленных показателей.

В основной группе с увеличением гестационного возраста отношение нейтрофилов к лимфоцитам при ранней и поздней потере плода не менялось и составило 3,00±0,13 и 3,05±0,19 (p=0,601; U =1659,5; z =-0,52) соответственно (рисунок 3.5).

Сравнительный анализ отношения нейтрофилов к лимфоцитам у обследованных беременных основной и группы сравнения показал статистически значимую разницу.

Так, в основной группе, при сроке гестации до 12 недель, среднее значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам оказалось выше в 1,9 раза, чем в группе сравнения; в то время как в поздние сроки отличалось лишь в 1,1 раза (рисунок 3.5.).

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в группе сравнения при ранней потере плода оказалось в 1,4 раза меньше, чем при поздних сроках и составило 1,95±0,13 и 2,69±0,23 (p=0,009; U =162,0; z =-2,59) (рисунок 3.5.).

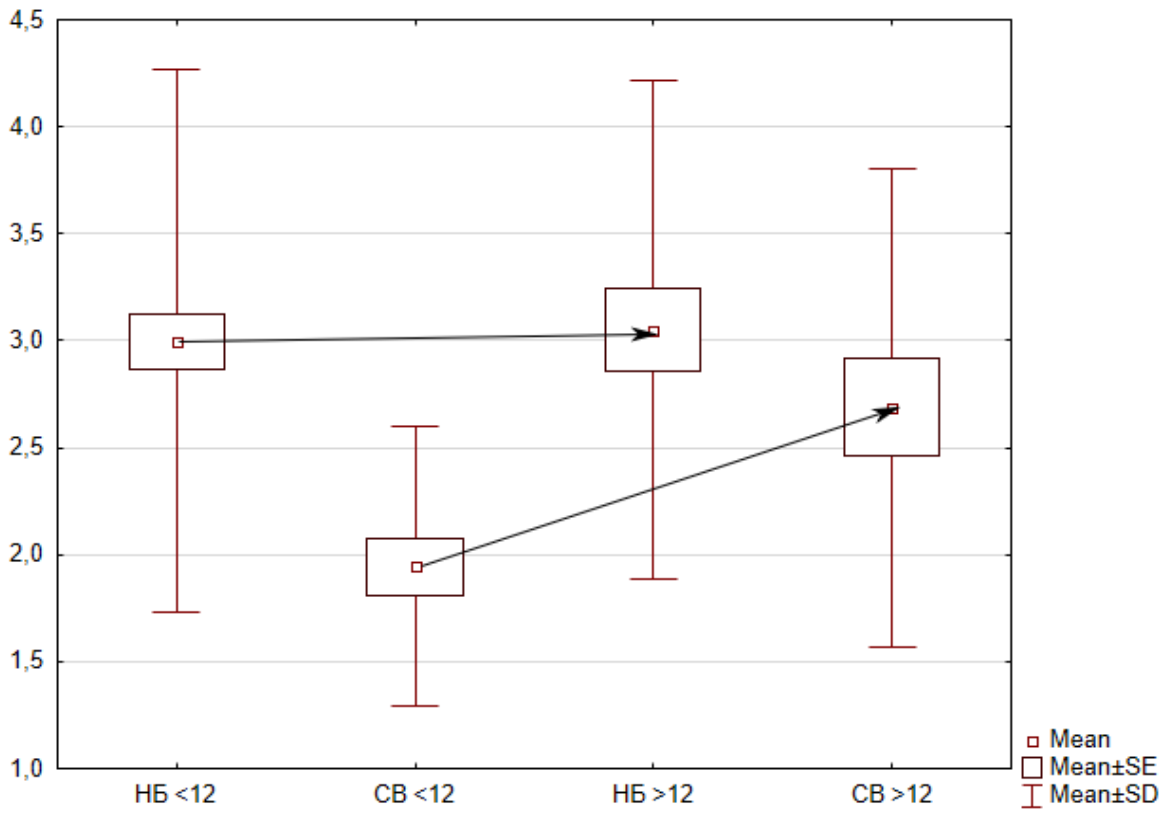

Рисунок 3.5. – Сравнительная оценка отношения нейтрофилов к лимфоцитам у обследованных женщин

Особое внимание было уделено изменению отношения тромбоцитов к лимфоцитам при ожирении.

У женщин с ИМТ выше 30 кг/м^2 при сроке гестации до 12 и 13-22 недель отношение абсолютного числа тромбоцитов к лимфоцитам в основной группе оказались статистически значимо выше, чем в подобной группе сравнения (таблица 3.11.).

Таблица 3.11. - Отношение абсолютного числа тромбоцитов к лимфоцитам при ИМТ более 30 кг/ м^2 у обследованных

Срок беременности, недели	Группы		p
	Основная группа	Группа сравнения	
0-12	121,15±16,03	89,06±8,39	<0,05
12-22	160,44±64,61	142,35±40,40	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Аналогичные изменения обнаружены при анализе отношения нейтрофилов к лимфоцитам: при сроке гестации до 12 недель отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе оказалось достоверно выше, чем в группе сравнения: 2,99±0,54 и 1,77± 0,34 ($p<0,001$).

Таким образом, результатами исследования выявлено, что при содержании тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в средненормативных пределах, отношение тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам отличалось.

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам при НБ, оказалось статистически значимо выше, чем при выкидыше, соответствующем сроку гестации.

Сравнительный анализ в зависимости от срока гестации при НБ и выкидыше, соответствующем сроку гестации, продемонстрировал статистически значимую разницу, которая оказалась выше при поздней потере плода. Аналогичное повышение отношения тромбоцитов к лимфоцитам с ростом беременности было выявлено в группе сравнения.

В результате анализа не было выявлено разницы между показателем отношения нейтрофилов к лимфоцитам при НБ при ранней и поздней потере плода.

Сравнительный анализ отношения нейтрофилов к лимфоцитам у обследованных беременных с прекращением развития плода и соответствующем сроку гестации, показало выраженную разницу в ранние сроки.

В основной группе, при сроке гестации до 12 недель, среднее значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам оказалось выше в 1,9 раза, чем в группе сравнения; в то время как в поздние сроки отличалось лишь в 1,1 раза.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в группе сравнения при ранней потере плода оказалось в 1,4 раза меньше, чем при поздних сроках.

Результатами исследования установлено, что определение отношения тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам следует использовать

в качестве маркёра тромбофилии и иммунного ответа для НБ, как доступного и малозатратного скринингового метода диагностики и прогнозирования НБ.

3.3. Оценка системы гемостаза крови при потере плода в ранние и поздние сроки гестации

Анализ системы гемостаза проведен 80 беременным, из них 60 – основной и 20 - группы сравнения. Оценка первичного механизма гемостаза проведена с использованием анализа показателей внешнего и внутреннего пути свёртывания крови.

3.3.1. Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и коагуляционного потенциала крови при репродуктивных потерях плода

Изучение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза проведено на основании определения общего числа тромбоцитов и фактора Виллебранда.

Содержание тромбоцитов до 12 недель составило в основной группе - 245 043,4±187,5; в группе сравнения - 247 023,1±210,8 Х 10^9/л; при сроке гестации более 12 недель: 245 673±212,1 и 270 158±231,3 Х 10^9/л. соответственно. Несмотря на колебания тромбоцитов в пределах физиологических границ, при поздней потере плода и НБ их оказалось меньше на 23 000 Х 10^9/л, чем в группе сравнения.

Содержание фактора Виллебранда в обеих группах оказалось в пределах референсных значений. У обследованного контингента не было обнаружено случаев, свидетельствующих о наличии болезни Виллебранда. В то же время, отсутствовала стимуляция эндотелиальных клеток, которая проявляется увеличением экспрессии фактора Виллебранда, при физиологической беременности. В обеих группах содержание фактора Виллебранда оказалось на нижней границе нормы, при этом при НБ во все сроки беременности меньше, чем в группе сравнения (рисунок 3.6.).

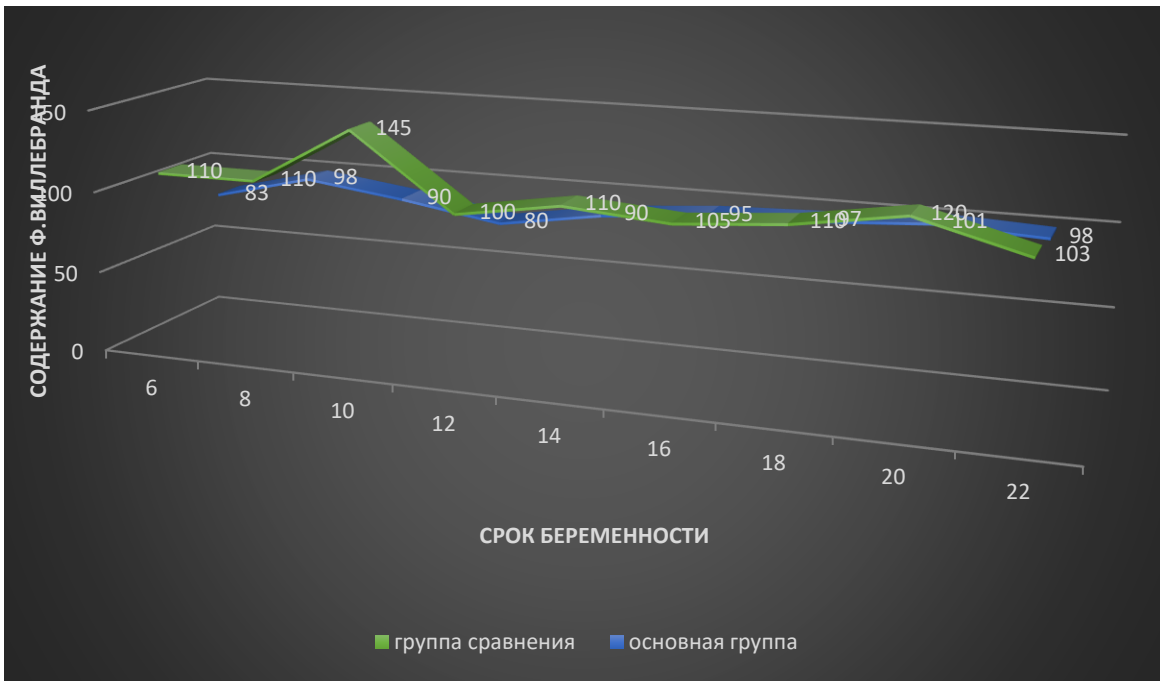

Рисунок 3.6. - Содержание фактора Виллебранда в динамике беременности у обследованных групп

Содержание фактора Виллебранда с началом второго триместра в обеих группах практически не отличалось и соответствовало референсным значениям во время беременности При прерывании беременности соответственно сроку гестации показатели экспрессии фактора Виллебранда идентичны физиологической беременности и составили 110,93± 8,5% . НБ при сроке беременности более 12 недель снижалось в среднем до 101 ± 11,5% (рисунок 3.6.).

Сравнительный анализ коагуляционного потенциала крови основной и групп сравнения демонстрировал его снижение при НБ.

Так, содержание фибриногена при НБ снижалось с увеличением гестационного возраста. В группе сравнения, содержание фибриногена не отличалось от показателей при физиологическом течении беременности и имели тенденцию к росту с увеличением срока гестации (рисунок 3.7.).

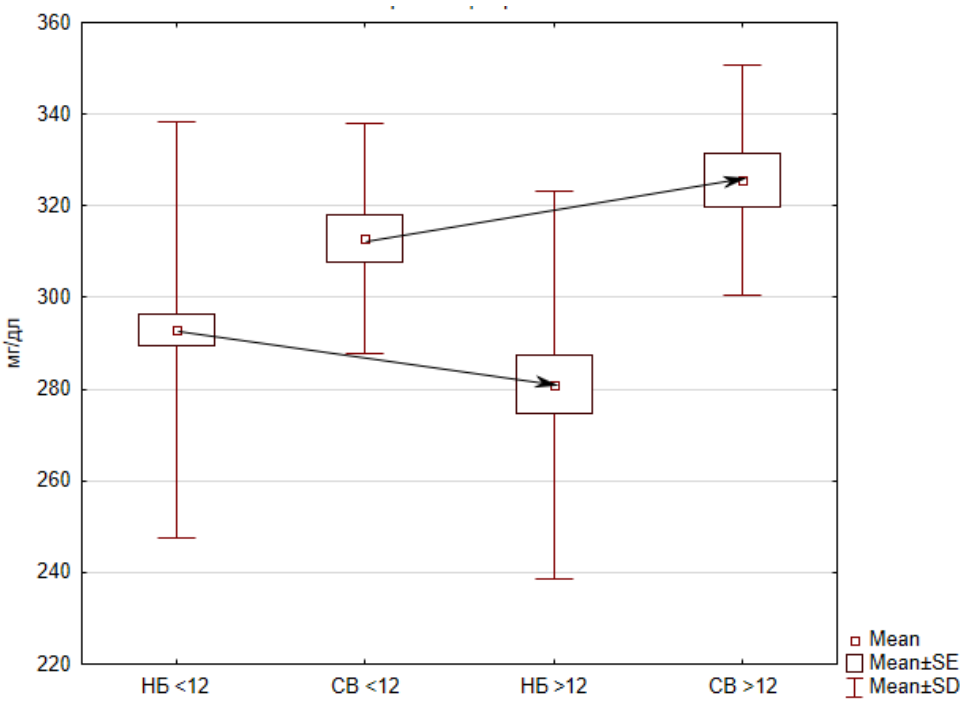

Рисунок 3.7. - Содержание фибриногена у обследованных беременных

Сравнительным анализом оценки содержание фибрина установлено его статистически значимое снижение в основной группе, в отличии от группы сравнения при ранней (p<0,05) и поздней потере плода (p<0,001) (таблица 3.12.).

Таблица 3.12. - Содержание фибрина у обследованных беременных с НБ и выкидыше, соответствующем сроку гестации, г/л (M±SE)

Срок беременности, недели	Основная группа	Группа сравнения	p
0 – 12^{+6}	13,2±0,1 (n =164)	14,1±0,2 (n =24)	=0,025 (<0,05) (U =1412,5; z =-2,27)
13 – 21^{+6}	12,6±0,3 (n =44)	14,7±0,3 (n =20)	=0,000 (<0,001) (U =138,0; z =-4,51)
P	=0,040 (<0,05) (U =2891,5; z =2,05)	=0,149 (>0,05) (U =178,0; z =-1,55)	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между вариационными рядами (по U-критерию Манна-Уитни).

Сравнительный анализ показал, что содержание фибриногена у беременных при сроке гестации 0-11^{+6} недель гестации отличался на 350 мг% в

обеих подгруппах, в то время как при сроке гестации 13-21^{+6} недель разница оказалась больше на 40 мг%.

Аналогичные изменения диагностированы в содержании фибрина крови. Колебания содержания фибрина в обеих группах отличались, но при этом оказались в пределах физиологических границ.

Сравнительный анализ показателей фибриногена и фибрина в зависимости от веса женщин при НБ показал отсутствие статистической значимости, разница составила на 0,18 мг при ДМТ и 0,33 мг при избыточной массе тела.

При НБ содержание фибриногена статистически не отличалось.

В группе сравнения содержание общего фибрина при нормальном и низком ИМТ оказалось примерно одинаковым: 13,1±0,2 и 13,3±0,5 (p>0,05) соответственно, общего фибриногена - 288,9±4,7 и 295,7±11,3 (p>0,05) (таблица 3.13).

Средние показатели перечисленных показателей при избыточной массе тела и ожирении оказались статистически значимо выше в сравнении с нормальным ИМТ: содержание фибрина 14,1±0,3 и 15,9±0,2; фибриногена - 411,5±6,6 и 406,9±4,6.

Таблица 3.13. - Содержание фибриногена/фибрина у женщин с НБ с различной массой тела

Группы Показатели	**Подгруппа А**		**Подгруппа Б**	
	ДМТ	Избыточная масса тела	ДМТ	Избыточная масса тела
Фибриноген	295,3±3,3	300,4±9,9	306,2±5,7	309,1±22,8
P	>0,05		>0,05	
Фибрин	13,48±0,17	13,30±0,42	13,77±0,26	13,44±0,73
P	>0,05		>0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между вариационными рядами (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ содержания фибрина демонстрирует тенденцию к увеличению при ранней и поздней потере плода при избыточной массе тела беременной, однако данные параметры оказались статистически незначимы и находились в пределах физиологических границ. Содержание фибриногена, который

является основным показателем коагуляционного потенциала, также показал отсутствие изменений. Средние значения фибрина и фибриногена находились в соответствии друг с другом (таблица 3.13.).

Содержание антигемофильного фактора А (фактор VII) у беременных с НБ и развивающейся беременностью оказалось в пределах нормативных значений.

В основной группе при ранней потере плода содержание фактора VII оказалось больше, чем в аналогичной подгруппе группы сравнения на 12,5% и составило 123,4±5,6% и 110,9±4,7%, соответственно.

В подгруппе Б основной группы содержание фактора VII оказалось на 7,8% больше и составило 111,4±5,8%, в группе сравнения – 106,6±8,8%.

Содержание фактора Кристмаса (фактор IX) у беременных обеих групп также находилось в пределах физиологических границ вразличные сроки гестации. В основной группе при сроке 0-12^{+6} недель данный показатель составил 120,3±11,4%; в 13-21^{+6} недель 122,2±21,4%; в группе сравнения – 115,6±9,3% и 109,7±19,2%

Содержание D-димера, проведенное у беременных группы риска при поступлении, показало отсутствие статистически значимых изменений зависимости от срока гестации в обеих группах: в основной группе они колебались от 17,5 до 42,3 нг/мл, среднее содержание составило 25,31 ± 8,1нг/мл; в группе сравнения колебания составили от 16,5 до 39.4 нг/мл, среднее содержание - 23,38 ± 7.1 нг/мл.

Содержание АЧТВ соответствовало таковому при физиологической беременности - 30,65± 5,4 сек в ранние и 29,52 ± 8,2 сек в поздние сроки беременности в основной и 34,6 ±6,2 сек и 36,28 ±4,9 сек - в группе сравнения соответственно.

Тромбиновое время в обеих группах оказалось при поступлении в пределах физиологических границ, а среднее их значение соответствовало: 18,1 ± 3,2 сек и 15,5 ± 4,7 сек.

Активность АТ III при физиологической беременности меняется незначительно, однако при НБ нами установлено его снижение до 102,88 ± 23,5 в основной и 98,3±34,1 – в группе сравнения.

Перечисленные показатели не имеют статистически значимых изменений в динамике физиологически протекающей беременности. В исследуемых группах их содержание не отличалось от референсных значений.

Также не было выявлено патологических изменений в содержании протеина С в обеих группах, которое оказалось примерно одинаковым. Зависимости от срока гестации также не было выявлено. Так, при НБ в ранние сроки беременности, данный показатель составил 1,09±0,05 ЕД, в поздние – 1,0 ± 0,4 ЕД. В группе сравнения он составил также 1,0±0,3 и 0,95±0,6 ЕД в обеих подгруппах.

Определение содержания протеина S при различной массе тела не обнаружило значимых различий. У беременных с нормальным ИМТ среднее содержание протеина S составило 1,07±0,18.

Анализ данного показателя также не выявил статистически значимых изменений при избыточной массе тела и ожирении: 1,09±0,19 и 1,0 ±0,05; в группе сравнения при избыточной массе тела - 1,06±0,05.

Протромбиновый индекс в разные сроки беременности при НБ существенно не менялся и составил 106,8±22,8% при сроке гестации 0-12^{+6} недель и 106,3±21,4% при сроке 13-21^{+6} недель беременности ($p>0,05$).

В группе сравнения протромбиновый индекс при ранней и поздней потере плода составил соответственно - 110,4 ± 21,1 и 106,21 $\pm$23,4%.

АЧТВ имел тенденцию к росту в подгруппе А и Б основной группы от 88,2 $\pm$23,4 и 99,3 $\pm$26,4 сек.

МНО колебалось в подгруппах А и Б в пределах 1,1 и 1,75 в основной и 1,1 и 1,2 в группе сравнения. Однако данные показатели оставались в пределах физиологических границ.

Анализ показателей гемостаза при различной массе тела не выявил статистически значимых различий (таблица 3.14).

В то же время было обнаружено, что среднее значение АЧТВ незначительно отличалось при различной массе тела: оказалось наименьшим при ДМТ по сравнению с избыточной массе тела и ожирении.

Протромбиновое время при нормальной массе тела оказалось практически идентичным показателям беременных с различной массой тела, однако его средние значения оставались в пределах референсных значений.

Соответственно изменениям ПВ оказался и ПТИ, показатели которого оказались самыми высокими у беременных с нормальной массе тела. При различной массе тела ПТИ оказался в пределах физиологических границ, но при избыточной массе тела он отличался на 7%, а при ожирении соответствовал нормативным показателям. При ДМТ и ожирении показатели ПТИ оказались одинаковыми (таблица 3.14.).

Таблица 3.14. - Показатели свертывающей системы крови при различной массе тела у женщин с НБ

Вес тела / Показатели	Норма	ДМТ	Избыточная МТ	Ожирение	p
АЧТВ\сек	31,7±1,6	28,0±2,6	30,3±2,2	29,5±2,9	p_1,p_2,p_3 >0,05
Протромбиновое время	17,1±2,3	16,8±1,6	16,5±1,9	16,2±2,2	p_1,p_2,p_3 >0,05
Протромбиновый индекс	112,2±3,5	110,7±6,9	105,3±6,2	111,3±8,9	p_1,p_2,p_3 >0,05
МНО	1,1±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	1,0±0,2	p_1,p_2,p_3 >0,05
ВРП	98,6±6,3	84,3±7,0	78,7±0,3	111,7±16,9	p_1,p_2,p_3 >0,05
Фактор Виллебранда	119,6±12,3	84,0±6,0	111,9±9,7	105,8±16,4	p_1,p_2,p_3 >0,05
Протеин С	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	p_1,p_2,p_3 >0,05
Антитромбин III	131,1±10,4	84,7±2,9	103,6±7,6	100,8±7,6	p_1,p_2,p_3 >0,05
Каолиновое время	77,7±1,8	75,0±1,5	78,8±6,3	78,0±3,3	p_1,p_2,p_3 >0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между нормой p_1 и ДМТ, p_2 – между нормой и избыточной массой тела, p_3 – между нормой и ожирением группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса):

Соответственно ПТИ, значения МНО колебались при различном индексе массы тела женщины в пределах физиологических границ и составили 1,0 – 1,1

ВРП оказался наивысшим при ожирении, в то время как при избыточной массе тела данный показатель в 1,4 раза был ниже, и практически не отличался от показателя при ДМТ (таблица 3.14.).

Каолиновое время также оказалось в пределах физиологических границ

Средний показатель фактора Виллебранда оказался наименьшим при ДМТ, когда его содержание было в 1,4 раза меньше, чем при нормальном ИМТ (таблица 3.14.)

Тромботест в основной группе в ранние и поздние сроки гестации соответствовал у 98,9% IV-V степени.

В группе сравнения тромботест в ранние и поздние сроки гестации соответствовал также IV-V степени.

Содержание протеина С во всех группах оказалось в пределах физиологических границ, что свидетельствует об отсутствии генетически обусловленной патологии крови.

3.3.2. Оценка содержания антифосфолипидные антитела у беременных с неразвивающейся беременност и самопроизвольном выкидыше, соответствующем сроку гестации

Определение АФА у обследованного контингента обусловлено их значением в системе гемостаза. АФА способствуют повреждению эндотелия, активируют тромбоцитарное звено гемостаза и повышают коагуляционный потенциал крови.

Среднее содержание β_2 ГП I в основной группе оказалось в 1,99 раз больше, чем в группе сравнения: 8,43±0,56 и 4,23±0,16 ($p<0,001$).

Однако данный показатель у беременных, имеющих в анамнезе две и более НБ, превышал средние показатели группы сравнения с аналогичным анамнезом

в 2,6 раза при сроке гестации менее 13 недель и в 1,6 раз при поздней потере плода (таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Содержание β_2 гликопротеина I у беременных в зависимости от срокагестации, ЕД/мл (M±SE)

Срок беременности, недели	**Показатели**		
	Основная группа	Группа сравнения	P
0 – 12^{+6}	10,258±0,816 (n =15)	3,989±0,147 (n =14)	=0,000 (<0,001) (U =0; z =4,56)
13 – 21^{+6}	6,464±0,226 (n =14)	4,026±0,175 (n =14)	=0,000 (<0,001) (U =2,0; z =4,39)
P	=0,000 (<0,001) (U =8,5; z =4,19)	=0,946 (>0,05) (U =96,5; z =-0,05)	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между вариационными рядами (по U-критерию Манна-Уитни).

Общее содержание β_2 ГП у беременных, имеющих в анамнезе 2 и более НБ, оказалось в 2, 1 раза больше, чем при потере плода, соответствующей сроку гестации (рис.3.8.) (p<0,001) (U =2,0; z =6,44).

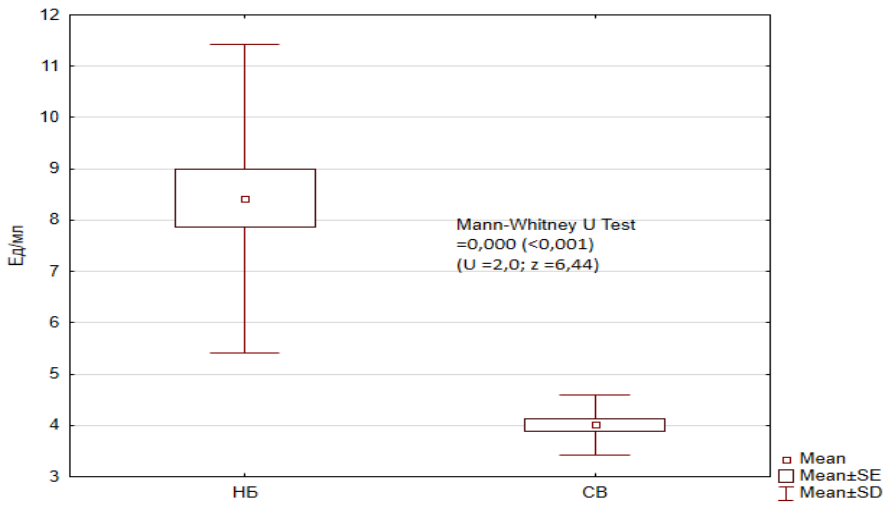

Рисунок 3.8. - Содержание β_2 гликопротеина 1 при НБ и СВ, соответствующем сроку гестации

Следует указать, что числовые значения содержания β_2 ГП I в основной группе оказались меньше патологических цифр, которые необходимы для диагностики АФС.

Однако статистические различия по сравнению с группой сравнения были выражены, что послужило основанием для определения других АФА.

Содержание кардиолипина при неразвивающейся беременности в общей группе оказалось выше в 1,6 раза, чем при прерывании беременности, соответствующей сроку задержки менструации: средние значения содержания кардиолипина составили 6,999±0,485 и 4,508±0,182 Ед/мл (p <0,001, U = 78,0; z =5,23) соответственно.

Было установлено, что содержание кардиолипина при сроке гестации 0 – 12^{+6} недель беременности в основной группе оказалось в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения.

Аналогичная картина была характерна и для группы сравнения, однако при потере плода, соответствующей сроку гестации показатели практически не отличались (таблица 3.16.). В поздние сроки беременности содержание кардиолипина в основной группе оказалось в 1,4 раза больше (таблица 3.16).

Таблица 3.16. - Содержание кардиолипина при неразвивающейся беременности, Ед/мл (M±SE)

Срок беременности, недели	**Группы**		
	Основная группа	Группа сравнения	P
0 – 12^{+6}	7,737±0,855 (n =15)	4,543±0,244 (n =14)	=0,000 (<0,001) (U =15,5; z =3,89)
13 – 21^{+6}	6,207±0,336 (n =14)	4,472±0,278 (n =14)	=0,000 (<0,001) (U =21,0; z =3,52)
P	=0,134 (>0,05) (U =70,0; z =1,51)	=0,874 (>0,05) (U =94,5; z =-0,14)	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между вариационными рядами (по U-критерию Манна-Уитни).

Сравнительный анализ содержания антител к кардиолипину в основной и группе сравнения показал идентичность изменениям в содержании β_2ГП 1.

С увеличением срока беременности показатели кардиолипина имели тенденцию к снижению, однако данные не были статистически значимы.

Аналогичная зависимость была установлена в содержании кардиолипина в основной и группе сравнения (рисунок 3.9) ($p<0,001$) ($U=78,0$; $z=52$).

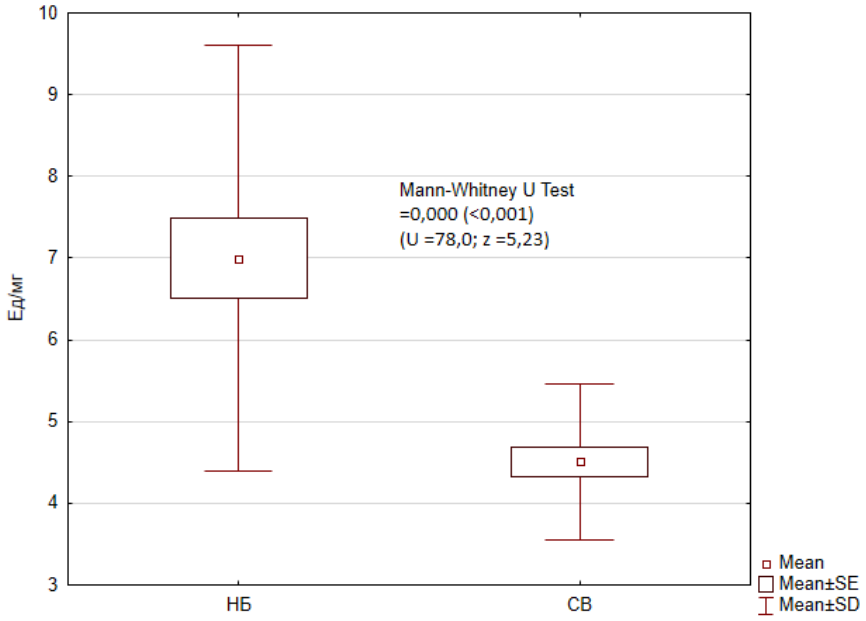

Рисунок 3.9. Содержание кардиолипина при НБ и СВ, соответствующем сроку гестации

Детальный анализ показателей АФА в зависимости от ИМТ демонстрирует отсутствие зависимости от массы тела при сравнении нормальной массы тела и ДМТ, при которых содержание АФА оказалось, в пределах нормативных значений.

Иная картина выявлена , при избыточной массе тела и ожирении, когда суммарное количество антител к кардиолипину отличалось в 3,1 раза.

Сравнительный анализ содержания к β_2 гликопротеину 1 повторяет данную тенденцию, однако различие оказывается в 2 раза больше – в 6,7 раз по сравнению с нормальным ИМТ (рисунок 3.10).

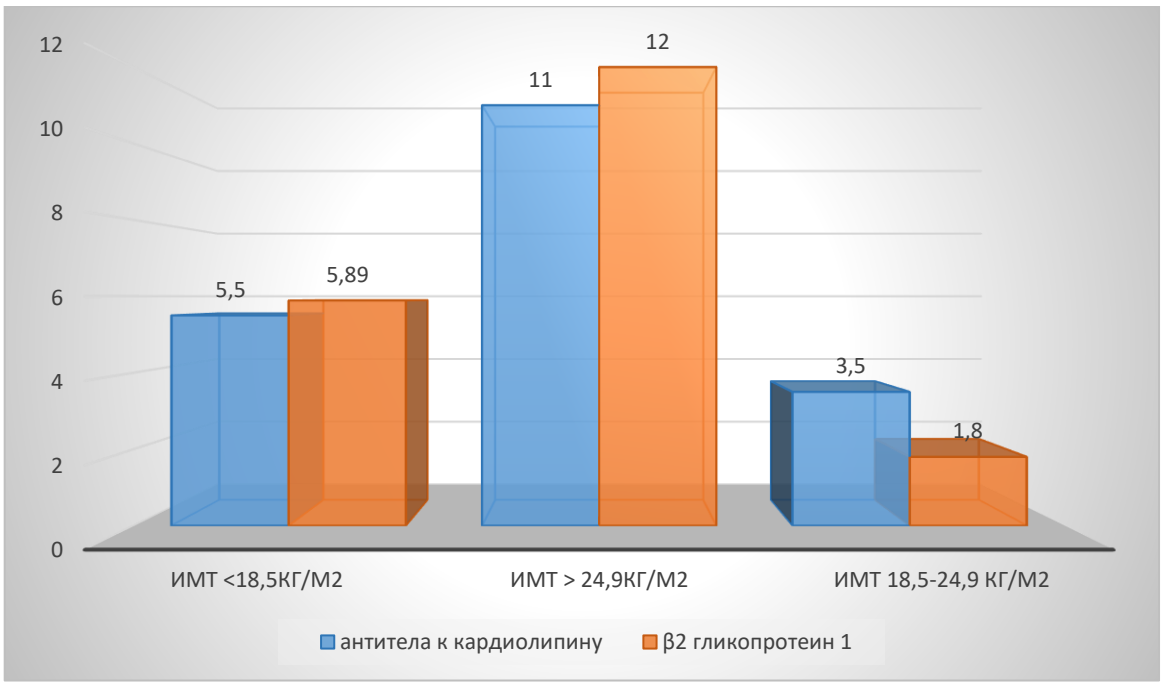

Рисунок 3.10. – Среднее содержание антифосфолипидных антител при различной массе тела

Сравнительный анализ зависимости содержания АФА при ИМТ более 30 кг/м^2 демонстрирует, что антитела к кардиолипину до 12 недель в основной группе превышали таковые при поздней потере плода, однако разница в их содержании оказалась менее 3 раз.

Так, различие в содержании антител к β_2 гликопротеину 1 в ранние сроки беременности оказалось в 2,6 раза больше, а в при поздней потере плода – отличались в 1,6 раза (таблица 3.17).

Содержание антител к кардиолипину также оказалось больше при НБ: в ранние сроки в 1,7 раза; в поздние – 1,4 раза, но оказалось менее выражено, чем для β_2 гликопротеину 1 (таблица 3.17).

Следует признать, что при средненормативных показателях АФА в пределах референсных значений их содержание при НБ превышает таковые группы сравнения. Детальный анализ акушерского анамнеза беременных, страдающих избыточной массой тела и ожирением не выявил симптомов АФС, кратность потерь плода не была более 2-х, отсутствовало последовательное их прерывание , характерное для АФС.

Таблица 3.17. Содержание антифосфолипидных антител у беременных с потерей плода с ИМТ более 30 кг/м^2

Группы Показатели	до 12 недель		более 12 недель	
	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=14)	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=14)
Антитела к β_2 гликопротеину 1	10,26±0,82	3,99±0,15	6,46±0,23	4,03±0,18
P	<0,001		<0,001	
Антитела к кардиолипину	7,74±0,85	4,45±0,24	6,21±0,34	4,47±0,28
P	<0,001		<0,001	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, проведенный анализ показателей гемостаза демонстрирует, что при НБ в ранние и поздние сроки гестации статистически значимыми являются определение уровня фибриногена и фибрина, которые можно исследовать для оценки эффективности коррекции гемостаза. Необходимо принять вовнимание, что среднее содержание фибриногена и фибрина не может служить ориентиром при его однократном измерении в отличии от расчета определения отношения тромбоцитов к лимфоцитам, нейтрофилов к лимфоцитам.

У беременных с НБ средненормативные показатели АФА оказались больше в отличии от женщин, у которых потери беременности происходили в сроки соответствующие гестационному сроку, при отсутствии клиинко-лабораторных признаков АФС. Детальный анализ акушерского анамнеза у беременных, страдающих избыточной массой тела и ожирением, также не выявил симптомов АФС, кратность потерь плода не была более 2-х, отсутствовало последовательное их прерывание, характерное для АФС.

Прямопропорциональная зависимость между отношением тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам с уровнем β_2 гликопротеина 1 и кардиолипина позволяет рекомендовать их определение для оценки эффективности терапии.

3.4. Морфологическая характеристика эндометрия и хориона/плаценты у беременных с нарушением гемостаза при неразвивающейся беременности

Для определения связи между потерей плода при сроке беременности 0-21^{+6} недель и нарушением гемостаза, проведено исследование морфологического состояния эндометрия, хориона/плаценты у 63 женщин основной и 20 – группы сравнения.

В подгруппе А основной группы проведено патоморфологическое 45 продуктов зачатия, в подгруппе Б – 18; в группе сравнения - по 10 женщин соответственно.

При анализе морфологической структуры трофобласта и эндометрия у 45 беременных с НБ подгруппы А основной группы установлено превалирование нарушения кровообращения у 68,8% обследованных, которые проявились изолированным кровоизлиянием более, чем у половины данного контингента – 53,3% при незначительном полнокровии сосудов – у 4,4% (рисунок 3.11.).

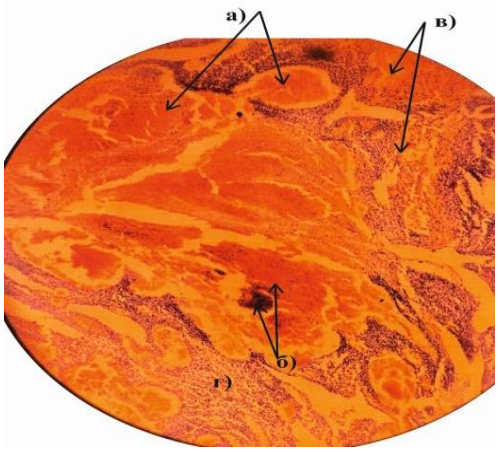

Рисунок 3.11. Патоморфологическая картина при НБ менее 12 недель

а) расширенные полнокровные сосуды б) тромбы в) кровоизлияния с)отёк стромы.

Аналогичная патоморфологическая картина выявлена у беременных с НБ при сроке гестации 13-22 недели. Нарушение кровообращения выявлено

у 75% обследованных, среди них превалировали явления, характерные для тромбофилии в виде кровоизлияний на фоне полнокровия, которые составили 50% и 25% (рисунок 3.12.).

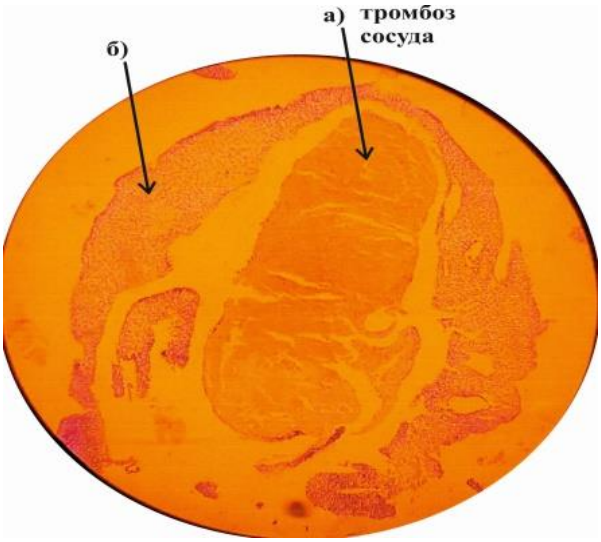

Рисунок 3.12. Патоморфологическая картина при НБ более 12 недель

а) тромбоз б) децидуальная ткань

Окраска гематоксилин эозином х100

В группе сравнения признаки нарушения кровообращения имели место лишь в единичных случаях и проявились преимущественно очаговыми кровоизлияниями и полнокровием без вовлечения сосудов (таблица 3.4.2).

Особый интерес вызывает изменения диаметра сосудов, слабо выраженное паретичское расширение которых диагностировано в каждом десятом случае в группе сравнения, лишь на 1,1% больше в основной группе в первом триместре беременности и на 4,6% больше в поздние сроки (таблица 3.18).

Очаговые кровоизлияния имели место в 4,4 и в 3,8 раза чаще в основной группе в ранние и поздние сроки гестации соответственно.

Особый интерес, который дает основание судить о возможных патогенетических звеньях НБ, вызывает наличие выраженного кровоизлияния в межворсинчатое пространство, которое обнаружено в половине случаев при НБ. Данный факт является свидетельством нарушения

кровотока уже на этапах инвазии хориона, что требует проведения профилактики НБ в ранние сроки гестации (таблица 3.18).

Таблица 3.18. - Нарушение кровообращения у беременных с потерей плода в зависимости от срока гестации

Морфологические признаки нарушения кровообращения	Под-группы	Группы				p_1
		Основная Группа		Группа сравнения		
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Слабо выраженные паретически расширенные сосуды	А	4	8,9	1	10	<0,05
	Б	1	5,6	1	10	>0,05
	p_0	>0,05				
Очаговые гиперемия и кровоизлияния	А	20	44,4	1	10	<0,05
	Б	7	38,9	1	10	<0,05
	p_0	>0,05; χ^2 =0,2*				
Кровоизлияния в межворсинчатое пространство	А	24	53,3	1	10	<0,05
	Б	8	44,4			<0,05
	p_0	>0,05; χ^2 =0,2*				
Полнокровие	А	2	4/4			
	Б	2	11,1	1	10	
	p_0	>0,05				
Количество наблюдений	А	45	100	10	100	
	Б	18	100	10	100	

Примечание: p1 – статистическая значимость различия между основной и группой сравнения; p_0 – статистическая значимость различия между подгруппами (по точному критерию Фишера; * – по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

В то же время полнокровие в сосудах имело место в одинаковой пропорции в обеих группах, что свидетельствует об отсутствии влияния кровотока на исход беременности, и большем значении гемостаза, появление тромбов.

Исследование сосудистого компонента демонстрирует, что первичным фактором ведущим к прекращению развития плода является нарушение

коагуляции, которая приводит к тромбированию сосудов, реже к их паретическому расширению или полнокровию.

Примерно равное соотношение паретически расширенных ссоудов также свидетельствует об их влиянии на прерывание, но не прекращение развития.

Известно, что АФА могут влиять на функцию плаценты через несколько возможных механизмов. Ведущим механизмом является действие друг на друга АФА и прокоагулянтов в результате чего формируется прокоагулянтное состояние. Подтверждением являются тромботические изменения в хорионе/плаценте. Следует подчеркнуть, что перечисленные изменения не считаются специфичными для АФС [90].

У 20% женщин с НБ при сроке беременности менее 12 недель были обнаружены признаки воспалительного процесса, морфологическим субстратом которого явились отёк и нейтрофильные инфильтраты (рисунок 3.11; 3.12).

Равномерная локализация нейтрофильных инфильтратов, ограниченных децидуальной оболочкой диагностирована у 4,4%.

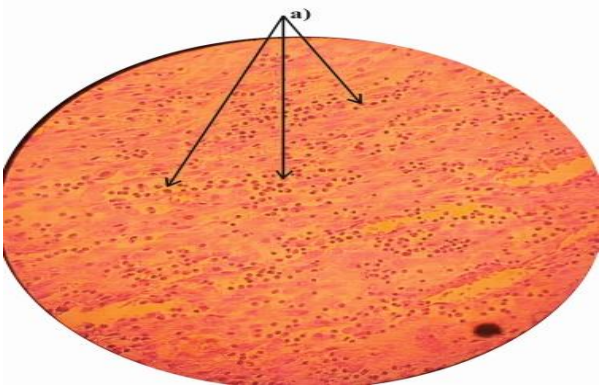

Рисунок 3.13. Децидуальная ткань в группе сравнения
(Окраска гематокислин эозином х100)
а) воспалительнотканные инфильтраты и отёк стромы

Аналогичные изменения выявлены в поздние сроки беременности при НБ, удельный вес воспалительного процесса практически не отличался от ранней потери плода и составил 22,3%.

Морфологические признаки отражали в равной степени как материнскую, так и материнско-плодовую реакцию.

В то же время в основной группе чаще, чем в группе сравнения имела место картина тромбоза сосудов (рисунки 3.13, 3.14).

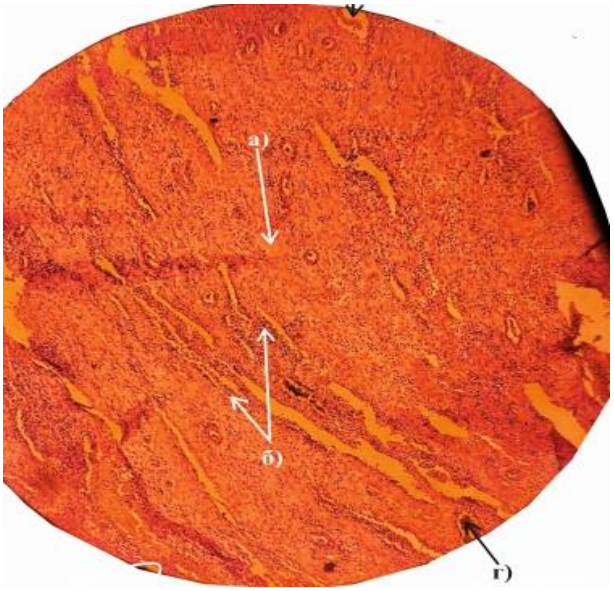

Рисунок 3.14. Децидуальная ткань беременной с НБ
а) отёк б) воспалительнотканный инфильтрат в) кровеносные сосуды г) тромб

В группе сравнения при ранней потере плода у всех, а при сроке беременности более 12 недель – у 70% обследованных имели место признаки воспаления (таблица 3.19).

При позднем сроке гестации в половине случаев в группе сравнения, диагностированы признаки воспалительного процесса в эндометрии, а в ранние – лишь в каждом пятом случае.

Аналогичные явления в децидуальном ткане в основной группе выявлены в 8,9 и 4,5 раз реже, а в межворсинчатом пространстве - в 2,2 и 1,8 реже, чем в группе сравнения (таблица 3.19).

У половины обследованных группы сравнения в поздние сроки диагностированы воспалительные процессы, преимущественно связанные с материнской реакцией. Воспалительный процесс локализованный в

межворсинчатом пространстве диагностирован в 8,9 раз чаще, чем в основной группе в аналогичные сроки гестации.

Таблица 3.19. Воспалительные заболевания при НБ в зависимости от срока гестации

Морфологические признаки воспаления	Под-группы	Группы				p
		Основная группа		Группа сравнения		
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Отсутствуют	А	36	80,0 ± 7,1	0	0	
	Б	14	77,7 ±5,3	3	30±4,5	>0,05
Децидуит	А	2	4,4 ± 0	2	20 ±4.5	<0,05
	Б	1	5,6	5	50 ±5.1	<0,05
Интервилузит	А	4	8,9 ± 1,3	2	20 ±4,5	>0,05
	Б	1	5,6	5	50 ± 5,5	<0,05
Инфильтраты	А	2	4,4 ± 1,0	2	20 ± 3,5	<0,05
	Б	1	5,6	2	20 ±5,1	<0,05
Общее количество исследований	А	45	100	10	100	
	Б	18	100	10	100	

Примечание: p1 – статистическая значимость различия между основной и группой сравнения; p_0 – статистическая значимость различия между подгруппами в каждой группе (по точному критерию Фишера).

Другим механизмом тромбофилии является активация клеток эндотелия ведущее к провоспалительным изменениям, способствующему тромбофилии. У обследованных женщин была исключена урогенитальная инфекция, которая могла быть причиной воспалительных реакций.

У беременных с НБ в каждом третьем случае была выявлена ассоциация стафилококков с кишечной палочкой, а при морфологическом исследовании обнаружены симптомы виллизит, децидуит, механизм появления которых был связан с сочетанной патологией. При ранней потере плода частота децидуита, составила всего лишь 3,8%, а совместная материнско-плодовая реакция оказалась в 3 раза выше и составила – 11,4%.

В отличии от них в группе сравнения установлено значительное превалирование воспалительных заболеваний. При потере плода при сроке

больше 12 недель частота воспалительного состояния, связанного исключительно с материнским фактором составила половину всех обследованных, а при ранней потере плода они были преимущественно связаны с плодово-материнскими факторами и проявились как интервилузит и нейтрофильные инфильтраты в пуповине при незначительной частоте выявленных фибриноидов.

Результаты гемостазиологических и микробиологических исследований подтверждены при гистологическом исследовании плодного яйца и плаценты

Основным патоморфологическим субстратом при НБ явились нарушение кровотока в капиллярах и спиральных артериолах. Ведущими среди них явились очаговые кровоизлияния и кровоизлияния в межворсинчатое пространство, которые имели место у 44,4% и 53,3% обследованных. При поздней потере плода перечисленные поражения имели место у 38,9% и 44,4% соответственно.

Перечисленные поражения в группе сравнения имели место лишь в каждом десятом случае вне зависимости от срока гестации, а кровоизлияния в межворсинчатое пространство были статистически значимо ниже в 5,3 раза ($p<0,05$).

Сочетание полнокровия, кровоизлияний в межворсинчатое пространство и тромбоз ворсин хориона составил около двух третей в основной группе: 74,1% случаев.

Морфологические изменения в плаценте при поздней потере плода характеризовались деструктивными изменениями синцитиотрофобласта, отечно-деструктивным, склерозом ворсин и уменьшением васкуляризации.

Основной характеристикой плацент при повторном прерывании беременности также явились полнокровие и кровоизлияние в межворсинчатое пространство, тромбоз сосудов, дистрофические изменения и отёк ворсин хориона.

При патоморфологическом исследовании у одной пациентки, входившей в в подгруппу А основной группы в плаценте превалировали различные проявления воспалительного процесса.

В основной группе выявлена зависимость между содержанием АФА и частотой кровоизлияний в межворинчатое пространство с образованием вокруг ворсинок фибриноида.

Следует еще раз подчеркнуть, что изменения не были связаны с воспалительным процессом, о чем свидетельствует факт отсутствия патогенной флоры у 70% обследованных с НБ.

При бактериологическом исследовании у 3(100%) женщин основной группы у которых произошло прерывание беременности при сроке гестации менее 12 недель не было обнаружено роста микробов, отношение тромбоцитов к лимфоцитам составило 154,5±3,1.

В то же время специфичные изменения в морфологии хориона и плаценты обнаружены не были, поскольку у 20% женщин группы сравнения также имели место кровоизлияние и тромбоз сосудов и нарушение процессов дифференцирования ворсинок.

Повреждение щёточной каймы синцитиотрофобласта, разобщение синцитио- и трофобласта и их замещение фибриноидными депозитами обнаружены при повторной НБ у одной женщины при сроке беременности 16 недель. Сочетание воспалительного процесса с нарушением коагуляции способствуют гемореологическим нарушениям в ворсинчатом дереве и децидуальной оболочке, что способствует к НБ.

У 1/3 обследованных при высоком уровне АФА были обнаружены инфаркты, в то время как тромбоз спиральных артерий был выявлен у 23% женщин.

Дистрофические поражения диагностированы у 50%.

У беременных с НБ при уровне антифосфолипидных антител, соответствующим верхней границе нормы и ИМТ более 30 кг/м^2 основной находкой явился тромбоз капилляров, который имел место во всех случаях при

сроке гестации от 8 до 10 недель беременности. В исследуемых материалах тромбирование спиральных артерий обнаружено у 33% женщин с НБ, у половины из них обнаружены инфаркты.

В ворсинчатом дереве при потере плода, обусловленном прекращением роста и соответствующем сроку гестации были выявлены разнотипные изменения. Несоответствие созревания ворсинок хориона сроку гестации при НБ имело место у двух третей обследованных. Статистически значимых различий в различные сроки беременности в основной группе не было. Подобные изменения в группе сравнения оказались в 6-7 раз меньше ($p<0,001$) (таблица 3.20).

Таблица 3.20. - Состояние ворсинчатого хориона у обследованных беременных в зависимости от срока гестации

Отношение к сроку гестации	**Под-группы**	**Группы**				**p_1**
		Основная группа (n=45)		**Группа сравнения (n=20)**		
		абс.ч.	**%**	**абс.ч.**	**%**	
Соответствует	А	2	4,4	2	20	<0,05
	Б	12	66,7	9	90	<0,05
	p_0	<0,05		<0,05		
Не соответствует	А	38	84,4	6	60	<0,05
	Б	5	27,8	1	10	<0,05
	p_0	<0,05		<0,05		
Диссоциированное созревание ворсин	А	5	11,2	2	20	<0,05
	Б	1	5,6	0	0	
	p_0	<0,05		<0,001		

Примечание: p1 – статистическая значимость различия между основной и группой сравнения; p_0 – статистическая значимость различия между подгруппами внутри группы (по точному критерию Фишера; * – по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

При поздней потере плода у беременных с НБ в сочетании с нарушениями гемостаза и высоком уровне АФА в хорионе обнаружены ворсины разной степени зрелости, при этом частота диссоциированного развития не имела зависимости от срока гестации (таблица 3.20).

Примечательно, что в поздние сроки беременности при НБ статистически значимо увеличивается удельный вес соответствия ворсинчатого хориона сроку гестации, которое увеличивается 4,4% в первом триместре до 66,7% во втором триместре беременности ($p<0,05$). Аналогичная картина выявлена при СВ, соответствующем сроку гестации (таблица 3.20).

В целом, обращает внимание превалирование несоответствия зрелости плаценты сроку гестации, нарушение созревания ворсин хориона по диссоциированному типу у беременных с НБ.

Следует обратить внимание, что удельный вес диссоциированного созревания оказался характерным для потерь плода при сроке до 12 недель беременности, а в поздние сроки данная патология в основной группе уменьшалась в 2 раза, в группе сравнения отсутствовала. Среди зрелых терминальных ворсин выявляли как зрелые, так и незрелые промежуточные ворсины, а также склерозированные ворсины.

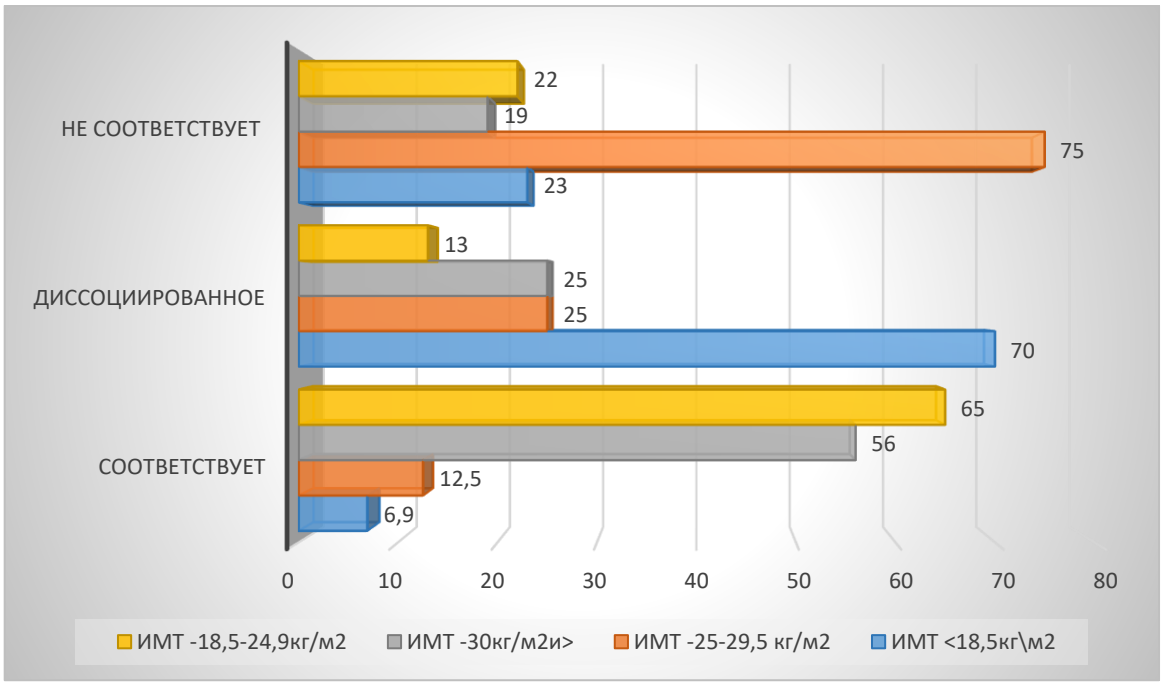

Рисунок 3.15. - Степень созревания ворсин у беременных с потерей плода при различной массе тела женщин

Созревание ворсин отличалось в зависимости от исходной массы тела.

Обнаружена выраженная зависимость степени созревания ворсин при ИМТ 25 кг/м^2 и более, где несоответствие обнаружено у двух/третей при ИМТ от 25 до 29,5 кг/м2, обусловленное диссоциированым развитием ворсин.

Так, при ДМТ несоответствие сроку гестации оказалось в 3 раза меньше, чем при избыточной массе тела и ожирении. Однако диссоциированное созревание ворсин, наоборот, оказалось более выраженным при ДМТ (рисунок 3.15).

Особый интерес вызывает наличие эмбриональных ворсин у 5%, а промежуточных и незрелых ворсин у 50% соответственно.

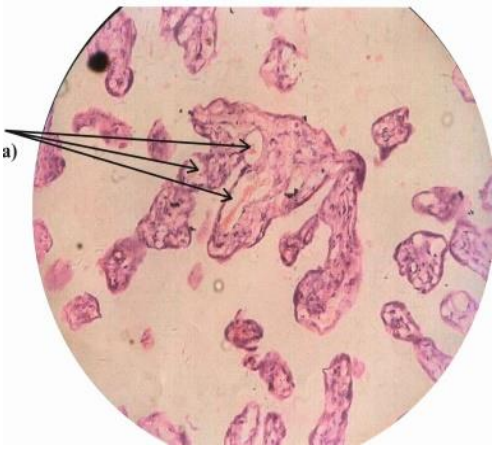

Рисунок 3.16. - Эмбриональные ворсинки хориона (дифференцировка ворсинчатого дерева)

а) расширенные капилляры. Окраска гематоксилин эозином х100

Статистически значимые различия были диагностированы при анализе васкуляризации ворсинок хориона при ранней потере плода при НБ и потерях плода у беременных группы сравнения. У 33,3% основной группы обнаружены бессосудистые ворсины или на одну ворсину приходилось 1-2 сосуда. Лишь у 15% из группы сравнения были выявлены подобные изменения, т.е. ворсины без сосудов или их оказалось меньше 3-х ($p<0,001$) (рисунок 3.16).

Следует подчеркнуть, что у беременных с НБ, антифосфолипидные антитела которых оказались больше 5 Е/мл визуализировались бессосудистые ворсины или число сосудов колебалось в пределах 1-2 на 1 ворсину.

Подобные изменения отсутствовали в группе сравнения и у беременных с НБ, у которых содержание АФА было менее 5 Е/л. Также установлено снижение количества сосудов ворсин у 2-х беременных с НБ, которые имели нарушение в системе гемостаза или имели дефицит антитромбина III и протеина С.

Данные случаи были исключены из дальнейшего анализа, поскольку дефицит протеина S изначально может служить причиной нарушения системы гемостаза вне зависимости от пролонгирования либо прекращения развития беременности.

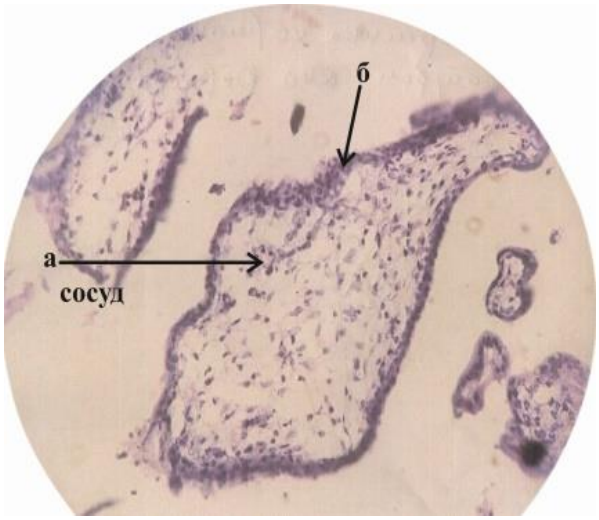

Рисунок 3.17. - Эмбриональные ворсинки хориона с одним сосудом

а) сосуд б) эпителиальный пласт (цитотрофобласт, синцитиотрофобласт)

Аналогичные изменения были обнаружены у беременных с НБ, ИМТ которых превышал 30 кг/м^2 в сочетании с нарушением в системе гемостаза (рисунок 3.16). Фиброз ворсин диагностирован у 5, фибриноид у 2-х.

В двух случаях были обнаружены избыточные отложения фибрина, которые являются характеристикой инволютивно-дистрофических процессов (фибриноид «замуровывал» ворсины и формировал псевдоинфаркты).

Анализ содержания фибрина/фибриногена в указанной группе демонстрировал снижение их количества в венозной крови, однако критически низкие цифры отсутствовали.

Дистрофические поражения оказались незначительно выше в поздние сроки, при этом у 6,3% имелись некробиотические проявления.

Высокая частота фиброза ворсин была характерна для обеих групп с НБ 43,8% в ранние и увеличилась до 62,5% в поздние сроки гестации. Лишь у 6,3% выявлены лейкоцитарная инфильтраци .

Степень инволютивно-дистрофических изменений оказалась более выражена при НБ в ранние сроки гестации, где суммарное количество умеренно и значительно выраженных изменений составила более половины обследованного материала – 55,6%.

У 50% беременных с СВ соответствующем сроку также имело место наличие выраженных инволютивно-дистрофических изменений.

Отсутствие подобных изменений при НБ составило 17,8%, в то время как в группе сравнения – 20% (рисунок 3.19).

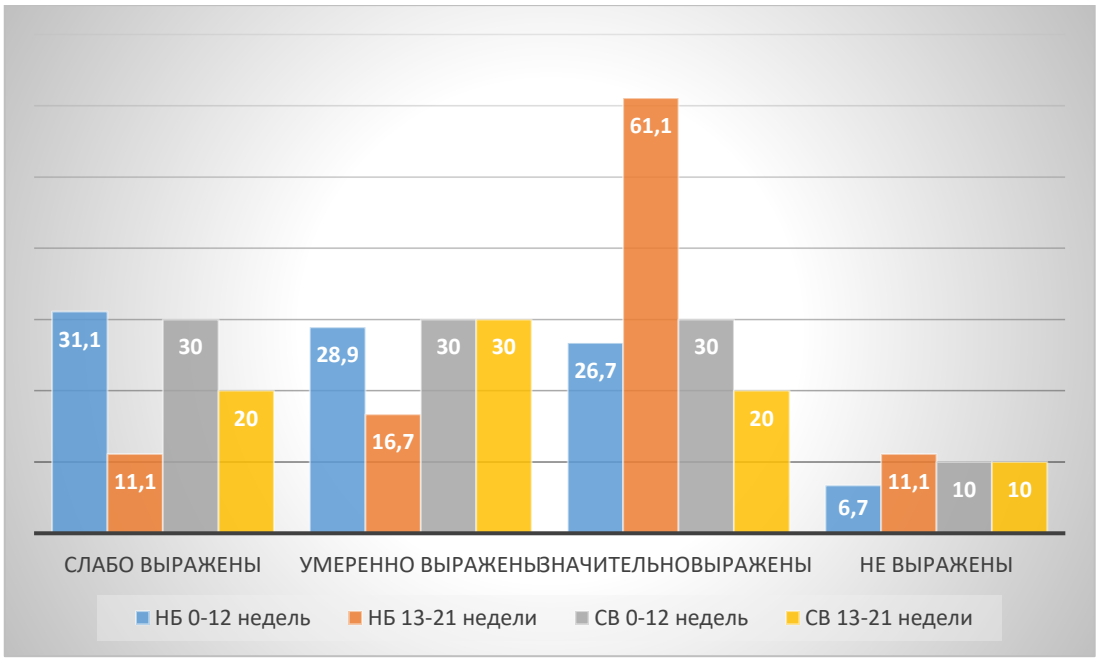

Рисунок 3.18. Инволютивно-дистрофические изменения при НБ в зависимости от срока гестации

В обследованном гистологическом материале в плаценте в основной группе чаще всего имела место тромботическая патология.

У половины обследованных основной группы обнаружено повреждение щёточной каймы синцитиотрофобласта, которые сочетались у 1/3 с инфарктами.

Морфологические изменения не имели статистически значимых различий при НБ при высоких и нормальных показателях АФА. Исключением явились изменения в кровотоке ворсинок хориона, в которых на 1 ворсину при высоком уровне АФА приходилось менее 3 сосудов. Удельный вес выявления подобной васкуляризации оказался в 3 раза чаще в основной группе, чем в группе сравнения, где они имели место лишь в единичных случаях.

Результаты гемостазиологических и микробиологических исследований подтверждены при гистологическом исследовании плодного яйца и плаценты

Таким образом, морфологическая оценка продуктов зачатия при НБ демонстрирует превалирование нарушение кровообращения при данной патологии, которое проявляется полнокровием, паретическим расширением сосудов, очагами кровоизлияний.

Самым частым морфологическим субстратом являются тромботические поражения мелких сосудов, что является основанием использования прямых антикоагулянтов в ранние сроки беременности.

Небольшая часть обследованных при НБ проявляется воспалительными процессами, в отличии от группы сравнения, где данная патология составляет около 100% при ранней и 70% при поздней потере плода.

Таким образом, результатами патоморфологического исследования в группе сравнения были диагностированы различные проявления воспалительного процесса, которые отсутствовали у 40% при ранней и лишь в каждом десятом случае при поздней потере плода. Воспалительные процессы локализовались преимущественно в децидуальной оболочке, межворсинчатом простанстве или образовывали многочисленные инфильтраты в плаценте.

Результаты исследования позволили представить медико-биологическую характеристику НБ, для которой правомочно утверждение о превалировании данной патологии преимущественно в первом триместре. При сравнительном

анализе частоты потери плода в зависимости от срока гестации установлено, что большинство потерь происходит в сроки гестации от 6 до 12 недель, что дает основание считать данный возраст беременности фактором риска НБ.

Таким образом, факторами риска нарушения свёртывающей системы крови при НБ, не связанных с АФС, является избыточная масса тела и ожирение, удельный вес которых превышает потери плода при соответствующем сроке гестации.

Результатами исследования показано, что в основной и группе сравнения имеет место высокий удельный вес патологии щитовидной железы, воспалительные заболевания мочеполовой системы, которые чаще имеют место при выкидыше при сроке беременности, соответствующей сроку гестации.

Для раннего аборта характерно повышение почти в 2 раза отношение нейтрофилов к лимфоцитам, менее выраженное в поздние сроки гестации. Аналогичные изменения были обнаружены для отношения тромбоцитов к лимфоцитам. Перечисленные показатели могут быть использованы как скрининговые методы прогнозирования воспалительного процесса и нарушения свёртывающей системы крови.

Результатами исследования установлено, что тромбофилические поражения в межворсинчатом пространстве имеют решающее значение в прекращении развития плода. Для беременных с наличием АФА основным поражением явился тромбоз мелких сосудов, который имел место почти у всех обследованных при сроке гестации от 6 до 10 недель беременности.

Результатами морфологического исследования хориона доказана целесообразность включения антикоагулянтов в профилактику и комплексную терапию для коррекции системы гемостаза,Установлена цеелесообразность включения в прегравидарную подготовку гидроксихлорохина, обладающего противовоспалительным, иммунномодулирующим и антитромботическим действием, эффективность которого была доказана многоцентровыми исследованиями по терапии женщин с диагностированным АФС, проявляющимся увеличением содержания АФА.

Глава 4. Лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия у беременных, перенесших неразвивающейся беременности с нарушением свёртывающей системы крови

4.1. Результаты опорожнения матки у обследованных женщин

Из общего числа ретроспективно и проспективно обследованных женщин необходимость в опорожнении матки была у 218 женщин основной и 42 из 45-группы сравнения. У 3-х пациенток группы сравнения произошло спонтанное полное опорожнение матки, не требующее дополнительного вмешательства.

Перед опорожнением матки проводили консультирование по выбору метода опорожнения матки при неразвивающейся беременности согласно рекомендациям ВОЗ «Безопасный аборт» (2011г). Пациентке была предоставлена информация:

- о хирургическом (вакуум-аспирация и расширение цервикального канала и выскабливание матки) и медикаментозном способах опорожнения матки, их недостатках и преимуществе, влияние на состояние плода и матери и перинатальные исходы при последующей беременности;
- недостатки хирургического метода – риск кровотечения, инфекции, травмы; преимущество – программированность;
- недостатки медикаментозного метода: время эвакуации содержимого матки может затягиваться иногда до нескольких суток; преимущество: безопасность по сравнению с расширением цервикального канала. Во время консультирования было подчеркнуто, что полное опорожнение матки после медикаментозного аборта происходит в течение первых 7 суток после приёма мизопростола, однако кровянистые выделения могут продолжаться до 45 дней;
- необходимости расширении объёма операции и трансфузии компонентов крови в случае развития патологического кровотечения;
- пациенток также информировали о кратко-и долгосрочных осложнениях при медикаментозном и хирургическом методах опорожнения матки.

При размерах матки 12 недель и меньше проводили информирование о медикаментозном и хирургическом методах, в последнем выделяли вакуум-аспирацию и расширение шейки матки с выскабливанием матки.

При размерах матки более 12 недель консультирование проводили исключительно по медикаментозному методу.

После предоставления информации, получали информированное согласие о методе опорожнения матки, который выбирала пациентка.

Методика медикаментозного аборта: нами был использован простагландин Е1 Мизопростол в дозе 600 мкг сублингвально. При оральном приёме иногда была рвота, в таком случае использовали Мизопростол вагинально 800 мкг. При отсутствии эффекта (появление кровянистых выделений) назначалась повторная доза Мизопростола 800 мкг вагинально с интервалом 3 часа.

Беременным, выбравшим хирургический метод опорожнения матки, проводили вакуум-аспирацию или расширение шейки матки и кюретаж по общепринятой методике.

Из общего числа обследованных необходимость в опорожнении матки была у 218 женщин основной и 42 из 45- группы сравнения. У 3-х пациенток группы сравнения произошло спонтанное полное опорожнение матки, не требующее дополнительного вмешательства.

Большинство обследованных из основной группы выбрали медикаментозный аборт - 210 (96,3%), из них 164 (95,4%) из 172 в подгруппе А и все 46 (100%) беременных в подгруппе Б.

В группе сравнения анализу подвергнуты 42 случая. Медикаментозный аборт был выбран и проведен 40 (95,2%) беременным, из них – 22(55%) в подгруппе А, всем 18 (45%) – в подгруппе Б.

Эффективность эвакуации продуктов зачатия в проспективно обследованной группе, оценили по результатам клинико- лабораторных методов и проведением УЗИ сразу и через 24 часа после свершившегося выкидыша или после хирургической эвакуации продуктов зачатия.

Помимо наличия/отсутствия элементов плодного яйца обращали внимание

на строение эндо- и миометрия.

Полное опорожнение матки у большинства обследованных, выбравших мизопростол, произошло в течение первых двух суток, 204 (97,1%) случаев в основной и 39 (97,5%) - в группе сравнения, что было подтверждено данными УЗИ.

Через 3 суток после приема мизопростола у всех женщин при контрольном УЗИ диагностировано отсутствие элементов плодного яйца и/или сгустков крови. Средние размеры матки соответствовали нормативным данным, полость матки была сомкнута.

Средняя продолжительность опорожнения матки в основной группе составила 37,2 ± 4,8 часа; в группе сравнения оказалась несколько меньше – 36,7 ± 7,2 часа, кровопотеря составила 156,7 ± 45,5 и 180,5 ±36,0 мл крови, соответственно.

С увеличением кровянистых выделений в основной группе, которую оценивали по степени промокания 1 прокладки, всем женщинам назначали прием 250 мг транексамовой кислоты. Патологической кровопотери при медикаментозном опорожнении матки в обеих группах не было.

Установлено, что эффективность медикаментозного аборта оказалась выше при сроке гестации более 8 недель. Полное опорожнение матки при сроке гестации от 9 до 12 недель происходило в первые 38,3 ± 7,3 часа, а во втором триместре время опорожнения уменьшалось до 28,4 ± 6,2 часа.

У оставшихся 6 (2,9%) женщин основной группы с медикаментозным опорожнением матки, на 2 сутки выявлено расширение полости матки и наличие в ней сгустков крови. Дополнительное назначение мизопростола в дозе 800 мкг оказалось успешным у 5 (2,4%), в одном случае произведена вакуум аспирация (0,5%).

В группе сравнения с использованием медикаментозного аборта неполное опорожнение матки имело место в одном случае (2,5%) пациенток, что потребовало дополнительного приёма Мизопростола в дозе 800 мкг.

Случаи гнойно-воспалительной инфекции не зарегистрированы.

Побочные действия при использовании Мизопростола включали тошноту, рвоту, диарею, повышение температуры выше 37,5^{0}С.

Тошнота имела место у 12,2% основной группы и 7,5% - в группе сравнения; рвота – 5,5 и 5% соответственно; диарея – 3,0 и 2,5% соответственно.

Повышение температуры в пределах 37,2^0 -37,9^{0}С, как реакция на мизопростол и не связанная с инфекцией, имела место лишь у 1,8% в основной и 2% случаев – в группе сравнения.

Хирургический метод опорожнения матки путем расширения шейки с выскабливанием матки выбрали 8 (6%) женщин основной и 2 (4,8%) - группы сравнения. Средний срок гестации в первой группе составил 8,2 ± 2,7 недель, у двух женщин второй группы – 8 и 9 недель.

Всем женщинам хирургическая процедура проводилась под общим обезболиванием с внутривенным использованием кетамина.

Средняя кровопотеря в основной группе составила 123,6± 29,2 мл, в группе сравнения статистически не отличалась: 150,0±34,6 мл и 213,0± 65,1 мл.

Случаев травмы не было.

С началом хирургической процедуры женщинам основной группы прводили в/в введение 250 мг транексамовой кислоты. Патологической кровопотери при медикаментозном опорожнении матки в обеих группах не было.

Таким образом, в результате проведенного анализа эффективности простагландина Е1 показано, что осуществленный дифференцированный подбор дозы мизопростола, обеспечивает высокую эффективность медикаментозного метода эвакуации продуктов зачатия при НБ при котором можно отказаться от предварительного использования мифепристона.

Транексамовая кислота, используемая для профилактики кровотечения при НБ, ассоциированной с нарушением свертывающей системы крови, обеспечивает профилактику массивного кровотечения.

4.2. Прегравидарная подготовка в послеабортном периоде при неразвивающейся беременности

В ходе проспективного клинико-лабораторного исследования проведен анализ контрацептивного поведения 120 женщинам, 92 - из основной и 28 – из группы сравнения, подвергнутых различным методам эвакуации матки от продуктов зачатия.

Всем женщинам до опорожнения матки проведено консультирование о методах контрацепции в послеабортном периоде. При проведении консультирования были подчеркнуты неконтрацептивные свойства комбинированных оральных контрацептивов, система двойной защиты при применении барьерных методов.

При консультировании пациенткам отдельно проводилось разъяснение о влиянии гормональных методов на свёртывающую систему крови.

Длительность контрацепции определена на основании рекомендаций ВОЗ, опубликованных в 2021 г. [178].

После опорожнения матки проводили дополнительное консультирование и клинико-лабораторное обследование, которое включало общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов), определение содержания фибриногена в крови, прикроватный тест для определения времени свертывания крови.

Исходный уровень гемоглобина во всех случаях существенно не менялся и составил 114,1 ± 73, 4 г/л в основной и 115,3 ± 64,1 – в группе сравнения.

Содержание фибриногена в венозной крови в обеих группах колебалось от 2,0 до 3,5г/л.

Прикроватным тестом определено время свертывания крови, которое колебалось от 6,2 до 7 минут, среднее время 5,9 ± 1,1 минут при плотной консистенции сгустка.

После проведения консультирования с использованием принципа «ПОМОГИ», большинство женщин выбрали использование микро- и низкодозированных оральных контрацептивов: новинетт, ригевидон, регулон, в которых содержание этинилэстрадиола составляет 20-30 мкг в каждой таблетке.

После получения результатов патоморфологического исследования пациенток информировали о рисках послеабортного периода, включая тромбоз, воспалительный процесс.

Женщины с высоким риском тромбоза предпочитали использование барьерных методов контрацепции, при превалировании воспалительного процесса предпочли сочетание барьерных методов с микро- и низкодозированными контрацептивами.

Использование КОКов проводили по 21-дневной контрацептивной схеме. При появлении менструальноподобных выделений прием КОКов прекращали, а таблетки заменяли железосодержащими лекарственными средствами: ферроплекс по 2 таблетки три раза в сутки.

В основной группе предпочтением пользовались микродозированные КОКи – новинетт, который выбрали в 4,6 раза больше женщин, чем в группе сравнения (таблица 4.1.).

В группе сравнения предпочтением пользовались сочетание микродозированных КОКов – Новинетт в сочетании с мужским презервативом, который выбрали в 2,7 раза больше женщин, чем в основной группе (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. - Методы контрацепции, использованные в послеабортном периоде у обследованных женщин (n = 120)

Группы	**Основная (n=92)**		**Сравнения (n=28)**	
Методы контрацепции	N	%	n	%
КОК	61	66,3±5,7	4	14,3±4,1**
Барьерная (мужской презерватив) + КОКи	24	26,1±3,4	18	64,3±3,3*
Барьерная (мужские презервативы	2	2,2±0	5	17,9±3,4*
Не использовали	5	7,6±3,1	1	3,6±1,1

Примечание: р– статистическая значимость различия между основной и группой сравнения: р* <0,05; **р , 0,01; ***р<0,001

Все пациентки использовали контрацептивы от 2-х до 6 месяцев, в среднем – 5,3 ± 2,7 месяцев. Отказались от контрацепции ввиду отсутствия полового партнёра и отсутствия показаний к применению КОК – 6(5%) женщин от общего числа обследованных.

К концу исследования выбыли 30 женщин из основной и 5 – из группы сравнения, продолжали наблюдение - 62 и 23 соответственно.

Таким образом, выбор контрацептивных методов определяется степенью предоставления информации. После получения информации женщины, перенесшие потерю плода связанной с нарушением свертывающей системы крови предпочитают микродозированные КОК. Женщины, перенесшие потерю беременности из группы сравнения, ассоциированной с воспалительным процессом предпочитали барьерные методы в сочетании с КОКами.

Помимо контрацепции прегравидарная подготовка включала подготовку к последующей беременности с максимальным снижением риска повторной потери плода. Она включала коррекцию массы тела, седативную и противовоспалительную терапию, профилактику тромботических явлений в хорионе/плаценте.

После решения о планировании беременности всем женщинам проведены профилактические мероприятия согласно стандарта «Дородовая помощь», которая включала приём фолиевой кислоты в дозе 400 мкг ежедневно.

При ИМТ более 30 кг/м^2 доза была увеличена до 5000 мкг ежедневно [41, 161].

Всем беременным проспективной группы с избыточной массой тела и ожирением проводилась коррекция питания, с использованием низкокалорийных продуктов [166].

Из 92 беременных основной группы потери плода в ранние сроки (подгруппа А) перенесли 72 (78,3%); поздние (подгруппа Б) – 20 (21,7%) женщин; в группе сравнения – 15 (53,6%) и 13(46,4%), соответственно.

При избыточной массе тела и ожирении 28 (30,4%) женщинам основной и 10 (40%) – группы сравнения рекомендовали малокалорийную диету, которая составила 1500 ккал.

Лекарственные средства для снижения ИМТ при избыточной массе тела и ожирении не использовались, однако обязательным компонентом комплексной терапии явилось повышение физической активности, включая физические упражнения и ходьбу до 4 км в сутки.

10 (10,9%) беременным сДМТ из основной группы и 3 (12%) – из группы сравнения было рекомендовано рациональное питание с включением в рацион цельнозернового хлеба, сливочного масла, дробного частого питания малыми дозами. В диете рекомендовали использовать 400-500 г овощей и фруктов в соотношении 2:1.

В результате проведенных мероприятий средний ИМТ в основной и группе сравнения колебался в пределах от 18,5 до 24,5 кг/м^2.

Коррекция психоэмоционального статуса у обследованных женщин была основана на расчете САН. У 92 женщин основной группы, перенесших НБ, средняя оценка САН составила 3,1±0,2 балла; у 28 – группы сравнения 3,4±0,4 ($p<0,05$).

В основной группе у 44 (47,8%) женщин выявлен компенсированный тип психоэмоциональной оценки, когда САН оказалась более 4 баллов, средний балл составил 4,4 ±0,2 балла; в группе сравнения подобная оценка выявлена у 13 (52%), средняя оценка составила 4,9 ± 0,2 балла ($p<0,05$).

Медикаментозную терапию при компенсированном типе не проводили, ограничиваясь рекомендациями соблюдения правильного режима сна и питания.

У 48 (52,1%) женщин основной и 8(32%) группы оценка САН оказалась ниже 4 баллов.

В основной группе субкомпенсированный тип реагирования выявлен у 26 (28,3%), средняя оценка САН составила 3,5 ± 0,4 балла; в группе сравнения: у 10 (40%) – 3,9± 0,6 балла, соответственно ($p<0,05$).

При субкомпенсированном типе реагирования использовали повторное консультирование, лекарственные травы в течение 2-3-х недель. Были использованы отечественные компоненты: чай с перечной мятой, а также семена проросшей пшеницы которую предварительно очищали от оболочки

Декомпенсированный тип психоэмоциональной оценки выявлен у 18 (19,6%) беременных, перенесших НБ; средняя оценка составила 2,6 ±0,2 балла; в группе сравнения: у 2 (8%), средняя оценка составила 2,9±0,3 балла ($p<0,05$).

При декомпенсированном типе реагирования седативная терапия была усилена седативными медикаментозными средствами: глицин.

В результате дифференцированного приема фитопрепаратов и глицина, а также проводимой беседы, состояние пациенток улучшалось.

В основной группе через 6 месяцев оценка САН составила 5,5 $\pm$ 0,5 балла, а в группе сравнения – 6,1 $\pm$ 0,6 балла.

Профилактика воспалительных заболеваний гениталий проводилась рутинно всем беременным после опорожнения матки.

У женщин с выявленной инфекцией, выбор и очередность антибактериальных средств был основан на результатах бактериоскопического и бактериологического обследования, проведенных во время беременности.

Обязательным условием было лечение полового партнёра.

При диагностированном бактериальном вагинозе, подтвержденном наличием «ключевых» клеток и аминном тесте, проводился один курс антианаэробной терапии, которая включала в/в инфузию или оральный приём 500 мг метронидазола с интервалом 8 часов в течение 5-7 дней [158]. Данный вид лечения проведен 15 пациенткам из основной и 5 – из группы сравнения.

После окончания лечения через месяц после опорожнения матки проведено повторное обследование на данный вид инфекции. Отрицательная аминная реакция оказалась во всех случаях.

При возникновении жалоб, характерных для кандидоза (зуд, характерные творожистые выделения) использовали противогрибковые медикаментозные средства: Флуконазол 150 мг. однократно [117].

При наличии болевого синдрома в лечение включали нестероидные противовоспалительные средства, например, свечи с индометацином ректально в течение 6-10 дней [167].

Противогрибковую терапию с использованием флуконазола провели 15 (16,3%) беременным из первой и 11 (44%) – из второй группы. Эффективность терапии составила 53,3% и 54,5% ввиду чего накануне планируемой беременности проводилась местное лечение с использованием вагинальных свечей, содержащих миконазол. Местное лечение проводила сама женщина. Несмотря на лечение в единичных случаях в обеих группах продолжали обнаруживать споры грибка. Учитывая отсутствие негативного влияния на плод Candida albicans, беременность была разрешена.

Диагностика хламидиоза после опорожнения матки, основанная на иммуноферментном анализе определения иммуноглобулинов M и G в венозной крови, позволила установить диагноз у 3-х пациенток основной и 2-х – группы сравнения. Для лечения использовали доксициклин по 0,1 г два раза в сутки в течение 10 - 14 дней. В основной группе в одном случае не был достигнут положительный эффект, что потребовало дополнительного использования клиндамицина по 900 мг в течение 10 дней, приведшего к излечению.

Всем женщинам, перенесшим НБ, проводилась специфическая профилактика с использованием гидроксихлорохина до наступления беременности. Гидроксихлорохин назначали по 200 мг дважды в сутки ежедневно в течение 14 дней.

У 12 % женщин на фоне приёма гидроксихлорохина проявились побочные действия в первые дни приема в виде тошноты. С наступлением беременности гидроксихлорохин отменяли.

При наступлении беременности в комплексную профилактику и терапию были включены медикаментозные средства с антикоагулянтным и антиагрегантным действием.

Показаниями к проведению антикоагулянтной терапии явилось определение отношения тромбоцитов к лимфоцитам.

Результатами исследования установлен диссонанс в системе гемостаза, который представляет высокий риск тромбоза в месте имплантации и/или кровеносных сосудах хориона/плаценты. Для профилактики указанного осложнения использовали низкомолекулярный гепарин – эноксапарин по 20 мг подкожно ежедневно один раз в сутки.

Выбор эноксипарина был обусловлен с тем, что данный препарат не проникает через плаценту и является безопасным для плода. Недостатком является высокая стоимость для жительниц региона с ограниченными ресурсами.

При сроке гестации 0-12^{+6} недель и отношении тромбоцитов к лимфоцитам у беременных равном 150 и более или - 170 и более назначали низкомолекулярный гепарин: эноксипарин по 20 мг ежедневно.

Контроль терапии проводили по показателю МНО, которое должно сохраняться в пределах от 1 до 2-х и отношению тромбоцитов к лимфоцитам, которое должно снизиться менее 120.

Длительность терапии у беременных основной группы подгруппы А составила 18,5$\pm$3,1 дня, подгруппы Б – 23,1 $\pm$ 2,1 день.

В результате проведенного исследования, на основании анализа клинико-лабораторных, функциональных и морфологических показателей разработан алгоритм по прегравидарной подготовке у женщин, перенесших НБ (рисунок 4.1.).

Он включал оценку жалоб, общий и гинекологический осмотр, определение специфических показателей: отношение тромбоцитов климфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам. Превышение отношения тромбоцитов к лимфоцитам оценивали как риск тромбоза и проводили профилактику с использованием НМГ по 20 мг ежедневно. При увеличении отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 3-х проведена антибактериальная терапия. В программу прегравидарной подготовки была включена седативная терапия, которая проводилась при неблагоприятной оценке САН, т.е. при общей оценке менее 4-х баллов.

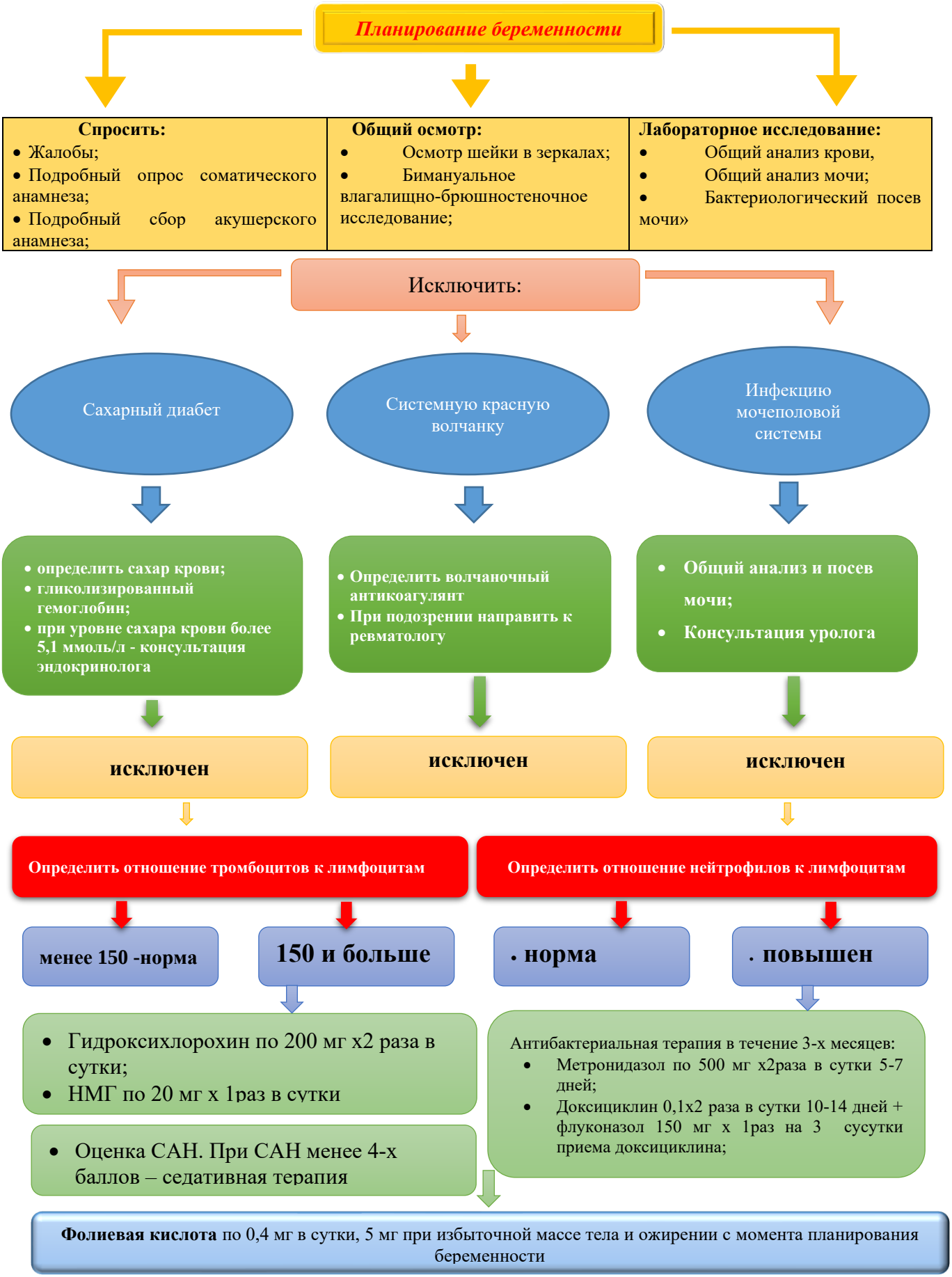

Рисунок 4.1. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин, перенесших НБ на уровне ПМСП

Для соблюдения баланса между протромботическим состоянием крови, характерным для физиологической беременности, и развитием плаценты нарушение которого может вызвать тромбоз маточно-плацентарных сосудов, что является причиной прекращения беременности дополительно валгоритм по ведению беременности (рисунок 4.2.) было включено определение отношения тромбоциты к лимфоцитам. При их уровне 150 и выше дополнительно назначали эноксапарин по 20 мг ежедневно.

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам в подгруппе А через 14 дней снизилось с 165 + 4,6 до до112 + 3,2; в подгруппе Б – с 175 до 121, что послужило основанием для его отмены.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у беременных в основной группе использовали для обследования микробиологического биоценоза влагалища и цервикального канала. Антибиотикотерапия проводилась при Отношение нейтрофилов к лимфоцитам равном 3,00±0,13 и больше.

Гестгенная поддержка была включена беременным у которых при морфологическом исследовании выявлена нарушение процессов децидуализации.

Удельный вес симптомов прерывания беременности в ранние сроки в основной группе оказался на 4,7% выше, чем в группе в группе сравнения, в поздние –лишь на 2,5% (таблица 4.2.).

Данному контингенту проведена гормонотерапия с профилактической целью назначением дюфастона по 10 мг ежедневно до 16 недель беременности. Приём гестагенов продолжался до 16 недель включительно. Принимая во внимание высокую тревожность, дополнительно проводилась психологическая поддержка и использована фитотерапия: чай с мятой.

Визиты	Дополнительный объём обследования	Профилактические мероприятия
Первый визит: 6-7 недель беременности	• **Определить отношение тромбоцитов к лимфоцитам** **150 и меньше** → **Определить МНО** **>1,1** → **Отменить НМГ, если был назначен** **<1,0** → **назначить НМГ, если не был назначен: эноксипарин 20 мг х 1 раз в сутки под контролем МНО** **150 и больше** → **назначить НМГ, если не был назначен: эноксипарин 20 мг х 1 раз в сутки под контролем МНО** • **Определить отношение нейтрофилов к лимфоцитам**	• для профилактики дефекта нервной трубки продолжать прием фолиевой кислоты по 0,4 мг в сутки до 12^{+6} недель, ➢ при избыточной массе тела и ожирении 5 мг в сутки;
Второй визит: 7-12 недель	**Продолжать проводимые мероприятия под контролем:** • **отношения тромбоцитов к лимфоцитам;** • **МНО;** • **отношения нейтрофилов к лимфоцитам;** • **УЗИ для определения ВПР в 11 недель**	• Профилактика кретинизма приемом йодсодержащих препаратов – (йодобаланс по 200 мкг один раз в сутки)
3-визит – 18-20	Продолжать проводимые мероприятия под контролем: • определение отношения тромбоцитов к лимфоцитам; • МНО; • определение отношения нейтрофилов к лимфоцитам • продолжать приём аспирина по 100 мг ежедневно х 1 раз; • УЗИ для определения ВПР в 18-20 недель	• **С 12 до 34 недель аспирин по 100 мг ежедневно х 1 раз;**
4 визит- 24-26; 5-й 28-30; 6-й в 34; 7-й в 36;	✚ Ведение согласно национального протокола «Дородовый уход»; ✚ При субоптимальной гравидограмме – допплерометрия плода + НМГ до 34 недели беременности +госпитализация в стационар 2Б-3 уровня	
Госпитализация на роды в 38 недель беременности в стационар 2Б-3 уровня		

Рисунок 4.2. Алгоритм ведения беременности у женщин, перенесших НБ

4.3. Оценка эффективности алгоритма по прегравидарной подготовке и ведению беременных, перенесших потери плода

Из 92 женщин основной группы через 6-7 месяцев с начала прегравидарной подготовки запланированная беременность наступила у 58, в группе сравнения – у 14, которым проведен анализ эффективности реабилитационной прегравидарной подготовки, а также изучены особенности течения гестационного процесса.

Нами проведено исследование использования КОКов в течение 2-х месяцев с последующим использованием в периконцепционном периоде гидроксихлорохина, который нивелирует прокоагулянтное действие гормонов.

ЧБНЛ с использованием гидроксихлорохина составил 1/(0,936-0,765) = 5,8, т.е необходимо проводить лечение шести беременным, перенесшим НБ, чтобы получить один положительный результат.

У обследованного контингента доминирующим осложнением оказался ранний гестоз, основными проявлениями которого были рвота лёгкой и умеренной степени. Рвота лёгкой степени встречалась с одинаковой частотой в основной и группе сравнения и имела место в каждом третьем случае. Кратность рвоты при умеренной степени составила от 10 до 20 раз в сутки (таблица 4.1.).

Рвота умеренной степени была характерна для женщин с исходным ИМТ ниже 18,5 кг/м^2, кратность рвоты достигала до 20 раз в сутки, что потребовало проведения инфузионной терапии у 13,7% случаев в основной и 14,3% - в группе сравнения.

Вторым по частоте осложнением оказалась угроза потери плода в обеих группах. Удельный вес симптомов прерывания беременности в ранние сроки в основной группе оказался на 4,7% выше, чем в группе в группе сравнения, в поздние –лишь на 2,5% (таблица 4.1.).

Данному контингенту проведена гормонотерапия с профилактической целью назначением дюфастона по 10 мг ежедневно до 16 недель беременности. Приём гестагенов продолжался до 16 недель включительно. Принимая во

внимание высокую тревожность, дополнительно проводилась психологическая поддержка и использована фитотерапия: чай с мятой.

Несмотря на проводимые мероприятия у 4 (6,9%) из основной группы беременность прервалась. При сроке гестации 0-12^{+6} дней недель произошел выкидыш у трёх из 4-х: в 7, 8 и 10 недель. У беременных подгруппы Б беременность прервалась в одном случае при сроке гестации 16 недель.

Таблица 4.2. - Течение беременности у женщин, перенесших потери плода

Осложнения беременности		**Группы**			
		Основная (n=58)		**Сравнения (n=14)**	
		n	**%**	**n**	**%**
Рвота беременных, степень тяжести	Лёгкая	20	34,5	4	28,6
	Средняя	10	17,2	3	21,4
Угроза прерывания, недели	0-12^{+6} дней	18	31,0	5	35,7
	13-21^{+6} дней	11	18,9	3	21,4
	22-36^{+6} дней	3	5,2	1	7,1
Самопроизвольный выкидыш	0-12^{+6} дней	3	9,2±1,4	0	0
	13-21^{+6} дней	1		1	
Гипертензивные нарушения	гестационная гипертензия	3	5,2	1	7,1
	умеренная преэклампсия	2	3,4	1	7,1
	тяжёлая преэклампсия	1	1,7	0	0
Частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты		3	5,2	0	0
Задержка роста плода		3	5,2	1	7,1

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера); *р<0,05; **р<0,01; ***р<0,0001;

Удельный вес гипертензивных нарушений в основной группе составил 10,3%, в группе сравнения - 14,2% (таблица 4.1.).

В основной группе уровень систолического АД колебался в пределах от 140 до 150 мм рт ст при гипертензиии, которая была единственным симптомом.

При умеренной преэклампсии показатели систолического АД оставались, как при гестационной гипертензии, с присоединением патологической протеинурии, среднее значение которой составило 2,74 ± 0,07 г/л.

Основными проявлениями тяжелой преэклампсии в основной группе при уровне систолического АД 160 мм рт ст и протеинурии – 3,3 г/л явились выраженные субъективные проявления, характерные для нарушения кровотока в жизненно важных органах. В подгруппе, получивших гидроксихлорохин, их оказалось на 3,9% меньше, а тяжелых форм не было. Также не было выявлены тяжёлые или атипичные формы раннего гестоза.

Из 4-х женщин, у которых беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, при повторном морфологическом исследовании обнаружены ворсины без сосудов, кровоизлияние в межворсинчатое пространство.

Срочные роды произошли у 49 (90,7%) из оставшихся 54-х при сроке гестации 38,6 ± 1,6 недель; у 5 (9,3%) – преждевременные роды в 30-37 недель, при среднем сроке гестации 33 ± 1,4 недели. Из пяти преждевременных родов все были индуцированы в связи с развитием тяжелой преэклампсии или ухудшения со стороны плода.

У 40 (74,1%) женщин основной группы у которых в комплекс прегравидарной подготовки был добавлен гидроксихлорохин по 200 мг 2 раза в день, не было выявлено аномалии развития плода.

Сравнительным анализом у беременных основной и группы сравнения основных фетометрических показателей с увеличением срока гестации статистически значимые различия не выявлены, они не отличались от средненормативных значений (таблица 4.2.)

В трёх случаях у беременных, перенесших НБ и одной из группы сравнения, при сроке гестации 30-32 недели были диагностированы УЗИ признаки отставания роста плода.

Во всех случаях выраженное отставание было установлено при измерении ДЖ.

Показатели БПР составили в первой группе 70,2 ±2,4; ЛЗР – 91,3 ±3,4; ДЖ

– 75,5 ±0,4; в группе сравнения не отличались и составили: БПР - 69,2; ЛЗР – 89,3; ДЖ – 72,1 в 30 недель.

Таблица 4.3. – Показатели фетометрии у беременных, получивших прегравидарную подготовку

Срок гестации, недели	Группы	Фетометрические показатели		
		БПР	ЛЗР	ДЖ
25-27	основная, n= 54	61,8±0,3	81,2±0,3	66,2±0,5
	сравнения, n=14	62,2±0,4	80,3±0,7	64,3±0,3
28-31	основная, n= 52	73,1±0,2	93,3±0,5	77,8±0,6
	сравнения, n=14	71±0,4	92,5±0,3	77,4±0,4
32-35	основная, n= 49	80,9±0,7	98,4±0,6	88,2±0,7
	сравнения, n=12	81,6±0,5	97,5±0,4	87,7±0,5
36-37	основная, n= 47	88,2±0,2	102,1±0,2	96,4±0,6
	сравнения, n=12	87,1±0,4	101,2±0,2	95,2±0,4
38-40	основная, n= 46	91,3±0,8	112,3±0.1	103,4±1,6
	сравнения, n=12	91,4±0,4	111,5±0,3	102,3±0,9

Примечание: статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в основной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Оценка качественных и количественных показателей кровотока, отражающих периферическое сосудистое сопротивление демонстрирует их снижение в группе сравнения.

Отсутствие увеличения ПИ, ИР, СДО в основной группе при сроке гестации 24-27 недель свидетельствуют о появлении паретически расширенных сосудов в группе сравнения или тромбозов в основной группе, что было доказано в результате гистологического исследования продуктов зачатия в обеих группах.

Допплерометрические показатели кровотока в системе мать-плацента-плод имели статистически значимое различие при сроке гестации 24-27 недель беременности.

Так, показатель ПИ в правой маточной артерии в основной группе составил 0,76 ± 0,07, в то время как в группе сравнения – 0,87 ± 0,1, а с ростом беременности данный показатель возрос до 0,9±0,23.

Показатели ПИ, ИР, СДО в группе сравнения при сроке гестации 24-27 недель составили 1,3±0,3; 0,71 ±0,21 и 3,73±0,04 и статистически не отличалсь от основной группы.

Лечение антикоагулянтами при сроке гестации в 32 недели и выявленном нарушении кровотока средней мозговой артерии и артерии пуповины у двух беременных основной группы способствовало улучшению кровотока и возможности пролонгирования беременности до 34 недель.

Обращает на себя внимание высокий удельный вес преждевременных родов, 3 (7,5%) из 5-и произошли в подгруппе, которые не получали гидроксихлорохин, из них двое при сроке беременности 28-34 недели беременности. Установлена прямая положительная зависимость между частотой пролонгирования беременности и использованием гидроксихлорохина: 0,7.

Удельный вес срочных родов у женщин, которым был проведен полный комплекс профилактических мероприятий, составил 90,7%.

Удельный вес родов через естественные родовые пути – в обеих группах оказался примерно одинаковым, вагинального оперативного родоразрешения при них не было. Всем роженицам проводился тщательный партографический мониторинг.

В основной группе абдоминальным путем родоразрешены 6 беременных, в т.ч. 5 – при сроке гестации более 37 недель.

Показания к операции кесарево сечение определены как отсутствие живых детей при высокой кратности беременности в сочетании с тяжелой преэклампсией и частичной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Одно КС проведено при сроке гестации 34 недели в связи с развитием дистресс синдрома в первом периоде родов на фоне тяжелой преэклампсии (таблица 4.4.).

В группе сравнения родоразрешены путем операции КС две роженицы, показания были связаны с осложнениями в родах: обструктивные роды, обусловленые переднетеменным асинклитическим вставлением – 1 случай; затянувшиеся роды в сочетании с неудовлетворительной кардиотокограммой – 1 случай (таблица 4.4.).

Таблица 4.4. - Исход родов у женщин, перенесших ранние потери плода

Исход родов		Группы			
		Основная (n=54)		Сравнения (n=14)	
		N	%	n	%
Срочные роды		49	90,7 ±1,3	11	78,6 ±1,1
Преждевременные роды, недели	28-34	1	1,9	1	9,1
	35-37	4	7,4 ±0.6	1	9,1
Вагинальные роды		48	88,9 ±1.1	12	85,7 ±1,6
Кесарево сечение		6	11,1 ±0,9	2	18,2±4,2

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера; * - по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Во всех случаях КС проведено на нижнем маточном сегменте поперечным разрезом с использованием спинальной анестезии.

Средняя кровопотеря среди женщин, перенесших НБ, кому были проведены реабилитационные мероприятия, составила при вагинальных родах 125,5±52,1 мл и кесаревом сечении - 796 ±156,4 мл; в группе сравнения - 165,3± 87,4 и 753,6± 222,5 мл соответственно.

Всего родились 69 детей, 54 - в основной и 14 - в группе сравнения.

Масса тела новорождённых в основной группе колебалась от 2320,0 до 4220,0 грамм, в группе сравнения – от 2400,0 до 4150,0 грамм.

При рождении крупных детей повторно проведено обследование для исключения сахарного диабета.

Рождение новорожденных массой менее 2500,0г при доношенном сроке было связанно с ЗРП, который был диагностирован при ультразвуковой фетометрии.

Следует подчеркнуть, что при допплерометрии беременных, родивших новорожденных менее 2500,0 грамм, было установлено нарушение гемодинамики в артерии пуповины и средней мозговой артерии.

Данному контингенту проводилась терапия с использованием НМГ в течение 2-х недель с ежедневным допплерометрическим контролем.

В результате они были родоразрешены при сроке гестации 34 недели и больше.

Таблица 4.5 – Состояние новорожденных у женщин, перенесших в анамнезе потери плода

Группа	**Основная группа**		**Группа сравнения**	**p**
	Получившие Гидроксихлорохин	**Без гидроксихлорохина**	**Перенесшие СВ, n = 11**	
Средняя масса новорождённых, грамм	3350,0 ± 245,4	2950,0 ± 334,3	3320,0± 345,4	> 0,05
Длина новорождённых, см	50,3 ± 0,9	50,6±0,8	51,1 ±0,9	> 0,05
Оценка состояния по шкале Апгар, баллы	8,1±0,4	7,9 ± 0,6	8,0 ± 0,5	> 0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса)

Оценка состояния новорождённых по шкале Апгар к концу первой минуты колебалась от 6 до 10 баллов, к концу 5-ой минуты – от 7 до 10 баллов в каждой группе. Тяжелых форм асфиксии не выявлено (таблица 4.3)

Случаи врожденных пороков развития отсутствовали.

Случаев материнской и перинатальной смерти не было.

Оценка эффективности и целесообразности алгоритма по лечебно - профилактическим мероприятиям при потере плода, обусловленном НБ, проведена по расчёту числа больных, которых необходимо вылечить, чтобы предотвратить 1 негативный случай (ЧБНЛ).

Удельный вес срочных родов в обеих группах оказался одинаковым, а преждевременных родов незначительно выше, чем в группе сравнения. ЧБНЛ по гипертензивным нарушениям составил 3 (3,1).

Используемый алгоритм по ЧБНЛ не оказал положительного влияния на течение умеренной и тяжелой преэклампсии.

Угроза прерывания беременности в первом триместре оказалась одинаковой, во втором и третьем – незначительно меньше.

Удельный вес задержки роста плода в основной и группе сравнения оказался примерно одинаковым.

В результате проведения лечебно-профилактических мероприятий у 58 (93,5%) из 62 наступила беременность, которая была доношена до срока беременности более 22 недель беременности у 54 (93,1%), в группе сравнения из 17 наступила беременность у 13 (76,5%), доносили до срока беременности более 22 недель – 11 (84,6%).

Частота самопроизвольного выкидыша составила в основной группе – 6,5% (4 случая), в группе сравнения – 30,8%(4 случая).

Частота преждевременных родов в основной группе оказалась 9,3%, в группе сравнения - 9,1%. Аналогичной оказалась частота рождения детей с низкой массой тела (менее 2 500, 0 грамм)- 9,3% и 9,12%.

Результатами проведенного исследования была обнаружена общность патогенетических исходов при НБ, ведущими среди которых явились тромбофилические изменения в трофобласте, реже - воспалительные и аутоиммунные процессы.

У женщин группы сравнения ведущей причиной спонтанного аборта

явились воспалительные поражения матки и плаценты.

Сравнительным анализом результатов опорожнения матки было установлено, что для женщин с НБ с нарушением свёртывающей системы крови оптимальным методом опорожнения матки является медикаментозный метод сиспользованием простагландина Е1.

Для возможности проведения реабилитационных мероприятий и прегравидарной подготовки, в послеабортнои периоде оптимальным является использование контрацептивных технологий. Выбор контрацептивного средства, осуществленного женщиной после консультирования, включал также нормализацию менструального цикла с использованием монофазных КОКов и барьерных методов для осуществления двойной защиты.

На основании детальной оценки полученных данных был разработан алгоритм коррекции выявленных нарушений, содержащий противовоспалительную терапию, дифференцированное применение средств, восстанавливающих психическое состояние женщин после потери плода.

В результате проведенного исследования доказано, что использование отношения тромбоцитов к лимфоцитам, является маркером развития аномальной васкуляризации хориона, а также образования кровоизлияний в межворсинчатое пространство. Использование гидроксихлорохина женщинам, перенесшим НБ, в период прегравидарной подготовки, способствовало улучшению реологических свойств крови.

Сравнительным анализом установлено, что использование НМГ в первом триместре беременности данному контингенту, привело к нормализации гемостаза, чтобыло подтверждено нормализацией отношения тромбоцитов к лимфоцитам. Косвенным свидетельством явилось улучшение скорости кровотока в артерии пуповины и мозговой артерии.

Профилактическое назначение 100 мг аспирина группе риска по НБ,а также вышеуказанный перечень мероприятий, способствовал профилактике спонтанного выкидыша и профилактике неблагоприятного исхода беременности.

Результатами исследования выявлено, что молекулярные маркеры тромбофилии, включая D димер не отражают состояние свертывающей системы крови.

Результатами исследования показано, что включение гидроксихлорохина в прегравидарную подготовку снижает риск воспалительных и тромбофилических осложнений в хорионе/плаценте.

В исследуемых группах, рвота беременных, частота прерывания беременности, гипертензивные нарушения и ЗРП, соответствовали общепопуляционным показателям.

Результатом персонифицированного подхода к коррекции нарушений системы гемостаза,не связанной с АФС, индивидуальной тромбопрофилактики явился благополучный репродуктивный исход у 93,1% женщин, перенесших НБ.

Глава 5. Обсуждение результатов исследования

Неразвивающаяся беременность является актуальной проблемой современного акушерства, которой посвящено более 20-и рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров по различным аспектам данной патологии [75, 89, 95, 96, 135]. В последние годы подвергаются переосмыслению существующие концепции прекращения развития плода, среди которых превалируют нарушения свертывания крови с развитием тромбоза сосудов хориона/плаценты [8, 11, 16, 41, 98].

К настоящему времени большинство исследователей идентифицируют НБ с диссонансом в системе гемостаза, которая приводит к тромбофилии, артериальным или венозным тромбозам в месте имплантации и/или кровеносных сосудах хориона/плаценты, септической инфекции, кровотечению, материнской заболеваемости и смертности [104, 115, 118, 120]. Данный постулат объясняет рекомендации по использованию лекарственных средств с разнонаправленным направлением, которые включают антикоагулянты [145, 150, 154].

В терапии НБ также широко используют гестагены и глюкокортикоидные гормоны, антибиотики, витамины и т.д. [12, 14, 15, 25, 153]. Шансы на благополучный исход при последующей беременности повышаются как при оптимальном опорожнении матки, так и адекватном послеабортном уходе и своевременной коррекции выявленных нарушений, проведенных в прегравидарном периоде [9, 15, 36, 41].

Примером нарушения свёртывающей системы крови, как причины НБ, является АФС, при котором включение в комплексную терапию антикоагулянтов значительно повышает результативность [56, 72, 87, 92, 94].

Учитывая многогранность, сложность и дороговизну выявления причин НБ, актуальным является определение факторов риска, поиск доступных, простых и дешевых маркёров прогнозирования НБ [21, 23, 24, 38, 79].

Остаётся актуальным поиск безопасных лекарственных средств, способствующих вынашиванию беременности, важное место среди которых занимают вопросы коррекции гемостаза [84, 89]. Однако, в настоящее время антикоагулянтная терапия подробно освещена лишь для АФС [153].

Данное исследование было предпринято для выявления факторов риска, определения доступных и простых маркеров нарушения свертывающей системы крови при НБ, возможности коррекции системы гемостаза, не связанной с АФС. Для решения задач проведен анализ течения гестационного процесса и состояния у 263 женщин, перенесших потерю плода, который был разделен на 2 группы. Основная группа включала 218 женщин, у которых в анамнезе имели место один и более НБ, вторая или группа сравнения - 45 женщин, перенесших один и более спонтанных аборта, соответствующих сроку гестации. В каждой группе была выделена подгруппа пациенток с прерыванием беременности до и более 12 недель.

Критериями включения в группу явились прекращение развития и/или самопроизвольное прерывание беременности при сроке гестации 0- 21^{+6} недель.

В связи с многообразием причин НБ из обследования были исключены все состояния и заболевания, которые сопровождались нарушениями в системе гемостаза.

В результате проведенного анализа было установлено, что в группу риска по НБ входят женщины позднего репродуктивного возраста, удельный вес которых оказался в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения: 29,1% и 13,1% соответственно. Наши данные подтверждают исследования, в которых проводится анализ возрастного аспекта. Так, M.C.Magnus [et al.] (2019) считают, что возраст имеет существенное значение в потере плода, частота которого у подростков составляет 15,8%, достигает более половины в 45 лет и старше [157].

При анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии выявлено, что важным фактором риска спонтанного аборта являются заболевания щитовидной железы, что подтверждает литературные данные [45, 153]. Однако

данная патология с одинаковой частотой имела место как при НБ, так и при аборте, соответствующим развивающейся беременности.

Значимую неблагоприятную роль в нарушении системы гемостаза и НБ имели ДМТ, избыточная масса тела и ожирение.

Полученные нами результаты поддерживают теорию о том, что система гемостаза в совокупности с эндотелием сосудов во время беременности является определяющей причиной нарушения инвазии трофобласта [44, 48, 51].

При НБ, равно как и потере плода, соответствующей сроку гестации, содержание прокоагулянтов не отличалось от таковых при физиологическом течении беременности. Однако, было выявлено статистически значимое превалирование АФА, повреждающих собственный организм женщины и играющих независимую роль в плацентарной дисфункции и нарушении процесса имплантации. Полученные нами результаты подобны изложенным V. Bruno [et al.]. (2019), утверждающим, что β2ГП I, вызывает нарушение инвазии трофобласта, а антикардиолипиновые антитела вызывают децидуальную васкулопатию, тромбоз плаценты и инфаркт [92].

У беременных с НБ содержание антител к β2ГП I оказалось статистически значимо почти в 2 раза больше, чем в группе сравнения. У беременных, имеющих в анамнезе два и более НБ он оказался в пределах верхних границ референсных значений и превышал группу сравнения с таким же анамнезом в 2,6 раза: 10,258±0,816 и 3,989±0,147 ЕД/мл ($p<0,001$). При сроке гестации более 12 недель разница оказалась менее значима – 1,6 раза: 6,464 ±0,226 и 4,026± 0,175 ЕД/мл в основной и группе сравнения ($p<0,001$).

Среднее содержание антител к кардиолипину в основной и группе сравнения отличалось в 1,6 раза: 6,999±0,485 и 4,508±0,182 ЕД/мл ($p <0,001$) соответственно. У беременных, имеющих в анамнезе два и более потерь плода в ранние сроки содержание антител к КЛ оказалось в 1,7 выше в основной, чем в группе сравнения: 7,737±0,855 и 4,543±0,244 ЕД/мл ($p<0,001$). При поздней потере плода разница оказалась менее значима – 1,4 раза.

Содержание β2 ГП I и КЛ находилось в пределах средних референсных значений при нормальном ИМТ и ДМТ. При избыточной массе тела и ожирении содержание β2 ГП I и КЛ превышали физиологические показатели.

Увеличение β2 ГП I, который распознаётся как мишень для АФА, позволило утверждать, что самым неблагоприятным сочетанием является потеря более одного плода у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

У 4% обследованных с НБ в плаценте и хорионе обнаружено статистически значимое сочетание изменений характерных для тромбофилии в виде фибриноидов при уровне АФА на верхней границе нормы. У беременных с НБ было выявлено статистически значимое повышение АФА, которое оказалось на уровне верхней границы референсных значений.

Известно, что АФА могут влиять на функцию плаценты через формирование прокоагулянтного состояния [90]. Другим механизмом тромбофилии является активация клеток эндотелия ведущее к провоспалительным изменениям, способствующему тромбофилии. У обследованных женщин была исключена урогенитальная инфекция, которая могла быть причиной воспалительных реакций [14].

У беременных с НБ в каждом третьем случае была выявлена ассоциация стафилококков с кишечной палочкой, а при морфологическом исследовании обнаружены симптомы виллизит, децидуит, механизм появления которых был связан с сочетанной патологией. При ранней потере плода частота децидуита, составила всего лишь 3,8%, а совместная материнско-плодовая реакция оказалась в 3 раза выше и составила – 11,4%.

В отличии от них в группе сравнения установлено значительное превалирование воспалительных заболеваний. При потере плода при сроке больше 12 недель частота воспалительного состояния, связанного исключительно с материнским фактором составила половину всех обследованных, а при ранней потере плода они были преимущественно связаны с плодово-материнскими факторами и проявились как интервилузит и

нейтрофильные инфильтраты в пуповине при незначительной частоте выявленных фибриноидов.

Результаты гемостазиологических и микробиологических исследований подтверждены при гистологическом исследовании плодного яйца и плаценты

Основным патоморфологическим субстратом при НБ явились нарушение кровотока в капиллярах и спиральных артериолах. При поздней потере плода перечисленные поражения имели место у 38,9% и 44,4% соответственно. В отличии от геномных мутаций хориона у пациенток с НБ, где имеет место нарушение васкулогенеза, в проведенном исследовании установлено, что при нарушении свёртывающей системы превалируют очаговые кровоизлияния и кровоизлияния в межворсинчатое пространство, которые имели место у 44,4% и 53,3% обследованных [4].

Перечисленные поражения в группе сравнения имели место лишь в каждом десятом случае вне зависимости от срока гестации, а кровоизлияния в межворсинчатое пространство были статистически значимо ниже в 5,3 раза ($p<0,05$).

Полученные данные показали важную роль при НБ полнокровия, кровоизлияний в межворсинчатое пространство и тромбоз ворсин хориона.

Результатами патоморфологического исследования в группе сравнения были диагностированы различные проявления воспалительного процесса. В случаях с НБ воспалительные заболевания имели место в 2 раза реже при ранней и 8,3 раза при поздней потере плода.

Аналогичные изменения были обнаружены Moser G [et al.] (2019), которые отвергают роль воспалительного процесса и утверждают, что пусковым механизмом тромбозов является активация тромбоцитов матери в межворсинчатом пространстве в результате местных застойных явлений и повреждения синцитиотрофобласта [129].

Следует еще раз подчеркнуть, что изменения не были связаны с воспалительным процессом, о чем свидетельствует факт отсутствия патогенной

флоры у 70% обследованных с НБ. Для объяснения подобной гистологической картины в литерауре используют термин «замуровывание» ворсин.

В научной литературе интенсивно обсуждают вопрос о так называемом стерильном воспалительном процессе в плаценте с последующей системной воспалительной реакцией, обусловленной повышенной активацией тромбоцитов. Важное значение для НБ имели несоответствие созревания ворсинок которое имело место у 2/3 обследованных в ранние и поздние сроки беременности: 73,1 % в первом триместре и 66,7% - в 13-22 недели. Аналогичная характеристика в группе сравнения была выявлена лишь у 10% вне зависимости от срока гестации.

В то же время нельзя утверждать, что при НБ имеются специфичные изменения в морфологии хориона и плаценты . Так, И.В. Менжинская (2018) при полиморфных генах гемостаза обнаружила статистически значимую неполную децидуализацию эндометрия, истончение или отсутствие слоя фибриноида Рора, урежение и укорочение микроворсинок синцитиотрофобластных ворсин, максимальный объём расслаивающихся кровоизлияний [32].

При НБ, обусловленном эндометритом, имеет место нарушение процессов дифференцирования ворсинок, образования сосудов и в строме ворсин [54].

В результате проведенного исследования выявлено, дискоординированное развитие ворсин было характерно для ранних у беременных с избыточной массой тела и ожирением. Для женщин с ожирением было характерно сочетание с децидуитом и с воспалительными заболеваниями ворсин хориона (интервиллузит), децидуит, что подтверждено данными бактериологического исследования: смешанные вирусно-бактериальные и бактериально-микотические.

У 1/3 обследованных при высоком уровне АФА были обнаружены инфаркты, в то время как тромбоз спиральных артерий был выявлен у 23% женщин.

Морфологические изменения, выявленные при наличии АФА, не имели статистически значимых различий от НБ без АФА. Исключением явились изменения в кровотоке ворсинок хориона, в которых на 1 ворсину при наличии АФА на уровне верхней границы референсных значений приходилось менее 3 сосудов в 2 раза меньше, чем при иной форме тромбофилии.

Результатами исследования установлено, что тромбофилические поражения в межворсинчатом пространстве имеют решающее значение в прекращении развития плода. Вышеуказанное послужило основанием включения антикоагулянтов в профилактику и комплексную терапию для коррекции системы гемостаза. У женщин с избыточной массой тела и ожирением было решено включить гидроксихлорохин, эффективность которого была доказана многоцентровыми исследованиями по терапии женщин с диагностированным АФС, проявляющимся увеличением содержания АФА.

Значение соблюдения баланса между протромботическим состоянием крови, характерным для физиологической беременности, и развитием плаценты не требует дополнительных доказательств. Доказано, что нарушение баланса может вызвать тромбоз маточно-плацентарных сосудов, что является причиной прекращения беременности [144].

Результатами исследования установлено, что для своевременного прогнозирования НБ, обусловленных нарушением свёртывающей системы крови, оптимальным является использование простого и доступного маркера – определение отношения тромбоцитов к лимфоцитам.

Поиск соответствующих маркёров был основан на результатах гистологического исследования продуктов зачатия, исходя из предположения об ассоциации НБ с воспалением и тромбозом. Механизм воспалительного ответа не может проходить без участия различных клеток белой крови. В реализации воспаления происходит освобождение факторов агрегации тромбоцитов, которые сопровождаются нейтрофилией и лимфоцитопенией [99, 100, 101, 140,147].

Особая роль среди них отводится тромбоцитам, лимфоцитам и нейтрофилам. В доступной литературе мы обнаружили лишь единичные публикации, посвященные использованию тромбоцитов для прогнозирования потери плода до 22 недель беременности [99, 100, 101].

В результате сравнительного анализа в исследуемых группах доказано, что в основной группе среднее значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам оказалось выше в 1,9 раза, чем в группе сравнения при сроке гестации до 12 недель, что можно использовать как ранний маркер неблагоприятного исхода беременности.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам также можно использовать как маркер, поскольку в группе сравнения при ранней потере плода его значение оказалось в 1,4 раза меньше, чем в основной группе. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам у беременных в основной группе имело статистические значимые различия с группой сравнения: 3,00±0,13 и 1,95±0,13 в ранние сроки гестации ($p<0,001$). В поздние сроки гестации сохранялась тенденция к превалированию отношения нейтрофилов к лимфоцитам, но данные не были статистически значимыми.

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам у беременных при ранней потере плода в основной группе имело статистические значимые различия с группой сравнения: 152,0±4,9 и 112,0±7,9 соответственно ($p<0,001$). В поздние сроки гестации отношение тромбоцитов к лимфоцитам также оказалось статистически значимым и составило в основной группе 170,7±8,9 и в группе сравнения - 136,7±5,6 ($p<0,05$).

Другим простым маркером НБ является определение содержание фибриногена в сыворотке крови [103, 142]. Наши исследования подтверждают результаты A. Canchana и D.S. Girijavani (2017), что гиперфибриногенемия связана с тромбозом сосудов хориона и плаценты [102].

Вопросам реабилитации после прерывания НБ уделено недостаточно внимания. В частности, при АФС после удаления неразвивающегося плодного

яйца независимо от выбранного метода прерывания, все исследователи рекомендуют реабилитационные мероприятия, включая использование гормональной контрацепции. Однако последняя сама стимулирует тромбофилию, которая при длительном использовании в дальнейшем ухудшает прогноз [126].

В последнее десятилетие ученые настоятельно рекомендуют использование гидроксихлорохина для специфической профилактики НБ [122, 125, 138].

Учитывая вышеизложенное, разработан и апробирован алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременных, перенесших НБ. В прегравидарном периоде был использован гидроксихлорохин, который помимо противовоспалительного эффекта, обладает иммунностимумулирующим и тромболитическим эффектом [123,124].

В результате клинико-лабораторного анализа полученных результатов использован комплексный подход с оптимальным опорожнением матки, послеабортной контрацепцией, проведением противовоспалительной терапии.

В результате оценки САН показана эффективность дифференцированного применения средств, восстанавливающих психическое состояние женщин после потери плода, исходом чего явился рост оценки САН с 3,0 до 5,5 $\pm$ 0,5 балла.

На основании анализа проведенного исследования доказана эффективность использования для контроля терапии отношения тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам.

Из 62 женщин, планирующих беременность в основной группе, беременность наступила у 58 (93,6%), в группе сравнения – у 14 из 17 (76,5%). Данному контингенту проведен анализ эффективности реабилитационной прегравидарной подготовки, а также изучены особенности течения гестационного процесса.

ЧБНЛ с использованием гидроксихлорохина составил 1/(0,936-0,765) = 5,8.

В результате проведения прегравидарной подготовки с использованием гидроксихлорохина, потери плода составили 6,9%, что соответствует общепопуляционным данным [60]. Гипертензивные нарушения восновной группе имели место на 3,9% меньше, чем в группе сравнения: 10,3% и 14,2%, что отражает положительное влияние гидроксихлорохина на эндотелиальный слой сосудов, подтвержденное при допплерометрическом исследованиии.

Высокий удельный вес срочных родов при сроке гестации 38,6 ± 1,6 недель, которые произошли у 90,7% основной группы свидетельствует об эффективности комплексной прегравидарной подготовки. Отсутствие эффекта комплексной подготовки и ведения беременности, проявившееся в потерях плода у 6,7%, а также преждевременных родов - 9,3% отражает общепопуляционные показатели.

Результатами, которые подтверждают эффективность предложенного алгоритма по прегравидарной подготовке и ведению беременности является отсутствовие преждевременных родов в очень ранние сроки – 22-28 недель, а средний срок гестации когда родились недоношенные дети составил 31 ± 1,4 недели.

Резюме. Таким образом, профилактика последующих потерь и неблагоприятного исхода беременности при НБ, обусловленной нарушением свертывания крови, не связаннойс АФС, включает своевременный мониторинг состояния женщин позднего репродуктивного возраста, с ДМТ, избыточной массой тела и ожирением, высокой кратностью беременностей в анамнезе.

Результатами исследования доказано, что данному контингенту женщин в объем профилактических мероприятий по прегравидарной подготовке целесообразно включить гидроксихлорохин, антибактериальные и седативные средства.

Установлено, что определение отношения тромбоцитов к лимфоцитам является простым способом определения группы, которая нуждается в проведении антикоагулянтной терапии в первом триместре беременности.

Доказано, что проведение седативной терапии с использованием отечественных трав является эффективным компонентом снижения негативного действия психогенного фактора.

Важное значение для вынашивания беременности имеет коррекция веса до наступления беременности. Удельный вес срочных родов в обеих группах оказался одинаковым, а преждевременных родов незначительно выше, чем в группе сравнения. ЧБНЛ по гипертензивным нарушениям составил 3.

Сравнительным анализом исхода родов установлено, что использование алгоритма по прегарвидарной подготовке приводит к улучшению перинатальных исходов.

Выводы

1. Медико-биологические факторы риска НБ, сопровождающиеся нарушением свёртывающей системы крови, включают поздний репродуктивный возраст - 29,1%; высокую кратность потерь плода от 5,6 до 6,1 на 1 женщину у 80,5%; избыточную массу тела и ожирение I степени – 28,4%; дефицит массы тела – 11,0 %. [1-А, 6-А,]
2. У беременных с НБ основным патогенетическим звеном нарушения свёртывающей системы крови является повреждение сосудисто-тромбоцитарной цепи, обусловленное повышенной адгезией тромбоцитов в сочетании с понижением фибриногена. Значения антифосфолипидных антител – β2 гликопротеина 1 и кардиолипина на уровне верхней границы нормы: 6,5-10,3 ЕД/мл и 6,2-7,7 ЕД/мл, соответственно, способствуют прекращению развития плода до 20 недель беременности и находятся в прямой зависимости от срока гестации, в первом триместре превалирует кардиолипин, во втором - антитела к β2гликопротеину 1 [2-М, 13-А].
3. Патоморфологические признаки в хорионе/плаценте при неразвивающейся беременности, обусловленной нарушением свёртывающей системы крови, характеризуются у 66,7% женщин аномальной васкуляризацией ворсинок хориона с отсутствием или уменьшением числа сосудов, у 44,4% - очаговыми кровоизлияниями, в 53,3% случаев кровоизлияниями в межворсинчатое пространство. При спонтанном выкидыше развивающейся беременности кровоизлияния в межворсинчатое пространство и аномальная васкуляризация выявлены в 5,3 и 6,1 раз меньше, чем при прекращении развития плода ($p<0,05$) [2-М, 6-А].
4. В качестве маркера неразвивающейся беременности следует использовать определение отношения тромбоцитов к лимфоцитам, которое имеет статистически значимые различия с группой женщин с развивающейся беременностью: 152,0±4,9 и 112,0±7,9 в ранние сроки гестации ($p<0,001$), и 170,7±8,9 и 136,7±5,6 при поздней потере плода ($p<0,05$) или увеличение

отношения нейтрофилов к лимфоцитам по сравнению с самопроизвольным выкидышем при сроке гестации, соответствующем времени задержки менструации: 3,00± 0,13 и 1,95 ±0,13 (p<0,001) [9-А, 13-А]

5. У беременных с НБ в анамнезе, обусловленных нарушением свертывания крови, включение гидроксихлорохина в комплекс прегравидарной подготовки, прямых антикоагулянтов в первом триместре беременности и аспирина, способствует нормализации показателей системы гемостаза, профилактике кровоизлияний в межворсинчатое пространство, вынашиванию беременности при ранней и поздней потере плода у 93,1% женщин, снижению частоты преждевременных родов и рождение маловесных детей до 9,3%случаев [7 – А, 10-А, 12-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Для прогнозирования НБ, обусловленной нарушением свертывающей системы крови не связанной с АФС, отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам при уровне 3,00± 0,13 в ранние сроки беременности; отношение тромбоцитов к лимфоцитам при уровне 152,0±4,9 и больше в поздние сроки можно использовать как дешевый, простой и доступный тест.

2. Оптимальным методом опорожнения матки при НБ является использование простагландина E_1 (мизопростол) без предварительного приема мифепристона с целью профилактики патологической гиперкоагуляции. При патологическом удлинении АЧТВ целесообразно использовать транексамовую кислоту в максимальной дозе 1 г в сутки, при обильном кровотечении применить хирургический метод опорожнения матки.

3. Включение в программу периконцепционной подготовки у женщин, перенесших спонтанные потери плода, гидроксихлорохина по 400 мг ежесуточно, способствует донашиванию беременности.

4. В комплекс прегравидарной подготовки для женщин, страдающих НБ, необходимо включить мероприятия по снижению массы тела до достижения оптимальных значений индекса массы тела от 18,5 до 24,9 кг/м^2, седативной терапии до оценки по САН более 5 баллов.

Список литературы

1. Агабян, Л.Р. Неразвивающаяся беременность - особенности прегравидарной подготовки [Текст] / Л.Р. Агабян, А.Т. Ахмедова, Н. Мухитдинова // Science and Education. – 2022. – Т. 3 – №12. – С. 6-14.
2. Агаркова, И.В. Клинико-психологический анализ влияния перинатальных потерь в прошлом на психическое течение беременности в настоящем [Текст]. / И.В.Агаркова //Научно-практический электронный журнал Аллея науки. – 2022.– Т.67.– №4. – С.1-14. Электронный ресурс: Alley-science.ru
3. Айламазян, Э.К. Микробиота женщины и исходы беременности [Текст] / Э.К. Айламазян, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65 – №4. – С. 6-14.
4. Анализ клинико-морфологических особенностей неразвивающейся беременности, связанной с хромосомными аномалиями хориона [Текст] /О.А.Романова, В.А Печеникова, Т.С.Карташова, А.С. Клюковина [и др.] // Вестн. Росс. Военно-мед. академии. – 2019. – Т.2, № 66 – С.13-17.
5. Андреева, М.Д. Клиническое значение определения маркёров тромбофилии у пациенток с осложнённым течением беременности в анамнезе [Текст] / М.Д.Андреева. // Ж. Акушерства и женских болезней. – 2015г. – Том 64, – №2. – С. 13-17.
6. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике [Текст] / М.С. Зайнулина, Д.Р. Еремеева, М.И. Кривонос , Ю.С. Долгова // Акуш. и гинекол. Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 39-44.
7. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания [Текст] / Д.Х. Амриева, А.Р. Ольмесова, С.А. Склярова, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №8. – С. 100 - 103.
8. Асриянц, М.А. Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной

реконструкции [Текст] / М. А. Асриянц, О.В. Астафьева, В.Г. Щербина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 6. – С. 19-25.
9. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации [Текст] / В. Е. Радзинский, Л.Д. Оразмурадова, С.А. Князов, А.П. Милованов, Г.Б. Дикке. – М.: 3-е изд., перераб. и доп. Медиабюро Статус презенс, – 2017. – 795 с.
10. Василицина, А.В. Определение функциональной активности тромбоцитов при сепсисе с помощью модифицированной методики тромбоэластографии [Текст] / А.В. Василицина, В.С. Афончиков, В.А. Волчков // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – №3. – С. 56-61.
11. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита [Текст] / Л.П. Перетятко, Н.В. Фатеева, З.А. Кузнецов, А.И. Малышкина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. – 2017. – Т.25, №4. – С. 612-617.
12. Взаимосвязи в системе мать – плацента – ребенок при состоянии тромботической готовности и гематогенных тромбофилиях [Текст] / Т.В. Белоусова, И.О. Маринкин, В.А. Плюшкин, А.А. Леонова // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. –Т.15, №5. – С. 5–15.
13. Глинкина, Ж.И. Исследование хромосомной патологии в клетках неразвивающегося хориона методом высокопроизводительного секвенирования [Текст] / Ж.И. Глинкина, М.А. Курцер, И.В. Будник // Доктор. Ру. – 2017. – №7 (136). – С. 43-45.
14. Гойибова, А.Ф. Некоторые аспекты неразвивающейся беременности [Текст] / А.Ф. Гойибова, Д.Д. Саиджалилова // Medicus. – 2016. – №1 (7). – С. 12-13.
15. Григорьева, Н.В. Клинико-гематологические особенности применения гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока [Текст] / Н.В. Григорьева //

Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – №2. – С. 38-47. elibrary.ru

16. Демина, Т. Н. Прегравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и аутоиммунной формой тромбофилии [Текст] / Т.Н. Демина, Н. А. Фирсова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 5-11.

17. Зубенко, В.Б. К вопросу о влиянии тромбофилии на патологию локализации плаценты [Текст] / В.Б. Зубенко // Акуш. Гинекол. Репродукция. – 2018. – Т.12, №1 . – С. 17-22.

18. Изменения в системе гемостаза у беременных с задержкой роста плода [Текст] / Н.К. Вереина, В.Ф. Долгушина, Ю.В. Фартунина, Е.В. Коляда // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – №3. – С. 55-61.

19. Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович, Л.В. Мовчан, Т.В. Шман [и др.]// Пульмонология. – 2018. – Т.28 , №6. – С. 681–692.

20. Капанадзе, Д.Л Акушерские и перинатальные исходы у беременных с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук / Д.Л Капанадзе. – М, – 2015г. – 24 с.

21. Кириллова, Е.Н. Факторы риска неразвивающейся беременности [Текст] / Е.Н. Кириллова, В.Н. Сидоренко, И.Х. Хашем // Медицинский журнал. Труды Белорусс. Госмедуниверситета. – 2016 – №4. – С. 103-105.

22. Кирющенков, П. А. Тромбофилии в акушерстве: правда и вымысел [Текст] / П. А. Кирющенков // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 4 (33). – С. 41-47.

23. Клинико-диагностические и патогенетические аспекты

неразвивающейся беременности [Текст] / Т.В. Брагина, Ю.А. Петров, И.Г. Арндт, Е.П. Евдокимова [и др.] // Пульс. – 2020. – Т.22(11). – №10. – С. 6-9.

24. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности [Текст] / А.А. Синякова, Е.В. Шипицына, О.В. Будиловская, В.А. Болотских [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68, №2. – С. 59-70.

25. Коррекция тромбофилических состояний при репродуктивных неудачах [Текст] / С.М. Арабаджан, К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, С.Н. Пивоварчик // Росс. Кардиол. Журнал (дополнительный выпуск). − 2019. − №24. − 3 с.

26. Кушубекова, А.К. Невынашивание беременности: гистологическое исследование соскобов из полости матки [Текст] / А.К. Кушубекова, А.Э. Самигуллина, А.А. Бообекова // Международнй журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №5. – С. 66-71

27. Макаренко, Е. В. Антифосфолипидный синдром [Текст] / Е.В. Макаренко // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 4 (54). – С. 4-11.

28. Макацария, А.Д. Беременность высокого риска. [Текст] / А.Д. Макацария // Издательство: МИА изд. – 2015. – № 6. – 920 с.

29. Маркелова, А.Н. Оценка частоты выявляемости акушерских осложнений у беременных с ожирением [Текст] / А.Н. Маркелова, М.С. Амри // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – №3. – С. 50-54.

30. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем:10 пересмотр. – [Текст] М., – Медицина. – 698 с.

31. Медико-демографическое исследование в Таджикистане, 2017. – Душанбе. – 2018.– 294 с.

32. Менжинская, И.В. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркёры акушерского антифосфолипидного синдрома [Текст] / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2019. – №2. – С. 5-12.

33. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом [Текст] / Т.Б. Пшеничкова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Донина, З.К. Гадаева // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2013. – Т.7, №4. – С. 35-43

34. Микронизированный прогестерон в комплексном ведении беременных с неразвивающейся беременностью в анамнезе [Текст] / И.В. Савельева, О.В. Широкова, Е.А. Бухарова, И.Б. Плянская / / Ж. Медицинский Совет. – 2018. – №7. – С. 60-63.

35. Милованов, А.П. Морфология, характерные сочетания полиморфных генов гемостаза и особенности патогенеза ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности [Текст] / А.П. Милованов, Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева // Архив патологии. – №5. – 2016. – С. 3-8.

36. Милованов, А.П. Клинико-морфологический [контроль эффективности прегравидного лечения женщин при неразвивающейся беременности [Текст] / А.П. Милованов, О.П. Герасимова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №5. – С. 87-90.

37. Миров, А.И. Скрининг тромбофилий и прегравидарная коррекция гемостаза у пациенток с привычной потерей беременности [Текст]: автореф. дисс. … канд. мед. наук / А. И. Миров. – Москва, 2020. – 24 с .

38. Многофакторный анализ риска развития акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с ожирением и избыточной массой тела [Текст] / О.Б. Калиникина, Н.В. Спиридонова, Ю.Р. Юнусова, О.Р. Аравина // Известия Самарского научн.центра Росс.академии наук. – 2015. – Т.17, №5(3). – С. 793 – 797.

39. Муминова, Ш.Т. Клинико-морфологические особенности неразвивающейся беременности инфекционного и гормонального генеза [Текст]: автореф. дисс. …канд. мед. наук / Ш.Т. Муминова. – Душанбе, 2007. – 24 с .

40. Мурашко, А.В. Течение беременности и свёртывающая система крови [Текст] / А.В. Мурашко, Ю.С. Драпкина, Н.С Королёва // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2016 . – Т.3, №4. – С. 181-187.

41. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации [Текст]. / Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) /Коллектив авторов. – // М.:Редакция журнала Status Praesens, – 2021. – 68 с.

42. Неразвивающаяся беременность: основные причины абортивного исхода [Текст] / А.О. Годованец, А.Ю. Каменская, Е.Ю. Тен, А.М. Ташибаева [и др.] // Молодой учёный. – 2019. – №3(241). – С. 81-85.

43. Неразвивающаяся беременность: этиопатогенез, диагностика, лечение [Текст] / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошина, Е.И. Манухина, С.П. Каримова [и др.] // Таврический медико-биол.вестн. – 2018. – Т.21, №2. – С. 182-189.

44. Новое в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности [Текст] / Л.В. Ткаченко, Е.Н. Хомич, Т.И. Костенко, И.А. Гриценко // Медицинский алфавит. – 2022. –№4. –С. 19-22.

45. Олина, А.А. Гипотиреоз и неразвивающаяся беременность [Текст] / А.А. Олина. // Ж.Акуш.гинекол. – 2018. – Т.67, №3. – С. 49-54.

46. Опросник САН: самочувствие, активность, настроение [Текст] / В. А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, В.Б. Шарай, М.П. Мирошников [и др.] // серия: Библиотека актуальной психологии. – Выпуск 2. – Красноярск: Литера-принт., – 2009. – 237 с.

47. Оптимизация лечения невынашивания у женщин с исходной гиперпролактинемий [Текст] / М.И. Клецова, А.В. Чурилов, В.В. Свиридова, С.А. Джеломанова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №3. – с. 239-240.

48. Особенности гистологического строения плаценты с привычным невынашиванием беременности в зависимости от полиморфных вариантов

генов систем металлопротеиназ и гемостаза [Текст] / Т.Н. Гриневич, С.А. Ляликов, В.А. Басинский, Т.Т. Штабинская [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Серия мед. наук. – 2020. – Т.17, №2. – С. 158-169.

49. Особенности изменений коагуляционного звена гемостаза на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока [Текст] / И.А. Карпова, В.А. Полякова, Н.В. Григорьева, А.В. Аксентьева [и др.] // Ж. Университетская медицина Урала. – 2016. – Т.2. – №1(4). – С. 53-56.

50. Особенности течения беременности ранних сроков и профилактика гестационных и перинатальных осложнений у женщин с метаболическим синдромом [Текст] / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Д. Протасов, Н.В. Мартынова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т14, №4. – С. 57-66.

51. Особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности у пациенток с тромбофилиями [Текст] / А.И. Миров, О.Н. Харкевич, О.Е Голофаст, И.Б. Глуховец // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. – 2017. – Т.25, №4. – С. 621-641.

52. Останек, Лидия. Тактика при антифософолипидном синдроме у взрослых. Резюме рекомендаций European League Against Rheumatism 2019 [Текст] /Лидия Останек. //Med.Pract. – 2019. – №12. – С. 76-80.

53. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации) [Текст] / А.П. Момот, М.Г. Николаева, Г. В. Сердюк, В.А. Елыков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 3-2. – С. 2-37.

54. Патология гемостаза и невынашивание беременности [Текст] / В.П. Вознюк, С.В. Бурнаева, Е.П. Вдовина, А.С. Янюта // Здоровье женщины – 2018. – №10 (136). – С. 64 - 67.

55. Патология системы гемостаза. Руководство для врачей. [Текст] / И.И.Дементьева, М.А.Чарная, Ю.А.Морозов, В.Алексина (редактор). //Издательство: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 288с.

56. Перинатальные исходы у беременных с тромбогенным риском и гепаринопрофилактика [Текст] / Н.И. Фадеева, А.П. Момот, Т.А. Агаркова, Л.П. Ананьина [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, №2. – С. 87-92.

57. Подзолкова, Н.М. Самопроизвольное прерывание беременности [Текст] / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.В. Денисова // – 2018. М., ГЭОТАР-Медиа. – 224 с .

58. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов [Текст] / Д.В. Шамес, А.С. Галявич, З.М. Галеева, Л.В. Балеева // Росс. кардиологический журнал – 2019. – Т.24, №3. – С. 54-59.

59. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии [Текст] / Г.Т. Сухих, О.С. Филиппов, Т.Е. Белокриницкая, В.О. Бицадзе [и др.] // Проблемы репродукции. − 2018. – Т.2. №Sb. – С. 169-190.

60. Радзинский, В.Е. Мизопростол – профилактика и лечение послеродовых кровотечений (по материалам Конгресса FIGO – 2018) [Текст] / Е.В. Радзинский, И.Н. Костин, И.В. Савенкова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6, №3. Приложение. – С. 30-33.

61. Радзинский, В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. – М.: [Текст] / Е.В. Радзинский, О.А.Пустотина, Е.В. Вережникова,Г.Б. Дикке [и др.] // Status Praesens. − 2016. М. – 80 с.

62. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность [текст] / Майскова И.Ю., Димитрова В.И. Под ред. Радзинского В.Е. // Неразвивающаяся беременность. 3-е издание. 184 с. ГЭОТАР-Медиа. − 2019. – 184 с.

63. Радынова, С.Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением. [Текст] / С.Б. Радынова, Е.А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №5. – С. 145-148.

64. Рогожина, И.Е. Особенности структурно-функциональных механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности

[Текст] / И.Е. Рогожина // Ж. Фундаментальные исследования. – 2011. – №10 (2). – С. 375-379.

65. Роль генетических тромбофилий в формировании синдрома потери плода у женщин Курской области за период 2012-2017 годы [Текст] / Е.С. Коростелёва, О.Ю. Иванова, М.В. Хруслов, Н.А. Пономарева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – №2. – С. 51-56.

66. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете [Текст] / С.П. Свиридова, О.В. Сомонова, Ш.Р. Кашия, О.А. Обухова [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т.5, №3. – С. 40-52.

67. Рустамова, М.С. Особенности течения гестационного процесса при цитомегаловирусной инфекции у женщин, страдающих невынашиванием беременности [Текст] / М.С. Рустамова // Вестник Авиценны.– 2014. – №3(60). – С. 53 – 62.

68. Рустамова, М.С. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / М.С. Рустамова // Научн.- мед. ж. «Вестник Авицены». – 2014. – №3. – С. 55-60.

69. Система крови у беременных с урогенитальной инфекцией [Текст] / Ч.А. Оразова, А.А. Бообекова, Э.К. Жантайбекова, Ч.К. Калканбаева // Научное обозрение. Медицинские науки. − 2019. − №2. − С. 74-78.

70. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике [Текст] / А.Д Макацария, Б. Бреннер, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина [и др.] // М.: МИА; − 2017. – 1008 с.

71. Скворцова, М.Ю. Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения [Текст] / М. Ю. Скворцова, С. Г. Прилуцкая // Гинекология. – 2017. – Т.19, № 2. – С. 59-65. Обзор

72. Случай успешного завершения беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне сочетанной тромбофилии [Текст] / А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, А.В. Масленников, Э.А. Берг [и др] //

Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». – 2019. – Т.4, №33(408). – С. 54-56.

73. Сонографические особенности ранних сроков беременности при высоком риске акушерских осложнений [Текст] / Е.А. Девятова, П.А. Кирющенков, Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова [и др.] // Акуш.гинекол. Санкт-Петербурга. – 2017. – №2. – С. 24-29.

74. Стрижаков, А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. /А.Н.Стрижаков, А.Т.Бунин, М.В.Медведев М.: Медицина. – 1990. – 242 с.

75. Султангаджиева, Х.Г. Патогенетически дифференцированное ведение беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой [Текст] / Х.Г. Султангаджиева, Д.Х. Хизроева // Ж.Акуш., гинекол. и репрод. − 2020. − Т. 14, №1. − С. 15-24.

76. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования Тристан-1 [Текст] / Г.М. Савельева, В.А. Аксененко, М.Д. Андреева, М.И. Базина [и др.] // Акуш.гинекол. − 2017. − №11. − С. 44-55.

77. Тромбоциты и тромбоцитарно/лимфоцитарное соотношение, как диагностические и прогностические критерии исхода реваскуляризации у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей [Текст] / Е.В. Дрожжин, И.И. Кательницкий., А.А.Зорькин, К.В. Мазайшвили // Клиническая медицина (раздел естественные и технические науки) − 2018. − №1. – С. 83-87.

78. Тулаева, Л.С. Оптимизация технологии медикаментозной эвакуации продуктов зачатия при неразвивающейя беременности [Текст]: автореф. дисс. … канд. мед. наук / Л.С. Тулаева. − г. Душанбе, − 2011. − 24 с.

79. Факторы риска первичных репродуктивных потерь [Текст] / Е.И. Лебедева, О.А. Бельницкая, Е.С. Кравцова, Е.В. Мегрелидзе [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №3(70). – С. 49-53.

80. Характеристика ультраструктуры плаценты при антенатальной гибели плода [Текст] / В.А. Черешнев, С.В. Пичугова, Л.Г. Тулакина, А.В. Клейн [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т.12, №3. – С. 36-46.

81. Харкевич, О.Н. Гистопатологические особенности трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности [Текст] / О.Н. Харкевич, А.И. Миров, О.Е. Голофаст // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2019. – № 9 (66). – С. 21-28 .

82. Хоперская, О.В. Оценка популяции децидуальных макрофагов у пациенток с неразвивающейся беременностью [Текст] / О.В. Хоперская, У.В. Енькова, Д.А. Атякшин // Ж. анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т.7, №3. – С. 75-80.

83. Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст] / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, Н.С. Науменко, А.В. Белова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – №6. – с.14-20.

84. Шаталов, А.Е. Тромбофилия как фактор невынашивания беременности [Текст] / А.Е. Шаталов , Ю.А. Петров // Мед.- фармац. Журнал «Пульс» – 2019. – Т.21, №4. – С. 63-67.

85. Экспрессия витамина D и рецептора витамина D в ворсинах хориона при замершей беременности [Текст] / О.Н. Беспалова, М.О. Баклейчева, И.В. Ковалёва, Г.Х. Толибова [и др.] // Гинекологическая эндокринология. – 2019. – Т.35, №1. – С. 49-55.

86. Abortion care. NICE guideline Published: – September, – 2019. – 140 p. www.nice.org.uk./guidance/ng140

87. Abrahams, V.M. Antiphospholipid syndrome and pregnancy: Pathogenesis to translation [Text] / V.M. Abrahams, L.W. Chamley, J.E.Salmon // Arthritis Reumatol. – 2017. – V.69, №9. – P. 1710-1721.

88. Abu-Heija, A. Thrombophilia and recurrent Pregnancy Loss: Is heparin still the drug of choice? [Text] / A.Abu-Heija, Q.Univ // Sultan Qaboos Univ Med.J. − 2014. – V.14, №1. – P. 26-36.

89. ALIFE 2 study: low- molecular-weight heparin for women with reccurent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial [Text] / P.G. De Jong [et al.] // Trials. – 2015. − 16. – 208 p.

90. American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Practice Bulletins №200: Early Pregnancy Loss [Text] // Obstet.Gynecol. − 2018. − 132(5). – P. 197-207.

91. American College of Obstetrician and Gynecologists Committee on Practice Bulletins №135 Second trimester abortion [Text] // Obstet.Gynecol. – 2019. – 121. – 1394 p. Reaffimed.

92. Amniotic fluid antiphospholipid antibodies: potential role in antiphospholipid syndrome-independent aberrant implantation process [Text] / V. Bruno [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2019. – V.17, №1. –79 p.

93. Antibiotics for treating septic abortion [Text] / A.Udon, E.E. Effa, O.Oduwole [et al.] // Cochrane Database Syst.Rev. – 2016. – 01. – 7: − CD011528

94. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. Best Practice Research Clinical [Text] / E. Arslan MD [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology – 2020. – V.64. – P. 31-40.

95. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies [Text] / M.M. Bala [et al.] // Cochrane Database Syst.Rev. – 2018. – V.13, №7(7). – CD012534

96. A three-arm, multicenter, open- label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the immunosuppressant regiments for Living fetuses [Text] / S.Yang [et al]. // ILIFE trial. Clinical Trial.gov. NCT 03671174. – 2020. – V.21, №1. – 771 p.

97. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of and low-dose prednisone on recurrent spontaneous abortion with undifferentiated connective tissue diseases: Protocol for the immunosuppressant regimens for Living fetuses (ILIFE) Trial [Text] / S. Yang [et al.] // ILIFE trial. Clinical Trial.gov. – 2020. –V. 9, №21(1). – 771 p.

98. Baglin, T. Systemic Thromboembolism in Pregnancy: Heritable and Acquired Thrombophilias [Text] / T. Baglin // Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy: A Guide to Management. London. – 2015. – P. 41-57 .

99. Biyik, I. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Missed abortion [Text] / I. Biyik, M. Albayrac, F. Keskin // Rev.Bras.Ginecol.Obstet. Rio de Janeiro. – 2020. – V.42, №5. – P. 235-239.

100. Can mean platelet volume predict abortion? [Text] / M. Eroglu [et al.] // Med. Glas. (Zenica). – 2013. – №10(02). – P. 283-287.

101. Can neutrophil-to-lymphocyte and monocyte -to-lymphocyte ratios be useful markers for predicting missed abortion in the first trimester of pregnancy? [Text] / Q.Wang [et al.] // J.Obstet.Gynaecol.Res. – 2020. – V.45, № 9. – 200 p.

102. Canchana, A. Fibrinogen levels helps in early detection of abnormal pregnancies [Text] / A. Canchana, D.SS. Girijavani // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. –2017 Jan; – V.6, №1. – P. 232-239. www.ijrcog.org.

103. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No – 72 [Text] / F.C. Denisson [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2019. – V.126, №3. – P. e62-e106.

104. Chester, M.R. Current management of recurrent pregnancy loss [Text] / M.R. Chester, A. Tirlapur, R. Jayaprakasan // J.Obstet.Gynecol. – 2022. – №24. – P. 260-271.

105. Cush Jack. 2019 European League Against Rheumatism. Guidelines on Antiphospholipid Syndrome Management. – 2019. – P. 1-9.

106. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: a posteriori and big-data-based [Text] / X. Meng [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2018. – V.32, №2. – P. 1-8.
107. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation [Text] / K.T. Barnhart [et al.] // Obstet. and Gynecol. – 2016. –V.128, №3. – P. 504-511.
108. Drebes, A.B. Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Pregnancy [Text] /In Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management. Second edition. /By editor Cohen H., O'Brien P. //Springer-Verlag London. –2015. – P. 15-39.
109. Dugas, C. Miscarriage [Text] / C. Dugas, V.H. Slane // Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. Jan – 2020. – P. 1-103.
110. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology and Possible Etiologies [Text] / M.H. Pinar [et al.] // Fetal and Pediatric Pathology. – 2018 –V.37. – P. 1-19.
111. Early missed abortion is associated with villous angiogenesis via the HIF-1 α /VEGF signaling pathway [Text] / Z. Zhi [et al.] // Ach.Gynecol.Obstet. – 2018. – V.298, №3. – P. 537-543.
112. Efficacy and safety of misoprostol in missed in terms of blood loss [Text] / S. Tasneem [et al.] // Raval Medical Journal. – 2014. – V.39, №3. – P. 314-318
113. Enginar, A.U. Neutrophil-lymphocyte and platelet - lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication [Text] / A.U. Enginar, C. Kasar. // Bratisl. med. J. – 2019. –V.120, №8. – P. 586-592.
114. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). – Recurrent Pregnancy Loss. – Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). – 2022. Электронный ресурс: www.eshre.eu./guidelines

115. Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients [Text] / Ali S. [et al.] // Saudi J. Biol.Sci. – 2020. – V.27, №10. – P. 2809-2817.

116. Fang, J. Biochemical clinical factors associated with missed abortion independent of maternal age [Text] / J. Fang, B. Xie, J. Yu. // Medicine (Baltimore). – 2018. – V.97, №50. – 13573 p.

117. Feizollahi, N. The effect of coagulation factors polymorphisms on abortion [Text] / N. Feizollahi, Z.D. Zayeri, H. Rezaeeyan // Frontiers in Biology. –2018. – 13. – P. 190-196.

118. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [Text] / L. Say [et al.] // Lancet Global Health. – 2014. – V.2, №6. – P. 323-333. www.the lancet.com/Lancetgh v2.june-2014.

119. Gultierrez-Casdneda, M.R. Thrombofilia and pregnancy incidence, risk factors and perinatal results [Text] / M.R. Gultierrez-Casdneda, K.C. Font-Lopez. //Ginecol. Obstet.Mex. – 2017. –V. 85, №10. – P. 676-684.

120. Hendriks, E. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management [Text] / E. Hendriks, H. MacNaughton, M.C MacKenzie // Am.Fam.Physician. – 2019. – 01. – V.99, №3. – P. 166-174.

121. High first – trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet - to - lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of pre-eclampsia [Text] / C.Gezer [et al.] // Ginecol.Pol. – 2016. – V.87, №6. – P. 431-435.

122. Hydroxychloroquine and the Prevention of pregnancy Losses [Text] / M. Frishman [et al.] // Cur.Op.Gyn.Obst. – 2019. – V.2, №1. – P. 359-366.

123. Hydroxychloroquine for prevention of recurrent miscarriage: study protocol for a multicentre randomized placebo-controlled trial BBQ study [Text] / E. Pasquier [et al.] // BMJ open. – 2019. – V.9, №3. – P. 1-8.

124. Hydroxychloroquin to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholid syndrome: French phase II multicenter randomized trial,

HYDROSAPL [Text] / A. Mekinian [et al.] // Gynecol.Obstet.Fertil. Senol. –2018. – V.46, №7-8. – P. 598-604.

125. Hydroxychloroquine during pregnancy: a review of retinal toxicity in the newborns [Text] / N.Tarfaoui [et al.] // Therapie –2013. –V.68, №1 – P. 43-47.

126. Interpregnancy Interval After Pregnancy Loss and Risk of repeat Miscarriage [Text] / A.C. Sundermann [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2017. – V.130, №6. – P. 1312-1318.

127. Kaplanoglu, M. Decreased mean platelet volume is associated with the developing stage of fetoplacental unit in spontaneous abortion [Text] / M. Kaplanoglu, T. Yuce, M. Bulbul // Int.J.Clin.Exp.Med. – 2015. – V.8, №7. – P. 11301-11306.

128. Kaymaz, E. May the morphological finding in the first – trimester abortion materials be indicative of inherited thrombophilia? [Text] / E. Kaymaz, B.D. Gun, K.G. Ozmen // J.Obstet.Gynaecol.Res. –2020. – №46(11). – P. 2261-2271.

129. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Unexplained Recurrent Miscarriage With Negative Antiphospholipid Antibodies: A Randomized Controlled Trial [Text] / Omar M. Shaaban [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis – 2017. –V.23, №6.– P. 567-572.

130. Medical versus surgical treatment of first trimester spontaneous abortion: A cost-minimization analysis [Text] / A.C. Nava [et al.] // PLOS ONE. – 2019. –V.14, №1. – P. 1-9.

131. Maternal Platelets – Friend or Foe of the Human Placenta? [Text] / G. Moser [et al.] // Int.J.Mol.Sci. – 2019. – V.20, №22. – 5639 p.

132. Maternal serum markers in predicting successful outcome in expectant management of missed miscarriage [Text] / M. Memtsa [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. January – 2017. – V.34, №1. – 98 p.

133. Medical termination of delayed miscarriage: four - year experience with on outpatient protocol [Text] / J. Lyra [et.al.] // Rev.Bras.Ginecol.Obstet. – 2017. – V.39, №10. – P. 529-533.

134. Medical treatments for incomplete miscarriage [Text] / C. Kim [et al.] // Cochrane Database Syst.Rev. –2017. –31. –1. – CD007223.

135. Mifepriston and misoprostol versus alonefor the management of missed miscarriage (MifeMiso: a randomized, doudle-blind, placebo controlled trial [Text] / J.J. Chu [et al.] // The Lancet, 12-18 September – 2020. – V.396, №10253. – P. 770-778.

136. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. [Text] / S.Quenby, I.D. Gallos , R.K. Dhillon-Smith, M. Podosek M. // Lancet. – 2021. – V.1, №397 (10285). – P.1658-1667.

137. Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis [Text] / H-L.Wu [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – V.10, №7(1). – 1664 p.

138. Moreuil, C. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage [Text] / C. Moreuil, Z. Alavi, E. Pasquier // Br.J.Clinl Pharmacol. –2020. – V.86, №1. – P. 39-49.

139. Neutrophil-to lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia [Text] / P. Godoi [et al.] // Int.J.Gynaecol.Obstet. –2019. – V.144, №1. – P. 16-20.

140. Neutrophils to lymphocyte ratio in pregnancy: A population study [Text] / A.H. Klement [et al.] // PloS One. – 2018. – V.13, №5. – P. 1-11.

141. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? [Text] / P.L. Meroni [et al.] // Nature Reviews Rheumatology. – 2018. – V.14, №7 – P.433-440.

142. Ontogeny of β2GP1 and annexin V in villous placenta normal and antiphospholipid syndrome pregnancies [Text] / S. Donohoe [at al.] // Thromb Haemost. – 2000. –V.84, №1. – P. 32-38.

143. Permatahavvu D. Correlation between Fibrinogen level with Placenta Infarct to missed Abortion [Text] / D. Permatahavvu, E. Lucas, A.M. Tahir // Research Journal of Obstet.Gynecol. – 2019. – V.12, №1. – P. 11-16.

144. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical pracrice: a mini review [Text] / P. Jindal [et al.] // Human Reproductive – 2007. – V.22, №2. – P. 212-216.

145. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy [Text] / E.Lefkou [et al.] // J.Clin.Invest. – 2016. – V.126, №8. – P. 2933-2940.

146. Pregnancy outcome in Women with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid syndrome – A Retrospective Analysis and a Review of Additional Treatment in Pregnancy [Text] / K. Mayer-Pickel [et al.] // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. – 2019. – V.53, №1. – P. 54-67.

147. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism [Text] / N. Kose [et al.] // Bosn.J.of Basic Med.Sci. – 2020. – V.20, №2. – P. 248-253.

148. Progress of the ALIFE (Anticoagulants for Living Fetuses) 2 study: A dynamic road towards more evidence [Text] / E.N. Hamulyak [et al.] // Thrombosis Researh. – 2020. – № 190. – P. 39-44.

149. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk [Text] / K.E. Hartmann [et al.] // Am.J.of Epidemiology. – 2017. – V.189, №10. – P. 1140-1148.

150. Rai, R. Pregnancy Morbidity Associated with Thrombophilia's: [Text]/ R. Rai, L.Regan //Recurrent Miscarriage. – P. 125-137. In Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management. Second edition. By editor Cohen H., O'Brien P. //Springer-Verlag London. – 2015. – 435 p .

151. Randomized Trial of Prophylactic Antibiotics for Miscarriage Surgery [Text] / D. Lissauer [et al.] // N.Engl. J.Med. – 2019. – V.380, №11. – P. 1012-1021

152. Raymond, W. R. Classification of placental lesions [Text] / W. R. Raymond // American J of Obstet. Gynaecol. – 2015. –V.213, №4 – P. 21-28.

153. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group [Text] Version 3 – 2022. – 179 p. www.eshre.eu/guidelines.

154. Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment Edited by Hovard Carp. CRC Press. – 2020. – 3-rd edition. – 312 p.

155. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study [Text] / A. Mekinian [et al.] // Autoimmun.Rev. – 2017. – V.16, №7. – P. 730-734.

156. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion [Text] / C-J. Cao [et al.] // Eur.Rev.for Med. and Pharmacol. Sciences. – 2018. – V.22, №8. – P. 2207 -2211.

157. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies [Text] / K.K. Ferguson [et al.] // Am.J.Obstet.Gynecol. – 2017. – V.216, №5. – 527 p.

158. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis [Text] /Y.C. Kaplan [et al.] // Clin.Pharmacol. – 2016. – V.81, №5. – P. 835-848.

159. Retrospective Analysis of Fondaparinux and low molecular weight heparin in the treatment of women with reccurent spontaneous abortion [Text] / L. Zhao [et al.] // Front Endocrinol. –2021. – V.12. – P. 1-6.

160. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study [Text] / M.C. Magnus [et al.] // BMJ. –2019. – №364. – 1869 p.

161. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second- trimester miscarriage (Green-top Guideline). – 2011. – №17. – 18 p.

162. Schreibera, K. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome [Text] / K. Schreibera, M. Radin, S. Sciascia // Curr.Opin.Obstet.Gynecol. – 2017. – V.29, №6. – P. 397- 403.

163. Seaoud E. The role of the Platelet/Lymphocyte Ratio and Neutrophil /Lymphocyte Ratio in Predicting High-Risk Heart Score in Patients Admitted with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome [Text] / E. Seaoud, A.A.H.A. Mohamed, M.A. Elcot // Pulse. – 2020. – V.8, №1-2. – P. 66-74.

164. Serdinsek, T. Medical management of first trimester missed miscarriage: the efficacy and complication rate [Text] / T.Serdinsek, M.Reljic, V. Covac. // J.Obstet.Gynaecol. – 2019. – V.39, №5. – P. 647-651.

165. Schreibe, K. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy [Text] / K. Schreibe, B.J. Hunt // J.Thrombosis Research. – 2019. – V. 181, №1. – P. 41-46.

166. Simon, A. Guidelines for the management of pregnant women with obesity: A systematic review [Text] / A. Simon, M. Pratt, B. Hutton // Obesity Review. – 2020. – V.21. – Issue 3. – P. 1-14.

167. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation [Text] / G.C. Skopen [et al.] // Ann.Rheum. Dis. – 2016. – V.75, №5. – P. 795-810.

168. The Language of First-Trimester Nonviable Pregnancy: Patient – Reported Preferences and Clarity [Text] / E.G. Clement [et al.] // Obstet.Gynecol. – 2019. – V.133, №1. – P. 149-154.

169. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution with predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma [Text] / M. Kara [et al.] // Eur.Arch. Otorhinolaryngol. – 2017. – Jan. – V.274, №1. – P. 535-542.

170. The role of infection in miscarriage [Text] / S. Giakoumelou [et al.] // Hum.Reprod Update. – 2016. – Jan.22(1). – V.22, №1. – P. 116-133.

171. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation [Text] / C.G. Skopen [et al.] // Ann.Rheum.Dis. – 2016. –V.75, №5. – P. 795-810.

172. Trying to conceive after an Early pregnancy loss an assessment on how long couples should wait [Text] / K.C. Schliep [et al.] // Obstet.Gynaecol. – 2016. – V.127, №2. – P. 204-212.

173. Updated clinical practice guidelines on pregnancy care [Text] / C.S. Homer [et al.] // Med.J.Aust. – 2018. – V.209, №9. – P. 409-412.

174. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use [Text] / K.M. Curtis [et al.] // Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports – July 29. –2016. – V.65, №4. – P. 1–66.

175. Vascular manifestation in antiphospholipid syndrome (APS): is APS a trombophilia or a vasculopatiy? [Text] / S.Siddique [et al.] // Curr.Rheumatol.Rep. – 2017. – V.19, №10. – 64 p.

176. Verma, M. A comparative study of misoprostol versus surgical management of incomplete and missed miscarriage [Text] / M. Verma, V. Thakur, P. Awasiya // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2016. – Nov V.5, №11. – P. 3654-3658. www.ijrcog.org

177. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic [Text].// WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; – 2000. – 252 p.

178. World Health Organization. Abortion [Text] //Geneva:WHO. – 25 Nov. – 2021. – P. 1-67.

179. Zaini, R. Evaluation of Plasma D-Dimer Concentration Among Normal and Complicated Pregnancies, Saudi Arabia [Text] / R. Zaini, A.A. Al-Rehaili, R. Kufia // Int.J.of Womens Health and Reproductive Sciences. – 2018. – V.7, №1. – P. 17-23.

180. Zhao, L. Retrospective Analysis of Fondaparinux and low molecular weight heparin in the treatment of women with recurrent spontaneous abortion. [Text] / L. Zhao, S.Bi, J. Fu, L. Li // Front Endocrinol. – 2021. – №.12. P.717630

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список публикаций соискателя учёной степени

[1-А] Раджабзода Н.Ф. Неразвивающаяся беременность [Текст] /Н.Ф.Раджабзода //Акушерство и гинекология. Москва– 2018. – №2(32). –С. 47 – 55.

[2-М] Рачабзода Н. Сохтори гистологии трофобласт ва муякчаҳои хорион ҳангоми бо роҳи медикаментози хорич кардани ҳомилагии инкишофнаёфта [Матн] /Рачабзода Н, Ҷураев О.С, Абдуллоева Р.А, Узакова У.Д //Авҷи Зуҳал. – 2020. – №4. – С.5-9.

[3-М] Рачабзода Н. Имкониятҳои пешгуии ҳомилагии инкишофнаёфта [Матн] /Рачабзода Н //Авҷи Зуҳал. –2021. –№4. – С.8-13.

[4-А] Раджабзода Н.Ф. Безопасность мизопростола для опорожнения матки [Текст] / Раджабзода Н.Ф, Исоева М.Р //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. Ежеквартальный научн.практ.журнал. №02(1) , 18 мая 2021. Спец.выпуск. (из материалов 75-ой международной научн.практ.конф. студентов- медиков и молодых ученых Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования. Самарканда, 18 мая 2021г.) – 18 мая. – 2021. – №02(1) . – С.697.

[5-А] Раджабзода Н.Ф Безопасность использования мизопростола для индукции родов при дородовом разрыве плодных оболочек.[Текст] /Каримова У.А, Раджабзода Н.Ф, Абдуллаева Р.А, Узакова У.Д // Материалы междунар. научн .практ. конф. (67 годичной) посвященной 80летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «годам развития туризма и народных ремесел (2019-2021)». – 2019. – С.249-250.

[6-А] Раджабзода Н. Психоэмоциональное состояние женщин при потере плода [Текст] /Раджабзода Н, Гафурова Н, Шоймардова Ш.М //Материалы XIII научн.практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посв. «Году развития туризма и народных ремесел». – 2018. – С. 247-248 .

[7-А] Раджабзода Н. Эффективность различных доз простагландина Е1 для опорожнения матки при ранней потере плода [Текст] /Раджабзода Н, Зайниддин М, Бахронова Г.О //Материалы XIII научн.практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посвященных «Году развития туризма и народных ремесел». Душанбе. – 2018. – С. 248.

[8-А] Раджабзода Н.Ф. Эффективность медикаментозного опорожнения матки при самопроизвольном выкидыше во втором триместре беременности [Текст] /Раджабзода Н.Ф // Материалы XIVмеждунар. научн.практ. конф. молодых ученых и студентов посвященной //г.Душанбе. – 2019. – С.231.

[9-А] Раджабзода Н.Ф. Выбор метода контрацепции у женщин с гиперандрогенией, перенесших неразвивающуюся беременность [Текст] /Раджабзода Н.Ф // XV междунар.научн.практ.конф. молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино. – 2020. – С.205.

[10-А] Раджабзода Н. Профилактика пре/эклампсии у женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) при различной массе тела [Текст] / Раджабзода Н // XVI научн.практ.конф. молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» , посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). – 2021. – С.119.

[11-А] Раджабзода Н.Ф. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и патоморфологические параллели при неразвивающейся беременности [Текст]/ Раджабзода Н.Ф // Материалы юбилейной (70-ой) научно практической конференции ГОУ « ТГМУ им. Абуали ибни Сино» « Современная медицина: традиции и инновации » с международным участием. Душанбе. – 2022. – С. 383.

[12-А] Раджабзода Н. Патогенетическое обоснование профилактики осложнений при неразвивающейся беременности [Текст] /Узакова У.Д, Абдуллаева Р.А, Тулаева Л.С, Раджабзода Н.Ф //В матер. VI съезда акушеров и гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С.146-149.

[13-А] Раджабзода Н.Ф. Алгоритм прегравидарной подготовки и дородовой помощи женщинам, перенесшим неразвивающейся беременность [Текст] / Раджабзода Н.Ф // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции с международным участием. ГОУ « Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» « Современные тенденции науки и практики в сфере здравоохранения» –2022. – С.29.