

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НЕВЗОРОВА

Ирина Анатольевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОТСЛОЙКЕ ХОРИОНА У
ЖЕНЩИН С РАННИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор *А. И. Пашов*

Научный консультант:

доктор медицинских наук

профессор *В. Г. Стуров*

Иркутск - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Ранние гравидарные потери как проблема современного акушерства (обзор литературы).....	11
1.1. Репродуктивные потери в структуре акушерской патологии	11
1.2. Гемостазиологический подход к проблеме ранних репродуктивных потерь	17
1.3. Синдром потери плода: клеточно-эндотелиальный подход.....	23
1.4. Эндотелиальная дисфункция в генезе репродуктивных потерь.....	25
1.5. Молекулы клеточно-эндотелиальной адгезии в патогенезе ранних гравидарных потерь.....	29
1.6. Основные принципы профилактики и лечения ранних репродуктивных потерь.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Объект исследования	41
2.2. Анамнестическая характеристика	43
2.3. Методы исследования	43
2.3.1. Клинические методы	51
2.3.2. Лабораторные методы	52
2.3.3. Инструментальные методы	53

2.4. Дизайн исследования.....	53
2.4.1. Организация сбора данных	55
2.4.2. Объем исследования и обработка результатов	55
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ГРАВИДАРНЫХ ПОТЕРЬ.....	58
3.1. Анамнестическая характеристика	58
3.2. Результаты ультразвуковой оценки состояния плодного яйца.....	58
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ	62
4.1. Результаты гематологических исследований	62
4.2. Результаты диагностики дисфункции эндотелия.....	64
4.3. Результаты лабораторной диагностики функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла	66
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	69
5.1. Качественная оценка потенциальной информативности исследованных клинических показателей в характеристике репродуктивных потерь.....	69
5.1.1 Характеристика клинико-анамнестических данных.....	69
5.1.2 Характеристика лабораторных данных.....	75
5.2. Количественная оценка клинической информативности исследованных клинических показателей	78
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

FII, FVIII, FIX, FX, FV	- факторы свёртывания крови;
sPECAM-1	- растворимая эндотелиально-тромбоцитарная молекула адгезии
APC	- активированный протеин С;
АТ-III	- антитромбин III;
АЧТВ	- активированное частично тромбопластиновое время;
НМГ	- низкомолекулярный гепарин;
ПТВ	- протромбиновое время;
PS	- протеин S;
РФМК	- растворимый фибрин-мономерный комплекс;
PC	- протеин С;
vWF (von Willebrand factor)	- фактор Виллебранда;
ТМ (CD141)	- тромбомодулин;
ОХ	- отслойка хориона;
ПОНРП	- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
СПВ	- самопроизвольный выкидыш;
СПП	- синдром потери плода;
ТФ	- тканевой фактор;
УСВ	- угрожающий самопроизвольный выкидыш.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Среди важнейших проблем акушерства одно из первых мест занимают ранние репродуктивные потери. Частота гравидарных потерь по данным российских исследователей составляет 10-25% всех диагностированных беременностей [Сидельникова В.М., 2009; Серов В.Н., 2011; Скворцова М.Ю., 2010], что вносит целый спектр отрицательных моментов, начиная от снижения качества жизни до нарушений геополитических инициатив Российской Федерации [Сидельникова В.М., 2010; Радзинский В.Е. и соавт., 2006].

Не прослеживаются положительные тенденции к снижению частоты гравидарных потерь, а стабильность показателей объяснима тем, что большая часть прерываний беременности (75-80%) происходит в первом триместре [Сидельникова В.М., 2009].

В последние годы одним из перспективных направлений исследования проблемы репродуктивных потерь является клеточно-тканевый уровень рассмотрения проблемы этого вопроса, ориентированный на оценку гомеостаза материнского организма в звене гемостаза и состояния микроциркуляторного русла [Замалеева Р.С., Лазарева В.К., Черепанова И.А., и соавт., 2013; Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Донина Е.В., и соавт., 2013]. Такой подход позволяет на качественно новом уровне понимания патогенетических механизмов возникновения и развития синдрома потери плода развить доминирующую клиническую - гемодинамическую – концепцию самопроизвольного выкидыша [Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., и соавт., 2010; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиньшина С. В., 2007; Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А., 2011; Суханова Г. А, Мондоева С. С., Подзолкова Н. М., 2011]. Доступные в этой области сведения обосновывают, что отправной точкой современных представлений о роли этиопатогенеза ранних репродуктивных потерь являются представления об интимных процессах, протекающих на уровне сосудов

микроциркуляторного русла и обеспечивающих гуморальные эффекты регуляции активности свертывающего и противосвертывающего звена гемостаза [Кулаков В.И., 2005; Доброхотова Ю.Э., 2004; Сидельникова В.М., 2009; Серов В.Н., 2011; Chaiworapongsa T. et al., 2002; Kujovich J.L., 2008; Kuperman A., 2011]. Такой подход к клиническому пониманию рассматриваемой антенатальной патологии обосновывает возможность поиска новых маркеров риска прерывания беременности, что актуально как перинатальная проблема и наиболее злободневно на ранних сроках гравидарного периода [Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и соавт. 2012; Жукова В.А., Надеев А.П., Дробинская А.Н. и соавт. 2012].

Таким образом, синдром потери плода представляет собой не только актуальную акушерско-гинекологическую, но и значимую медико-социальную проблему, решать которую необходимо лишь с привлечением фундаментальных медико-биологических исследований. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: выявить информативность некоторых клеточных маркеров дисфункции эндотелия у женщин с отслойкой хориона при ранних репродуктивных потерях.

Задачи исследования:

1. Исследовать клеточные маркеры дисфункции эндотелия у беременных на фоне угрозы прерывания беременности в раннем сроке.
2. Выявить параметры клинико-лабораторного и анамнестического статусов беременных, обладающие высокой информативностью, в прогнозировании угрозы прерывания беременности.
3. Разработать способ количественной оценки риска угрозы прерывания беременности на раннем сроке.

Научная новизна исследования. В рамках комплексного исследования, ориентированного на оценку клинического статуса беременной в ранние гравидарные сроки, получены новые данные о роли

функционального статуса эндотелия микроциркуляторного звена сосудистой системы материнского организма в обеспечении процессов гестации. Доказано, что концентрация отдельных маркеров, характеризующих состояние эндотелия микроциркуляторного русла, показательна для риска потери беременности. Установлено, что такие маркеры функционального состояния эндотелия сосудов как тромбомодулин и растворимая форма тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы (sPECAM-1) весьма информативны для оценки риска возникновения синдрома потери беременности. Предложен способ количественной оценки риска самопроизвольного прерывания беременности, основанный на результатах количественной оценки этих клеточных компонентов в венозной крови беременной.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Результаты исследования расширили представления о роли отдельных биологически активных веществ и системы гемостаза в обеспечении успешности гестационных процессов, а также в патогенезе самопроизвольного прерывания беременности. Обоснованы параметры, величина которых может быть использована для оценки риска репродуктивных потерь. Разработан способ количественной оценки риска самопроизвольного выкидыша, основанный на количественных значениях тромбомодулина и sPECAM-1. Предложена шкала риска самопроизвольного выкидыша, основанная на количественных значениях этих метаболитов микроциркуляторного русла. Разработаны предложения по использованию результатов исследования и выполнена первичная клиническая апробация результатов исследования. Практическая значимость работы заключается в обосновании нового приема клинико-лабораторной диагностики угрозы прерывания беременности в ранние сроки гестации, являющейся на протяжении многих десятилетий одной из актуальных проблем акушерства и

перинатологии. По материалам исследования подана 1 заявка на получение патента РФ на изобретение (приоритетная справка от ... 2014 года № ...).

Результаты исследования внедрены:

- в клиническую практику: МБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Красноярск; МБУЗ «Городская клиническая больница №20 им. И. С. Берзона» г. Красноярск.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах: перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета; акушерства и гинекологии института последипломного образования; биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии; ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии и клиническую практику Медицинского консультативного центра ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Положения, выносимые на защиту.

1. Характер исхода беременности позволяет считать, что абсолютные значения сниженных концентраций тромбомодулина и растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы (sPECAM-1) могут быть использованы для оценки ранних репродуктивных потерь.

3. Разработан способ количественной оценки угрозы самопроизвольного выкидыша, основанный на определении концентраций тромбомодулина и растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы (sPECAM-1).

4. Предложено расчетное уравнение и 100-балльная оценочная шкала величины угрозы репродуктивных потерь.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику: МБУЗ «Городская клиническая больница №4» г. Красноярск; МБУЗ «Городская клиническая больница №20 им. И. С. Берзона», медицинского консультативного центра Новосибирского государственного медицинского университета, а также в клиническую практику профильных государственных бюджетных учреждений здравоохранения Красноярского края.

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертации представлены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (г. Томск, 2012), III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения. Здоровье женщины – здоровье нации» (г. Казань, 2013), V Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь» (г. Москва, 2013), II Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (г. Новосибирск, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Осложненная беременность» (г. Москва, 2013), 23-ий специализированный медицинский Форум, «Здоровье матери и ребенка» (г. Красноярск, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, издано 1 методическое пособие.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 машинописных страницах, иллюстрирована 23 таблицами и 2 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 202 источника, в том числе 117 отечественных и 85 зарубежных авторов.

Личный вклад автора.

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и интерпретирован лично автором.

Настоящее исследование было выполнено в 2010-2013 гг. на клинических базах Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (ректор – доктор медицинских наук, профессор Артюхов И.П.), в МБУЗ ГКБ №4 г. Красноярска (главный врач – Фокина А.П.), в лаборатории гемостаза МБУЗ ГКБ №20 имени И.С. Берзона (главный врач – к.м.н. Фокин В.А., заведующая лабораторией врач Титова С.В.).

ГЛАВА 1. РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ КАК ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Синдром потери плода в структуре акушерской патологии.

Проблема СПП и иных форм гравидарных потерь в современном акушерстве занимает одно из первых мест в структуре патологии репродуктивной сферы женщин детородного возраста. Самопроизвольный аборт является одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности. По меньшей мере, до 15% подтвержденных, беременностей заканчивается самопроизвольным выкидышем, причем 75-80% из них - в сроке до 12 недель [Ford H.V., Schust D.J., 2009].

В группе женщин, потерявших первую беременность, существует категория больных (2-4%) с синдромом потери беременности – после первого выкидыша он составляет 13-17% и у женщин, имевших три последовательных выкидыша до 16 недели гестации - до 55% [Кошелева Н.Г., 2008].

В последнее время клиницисты часто стали объединять в единый нозологический синдромокомплекс репродуктивные потери, в синдром «потери плода». Последний, как принято, считать на настоящий момент, включает в себя: один и более самопроизвольных выкидышей до 22 недель гестации, неразвивающуюся беременность и неудачные попытки ЭКО; мертворождение; неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелой преэклампсии и плацентарной недостаточности [Макацария А.Д., 2008; Bates S.M. et al., 2008].

По мнению ряда авторитетных отечественных акушеров-гинекологов [Скворцова М.Ю., 2011; Радзинский В.Е. и соавт., 2009; Серов В.Н. и соавт., 2011] СПВ рассматривается как одно из самых распространенных осложнений в акушерской практике, которое является причиной перинатальной заболеваемости и смертности. СПП является интегральным и

в некотором роде универсальным показателем реакции организма на любое выраженное неблагополучие в организме матери, плода, факторов окружающей экологической среды, профессионально-производственных факторов и других неблагоприятных воздействий. Согласно многим отечественным авторам, гравидарные потери ранних сроков - это наличие одного, двух и более спонтанных самопроизвольных выкидышей до 22 недель [Сидельникова В. М. и соавт., 2005. 2010; Макацария А.Д. и соавт., 2008; Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А., 2008].

Исследование патогенеза ранних репродуктивных потерь позволило обосновать целесообразность использования термина «потеря беременности», а не привычный выкидыш. Установлено, что первом триместре в 75% случаев наблюдений сначала происходит гибель эмбриона, и лишь потом возможны проявления угрозы прерывания или выкидыш. Благодаря возможностям ультразвукового исследования диагноз неразвивающейся беременности или анэмбрионии нередко ставится до появления клинических симптомов прерывания [Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А., 2008; Сидельникова В.М., 2009].

В последнее десятилетие структура приоритетных направлений в изучении СПП претерпела ряд существенных изменений. Это связано с совершенствованием диагностических и лечебно-профилактических мероприятий на фоне эндокринных нарушений и патологии беременности, формирующейся вследствие воздействия инфекционного фактора. С другой стороны – с увеличением частоты иммунологических нарушений и тромбофилических состояний, а также т.н. «маточного фактора», существенной составляющей которого является хронический эндометрит. В настоящее время убедительно показано, что длительная бессимптомная персистенция инфекционных агентов приводит к повреждению рецепторного аппарата эндометрия, нарушению локального иммунитета и избыточному внутрисосудистому тромбообразованию [Кирющенков П.А. и соавт., 2007;

Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А., 2008; Шуршалина А.В., 2009].

Выявление потенциально многочисленных факторов возникновения и механизмов развития в реализации самопроизвольного выкидыша является чрезвычайно важным и с практической точки зрения. Причины СПП разнообразны, но и зависят от многих факторов гомеостаза женского организма и окружающей среды. Среди них одни являются предрасполагающими, а другие - разрешающими. Первые ведут к прерыванию беременности, вызывая изменения со стороны плодного яйца, вторые - нарушают связь плодного яйца с материнским организмом. Зная их и понимая патогенез прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое лечение.

В настоящее время доказано, что непосредственная гибель эмбриона в ранние сроки беременности возникает вследствие генетических и хромосомных дефектов, эндокринных и иммунных нарушений, аномалий развития половых органов, генитального инфантилизма, гипоплазии матки, истмико-цервикальной недостаточности, внутриматочных синехий; инфекционных заболеваний женской половой сферы [Момот А.П. и соавт., 2010; Базина М.И. и соавт., 2004; Сидорова И.С., 2009; Сидельникова В.М., 2009]. Например, при самопроизвольном выкидыше до 4–6 недель беременности хромосомные нарушения обнаруживаются в 70%, в сроке 6–10 недель – в 45%, а в сроках до 20 недель гестации – в 20% случаев [Беспалова О.Н., 2007; Кошелева Н.Г. и соавт., 2008; Левкович М.А., 2009].

Эндокринные причины СПП по данным разных авторов составляют от 8 до 20%, среди которых основными являются: гиперандрогения, недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия и дисфункция щитовидной железы [Радзинский В.Е. и соавт., 2007; Айламазян Э.К. и соавт., 2011;].

Среди иммунологических факторов СПП выделяют:

- аутоиммунный фактор (образование аутоантител к эстрогенам, прогестерону, ХГЧ; аутоантитела к собственным фосфолипидам: кардиолипину, в2-гликопротеину-1, аннексинуVв, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, ...);
- изоиммунный фактор (антитела к системе резус-фактора и группам крови системы АВ0);
- аллоиммунные нарушения (совместимость антигенов HLA супругов, лимфоцитарные антигены партнеров, блокирующий фактор, НК-клетки).

Исследователи отмечают, что среди случаев ранних репродуктивных потерь иммунологической природы сочетание антифосфолипидного синдрома и аутоантителообразования к хорионическому гонадотропину человека, отмечается в 50 % случаев наблюдения беременных [Серов В.Н., 1997; Зайнулина М.С., 2005; Радзинский В.Е., 2005; Беспалова О.Н., 2007; Кошелева Н.Г. и соавт., 2008; Тетруашвили Н. К., 2008; Pasicska M., Soszycska K., Runge A. Et al., 2012; Zare A. Et al., 2013; Kwak-Kim M.S. et al., 2013; Morley L.C., 2013].

Среди женщин, страдающих СПП, пороки развития матки встречаются примерно в 10–15% случаев. Истмико-цервикальная недостаточность обуславливает до 40% случаев ПНБ во II триместре беременности. Самопроизвольные выкидыши при миоме матки наблюдаются в 5 – 6% случаев [Радзинский В.Е. и соавт., 2007; Сидельникова В.М., 2009; Серов В.Н., 2011].

Однако, стоит отметить, что в клинической практике почти у 45 - 50% женщин не удается установить истинную причину, из-за которой произошло самопроизвольное прерывание беременности. Эти пациентки составляют группу «идиопатического» варианта репродуктивных потерь [Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А., 2008; Сидельникова В.М., 2009]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, существуют и, так называемые, естественные репродуктивные потери, которые составляют в среднем 10-15%

всех беременностей и связаны с естественным эволюционным отбором [Момот А.П. и соавт., 2010; Aliojotas-Reig J., 2013].

Среди различных форм угрожающего самопроизвольного выкидыша, особое место занимает отслойка хориона. Частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высока и составляет примерно 10-20%. Критическими сроками в первом триместре беременности считают 6-8 и 10-12 недели гестации [Бороздина Е.С., 2011; Кирющенков П.А., 2010].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что успешное протекание гестационных процессов в значительной степени связано с нормальным – физиологическим – функционированием фетоплацентарного комплекса, успешность которого во многом обуславливает плацента. Обеспечивая транспортную функцию, строительных и трофических веществ, с одной стороны, и обеспечивая барьерную функцию, с другой стороны, синтезируя огромное количество биологически активных веществ белковой и стероидной структуры, в том числе и факторов роста, плацента обеспечивает адекватное и гетерохронное взаимодействие элементов функциональной системы «мать-плод». Под системой, имеющей наибольшую нагрузку и напряженность регуляторных процессов, является гемодинамическая, включающая в себя материнский кровоток и кровоток фетоплацентарного комплекса, а также такие составляющие как маточная гемодинамика (с морфофункциональной перестройкой спиральных артерий, обеспечивающей маточно-плацентарный кровоток), процессы ангиогенеза, обеспечивающих достаточность хорионального дерева [Соколов Д., 2007; Сидельникова В.М., 2009; Hammoud A.O. et al., 2007; Di Simone N., Di Nicuolo, M. Sanguinetti et al., 2007; Bashiri A. Et al., 2011; Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S. et al., 2008].

Рассмотрение васкуляризации хориона с позиций современных представлений об установлении аллантаоисного кровообращения и его адекватным потребностям растущего организма приводит, к формированию концептуального понимания важности этапа превращения вторичных ворсин

в третичные, как критического периода эмбрионального развития, определяющего успешность полезного результата функционирования системы «мать-плод» на протяжении всего предстоящего – и большего – периода гестации [Милованов А. П., 2011; Савельева С. В., 2004; Сидорова И. С., Макаров И. О., 2009; Brewer C.J., 2010].

Вместе с тем, имеются единичные данные о состоянии ангиогенеза в цикле зачатия у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, в том числе с ранними репродуктивными потерями [Соколов Д., 2007; Сидельникова В.М., 2007, 2009; Vitzthum V.J. et al., 2006]. Кроме того, до настоящего времени остается не до конца изученным процесс ангиогенеза ранней плаценты у женщин с потерями беременности в анамнезе [Бицадзе О. В., 2012].

Таким образом, высокая частота акушерских и перинатальных осложнений при различных формах патологии хориона на ранних сроках диктует необходимость более глубокого изучения данной проблемы. Отслойка хориона в I триместре является одним из распространенных осложнений беременности, являющихся следствием различных эндотелиопатий, иммунологических, гемостазиологических, эндокринных нарушений. При субамниотических гематомах инфекционный фактор играет существенно большую роль, чем при субхориальных. Субамниотические гематомы возникают на 3-6 неделе позже субхориальных, имеют больший объем и длительно подвергаются обратному развитию. Патологические изменения гемодинамики в матке более выражены при субхориальных гематомах, что требует использования, наряду с гемостатической терапией, медикаментозной коррекции состояния кровотока на уровне микроциркуляции. Следует отметить, что в доступных данных ограниченно представлены сведения о патогенезе отслойки хориона на ранних сроках, недостаточно изучены особенности функционирования в данных условиях маточного кровотока. В результате отсутствия концептуального понимания интимных процессов ангиогенеза, тканевой проницаемости, процессов транспорта, гемостаза, возможностей компенсаторно-приспособительных

механизмов отсутствуют единые подходы к коррекционным мерам, медикаментозной терапии, оценки ее адекватности, своевременности, эффективности и безопасности [Александрова О.С., 2009; Кирющенко П.А., 2010; S. G. Gabbe, J. L. Simpson, J. Niebyl et al., 2007; Johns J., 2003; Fung T.Y. et al., 2010].

1.2. Гемостазиологический подход к проблеме ранних репродуктивных потерь.

Необходимо отметить, что интерес к состоянию системы гемостаза у беременных женщин и начало систематических исследований в этом направлении относятся к середине XX столетия, после появления сообщений о развитии «временной гемофилии», «афибриногенемии» во время родов, осложненных преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и кровотечением. Исследование вопроса позволило установить, что по мере увеличения срока беременности прогрессирует состояние гиперкоагуляции, что рассматривалось как вариант физиологической нормы в связи с адаптацией женского организма к вероятной кровопотери в родах [Репина М.А., Сумская Е.Н., Лапина Е.Н., 2008; Корнюшина, Е. А. Зайнулина М.С., 2008; Ница Н.А., 2008].

Установлено, что преобладание и нарастание гиперкоагуляции в период беременности приводит к более частому – в 7-10 раз – риску реализации тромбоза, а также находит свое проявление в развитии тромбозов маточно-плацентарного и плодно-плацентарного сосудов с развитием отслойки плаценты. Существенной особенностью превентивных мероприятий тромбозов в период течения гестационных процессов является, необходимость их планирования и осуществления, начиная с предгравидарного этапа и ранних сроков беременности. Это связано с тем обстоятельством, что патогенетические эффекты генетически

детерминированной в период беременности тромбофилии и/или антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии начинают осуществляться непосредственно с периода инвазии плодного яйца в миометрий. Тромбофилические дефекты, ассоциированные с самопроизвольным выкидышем, более распространены и ведут к тромбозам сосудов плаценты. Пик самопроизвольных выкидышей приходится на первый триместр, но потери также возможны во втором и третьем триместрах [Бицадзе В.О., 2006; Макацария А.Д., 2007; Кузник, Б.И., 2010].

Термин «тромбофилия» впервые был введен Р. Эгебергом в 1965 году для описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом АТ-III. Открытие в конце XX века (Huges G., 1987), а в последующем - ряда ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям, позволило с принципиально новых патогенетических позиций оценить механизмы развития различных осложнений, как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике [Баркаган З.С., 2006; Макацария А.Д. и соавт., 2007].

В настоящее время в патогенезе акушерской патологии активно исследуются нетромботические эффекты тромбофилии, в том числе применительно к этапу имплантации и позднее [Макацария А.Д., 2006; Радзинский В.Е., 2009;].

Имплантация, инвазия трофобласта, становление функций плаценты, состояние функциональной зрелости и дальнейшее функционирование плаценты, представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые могут нарушаться при тромботических состояниях и в случае генетически детерминированных дефектов гемостаза, сопровождающихся преобладанием эффектов свертывающей системы гемостаза. Огромную роль в реализации процессов гестации играет фибринолитическая система, обеспечивающая гомеостаз посредством

ферментативных и неферментативного звеньев, в том числе контроль и регуляцию физиологического процесса депозитации фибрина, полимеризации фибрин-мономеров, консолидации фибрина, а в ряде случаев, предотвращая депозицию фибрина в области сосудистого ложа [Бицадзе В.О., 2006; Радзинский В.Е., 2009].

Углубляясь в патогенез процесса имплантации плодного яйца стоит отметить, что ранние презембрионические потери в основном связаны с дефектами имплантации плодного яйца. Процесс имплантации начинается на 6-ой день после овуляции и представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а своеобразный энзиматический «обмен» между бластоцистой и эндометрием, для которого необходима гормональная стимуляция и определенная готовность эндометрия [Милованов А.П., 2005]. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), TF и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора – эндотелина 1. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером является развитие и реализация антифосфолипидного синдрома [Lai X.W., Yang L.H. et al., 2009; S. Vora, S. Shetty, M. Khare et al., 2009].

Таким образом, фибринолитическая система играет существенно важную роль в процессах оплодотворения, адгезии и имплантации эмбриона [Момот А.П. 2013].

Рассматривая эффекты тромбофилии на последующих ближайших этапах гестации, следует отметить, что следующей за ранней гистиотрофной фазой имплантации является более поздний период имплантации - гемотрофная фаза. Данная фаза начинается с 12-го дня после овуляции: между пролиферирующими клетками трофобласта, начинают образовываться лакуны, которые в дальнейшем будут увеличиваться, сливаться и преобразовываться в межворсинчатое пространство плаценты. Именно в эту

фазу начинается активный контакт с плазмой матери трофобласт внедряется (разрушая их) в тонкостенные материнские сосуды, из которых кровь свободно изливается в лакуны трофобласта. К 21 дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризированы и можно констатировать факт установления маточно – плацентарного кровотока. Факторы, обеспечивающие инвазию трофобласта и нормальное развитие плаценты на ранних стадиях очень многообразны, факторы роста, цитокины, интегрины, молекулы адгезии. Этот участок плодо-материнского кровотока и является уязвимым, но малоисследованным с точки зрения процессов тромбофилии. Таким образом, тромбофилия непосредственно или опосредованно влияет на процессы инвазии и имплантации трофобласта, то есть в определенной степени определяет успешность реализаций ранних стадий эмбриогенеза [Макацария А.Д., 2006; Бицадзе В.О., 2006; Радзинский В.Е., 2009; Момот А.П., 2012, 2013].

К настоящему времени можно считать доказанным роль приобретенной или генетически обусловленной (наследственной) тромбофилии с возникновением рецидивирующих тромбозов, инфарктов миокарда, инсультов, а также с такими распространенными формами акушерской патологии как невынашивание беременности, отставание развития плода, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность. Морфологической основой формирования данных нарушений являются тромбозы плаценты, чьи особенности возникновения, расположения и развития формируют клинический вариант патологии. Такое понимание патогенеза и относит беременных с упоминаемой патологией к группе лиц повышенного риска по возникновению невынашивания беременности, а следовательно обосновывает необходимость реализации противотромботической терапии во время беременности, при родах и в послеродовом периоде [Макацария А.Д., и соавт., 2007; Стуров В.Г., Пасман Н.М. и соавт., 2012; Стуров В.Г., Невзорова И.А., 2013].

Такой подход позволил установить, что СПП в 55-62 % случаев наблюдений является нарушением в коагуляционном или тромбоцитарном звеньях системы гемостаза, т.е. внешне скрытой формой протекания тромбофилии [Сидельникова В.М., Подзолкова Н.М., 2012; Кошелева Н.Г. и соавт., 2005; Стуров В.Г., Пасман Н.М. и соавт., 2012]. Несмотря на усилия клиницистов, по совершенствованию оказания амбулаторной и стационарной помощи беременным, частота самопроизвольного прерывания беременности в разные сроки, снизившись до определенного уровня, длительное время остается постоянной.

По мнению А.Д. Макацария (2007), тромбозы в акушерско-гинекологической практике развиваются при сочетании наследственной и приобретённой тромбофилии, усугубляющейся ятрогенными факторами. Наиболее важными не генетическими факторами риска являются возраст, беременность, ожирение, приём КОК, малоподвижный образ жизни, курение. Также большое значение в развитии генерализованной микроангиопатии и тромбофилии играет АФС [Баймурадова С.М., 2004; Сердюк Г.В. и соавт., 2008; John С.М., 2005; Bates S. М., 2008; Grandone E., 2008]. Сочетание этих факторов значительно повышает риск развития и уменьшает срок гестации на момент развития состояния тромбофилии в виде определенной патологии.

Ряд исследователей отмечают, что в последние годы отмечается значительное увеличение числа публикаций по данной антенатальной проблеме, что также указывает на большую роль тромбофилических осложнений в формировании патологии беременности и гравидарных потерь в частности [Беспалова О.Н., 2007; Сидельникова В. М., 2009; Стуров В.Г., 2012; Кузник Б.И., 2012; Кирющенков П.А., 2012]. Исследователи единодушно отмечают, что сама по себе тромбофилия не является заболеванием, но может быть задействована в патогенезе патологического процесса или физиологического состояния, например, такого как беременность [Макацария А.Д., и соавт., 2007]. Кроме того доказано, что основные виды акушерской патологии, связанные с тромбофилией, имеют

«свои корни» уже в I триместре беременности и лишь огромные резервы функциональной системы «мать - плод» позволяют отсрочить их клиническую манифестацию, предопределяя тем самым вариант реализующейся клинической патологии, форму и степень ее тяжести. Врач практически лишен возможности контролировать эти важнейшие процессы и манифестационные синдромы, прогностическую роль которых трудно переоценить. Вместе с тем, имеется достаточное количество подходов, позволяющих отслеживать эти события с учетом позиции доминантного построения репродуктивной системы [Сагамонова К.Ю., 2001; Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., 2007, 2013; Соколов Д.И., 2007; Сухих Г.Т., 2008; Скворцова М.Ю., 2010; Maso G., 2005; De Sutter P. 2006; Wijesiriwardana A. et al., 2006].

При беременности присутствуют, по меньшей мере, два элемента из триады Вирхова: повышение свёртываемости крови и венозный стаз, обусловленный растущей маткой. Важными, по мнению Макацария А. Д. (2007), и существенными изменениями в системе гемостаза является именно гиперфибриногенемия и тромбинемия с повышением концентрации в кровотоке продуктов паракоагуляции, предрасполагающих к усилению внутрисосудистого свертывания, определяя развитие физиологической при беременности тромбинемии [Бацадзе В.О., 2006; Макацария А.Д., 2007].

Таким образом, клиническая, гинекологическая, гемостазиология – это бурно развивающиеся направления медицины, использующие достижения современной молекулярной биологии, физиологии, генетики, иммунологии и репродуктологии. Получение новых сведений о патогенезе тромботических состояний, способствует своевременному и адекватному лечению пациентов, поддержанию и сохранению репродуктивной функции женщины, улучшение ее качества жизни и социальной адаптации, что является весьма важной проблемой современного общества [Макацария А.Д., 2007; Зайнулина М.С., 2009; Доброхотова Ю.Э., Щеголева А.А., 2010; Подзолкова Н.М., 2010;

Стуров В.Г., Невзорова И.А., 2013; Vitzthum V. J., 2006; Sarasvat L., 2010; Rac M.W., 2011].

1.3. Синдром потери плода: клеточно-эндотелиальный подход.

Следует признать, что наиболее длинный, но далекий от завершения, исторический путь гемостазиологических исследований связан с такими клетками системы крови, как тромбоциты. Направления функциональной активности тромбоцитов многогранны. Известно, что эти клетки крови являются не только участниками гемостаза, но и имеют непосредственное отношение к формированию врождённого и адаптивного иммунитета, протеканию воспалительных реакций, регенерации и репарации повреждённых тканей [Кузник Б. И., 2000.; Стойка Р.С., 2003; Струкова С.М., 2004; Шитикова А.С., 2008].

В настоящее время получены убедительные доказательства, что тромбоциты могут адгезировать со всеми без исключения форменным элементам крови, как в условиях нормы, так и при патологии. Взаимодействовать с лейкоцитами способны главным образом дискоциты. Протромбоциты не участвуют в образовании лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, что свидетельствует об их инертности и по отношению к воспалительным реакциям [Бурячковская Л.И., 2007].

Определено, что особенности функционирования системы гемостаза связаны с определенными изменениями в системе спиральных артерий матки. Это - инвазия клеток трофобласта в стенку спиральных артерий, замещение внутренней эластичной мембраны и внутренней медики толстым слоем фибрина, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагеновых субэндотелиальных структур. В этом процессе имеет значение и развертывание межворсинчатого пространства с присущими ему морфологическими и гемодинамическими особенностями. В процессах адгезии эмбриона и инвазии цитротрофобласта немаловажную роль играют

активированные тромбоциты. Доказано, что повышенная экспрессия тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa, являющихся рецепторами к фибриногену, а также рецепторы GP Ib – благодаря которым происходит процесс пристеночной адгезии тромбоцитов к эндотелию, благодаря активации фактора Виллебранда, - ведет к усилению пристеночной активации тромбоцитов, т.е. развитию гиперагрегационного синдрома [Bevan C, Kaplan K, Ifran A. 2007].

Данный процесс напрямую усиливает тромбогенность эндотелиального матрикса спиральных артерий матки и приводит к развитию пристеночного микротромбообразования. Наряду с вышеуказанными коагуляционными и фибринолитическими дефектами, гиперактивация тромбоцитов способна усиливать тромбогенный потенциал эндотелия и приводить к образованию тромбоцитарно-эритроцитарных тромбов в ворсинах хориона [Bevan C, Kaplan K, Ifran A. 2007].

Данный процесс способствует нарушению гемореологических свойств плазмы в хорионально-маточном бассейне и приводит к отслойке хориона. Таким образом, усиление экспрессии тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов и ассоциированный с этим гиперагрегационное состояние, является одним из патогенетических звеньев ранних (преэмбрионических) потерь беременности [Rac M.W., Minns Crawford N., Worley K.C. 2011].

Указанный процесс, как известно лимитирован, активация простациклинового каскада, являющиеся физиологическими дезагрегантами [Кузник Б. И., 2010]. Кроме того, гиперактивация тромбоцитов приводит к микрореологическим нарушениям, лежащим в основе нарушения процессов плацентации [Макацария А. Д., Бицадзе В. О. и др. 2011].

В работе Модиной М.А. (2008), посвященной оценке функционального состояния тромбоцитов при ранних гравидарных потерях доказывает, что экспресс-оценка морфофункционального состояния циркулирующих тромбоцитов, проводимая в ранние сроки (до 6-8 недель), может

способствовать своевременному выявлению патоморфологических изменений в системе гемостаза и обеспечить возможность динамического наблюдения за процессом восстановления выявленных нарушений. Особенности системы гемостаза при физиологически протекающей беременности определяется формированием маточно-плацентарного круга кровообращения [Модиной М. А., 2008; Jauniaux E., 2005, 2006;].

Таким образом, равно как и коагуляционный и фибринолитический дисбаланс, нарушение процессов внутрисосудистой активации тромбоцитов и усиления их адгезии к эндотелию лежит в основе мультимодальных патогенетических механизмов, лежащих в основе репродуктивных потерь [Beyan C., Kaptan K., Ifran A. 2007].

1. 4. Эндотелиальная дисфункция и репродуктивные потери.

Тромбофилия, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активизируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Последнее и является причиной нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода [Макацария А.Д., 2003; Lupinская З.А., 2003; Репина М.А., 2008; Скворцова М.Ю., 2012; Brener B., 2005; Cirujeda J.L., 2006; Kutteb W.H., 2006; Nabibovic Z. et al., 2011].

Существуют несколько гипотез, объясняющих развитие дисфункции эндотелия при патологическом течении беременности. Наибольшие доказательства получила теория плацентарной ишемии. Абсолютная или относительная плацентарная ишемия может развиваться первично, в результате недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии децидуальной оболочки, либо вторично - на фоне диффузной патологии эндотелия, наблюдающейся у пациенток с ПНБ. В результате ишемии плаценты в кровоток поступают повреждающие эндотелий субстанции, возникает дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, между

тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью, нарушается региональный кровоток, возникают прогрессирующие нарушения жизненно важных органов и функций плаценты. При дисфункции эндотелия у женщин с ПНБ наблюдается попадание тромбопластических субстанций тканевого и клеточного происхождения в материнский кровоток, в результате чего развивается гипертромбинемия и внутрисосудистое свертывание крови. Одним из важнейших методов диагностики дисфункции эндотелия, является оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии [Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2012].

Роль выявления этих веществ – маркеров доклинической и/или клинических стадий невынашивания беременности, по мнению Радзинского В.Е. (2012), является тем шагом, без которого нельзя надеяться на существенный прогресс в решении современных акушерских проблем.

Весь спектр веществ, секретируемых эндотелием микроциркуляторного русла и участвующих в обеспечении гомеостаза и гемостаза, прежде всего, можно, в известной степени, условно, разделить на две группы – тромбогенные и атромбогенные. К веществам, инициирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относятся фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, АДФ, тромбоксан А₂. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе, незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Секреция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность кровеносных сосудов. [Кудряшева О.В., Затейщиков, Д.А., Сидоренко Б.А., 2000].

Обеспечение преобладания тромборезистентности микроциркуляторного русла маточно-плацентарного кровотока обеспечивается несколько иначе. На поверхности ворсин хориона присутствует тромболитическая система, в которую входят мембраны щеточной каймы и тромбомодулин. Многие ученые характеризуют его как

гликопротеид, выполняющий функцию рецептора тромбина. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза [Кудряшева О.В. и соавт., 2000]. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества: образует вместе с противосвертывающими протеинами С и S (кофактор протеина С) антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию и одновременно снижает активность фибринолиза. В отношении протеинов С и S установлено, что они образуются в печени с участием витамина К. Кроме того протеин S синтезируется в эндотелии и в мегакариоцитах).

В настоящее время одни исследователи сообщают о том, что при наличии патологического варианта протекания беременности, например, в виде преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты экспрессия тромбомодулина синцитиотрофобластом существенно снижена. В результате формируется дополнительный фактор, способствующий тромбообразованию в межворсинчатом пространстве [Зайнулина М.С. и соавт., 2009]. Результаты других исследований свидетельствуют о следующем: концентрация тромбомодулина в материнском кровотоке возрастает при гестозе соответственно степени его тяжести, возрастает при эндотелиозе, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты достоверно значимого повышения не наблюдалось [Зайнулина М.С., 2007; Мондоева С.С., 2009].

Наши исследования (Невзорова И.А. и др., 2012-2014) демонстрируют, что снижение уровня ТМ при развитии угрожающего самопроизвольного выкидыша и отслойки плодного яйца на презембрионической стадии возникает за счет активного связывания ТМ с комплексом протеин С-протеин S. Как кофактор антикоагулянтного потенциала плазмы – ТМ депонируется в субэндотелиальном матриксе поврежденных микрососудов эндометрия и хориональной площадки, а в дальнейшем постепенно истощается в результате обеднения его запасов в эндотелиальных гранулах и повышенной связи (аффинности) тромбомодулина с рецепторами протеинов

САС. Поскольку при развитии репродуктивных потерь имеет место активация протромботических компонентов на фоне закономерного угнетения функционального резерва антикоагулянтного потенциала плазмы, то снижение кофакторов ингибиторов коагуляции (в частности тромбомодулина) видится вполне очевидным и патогномичным.

Таким образом, следует признать, что единой концептуальной точки зрения на функциональные эффекты тромбомодулина на фоне нозологически временного многообразия акушерской патологии не существует. Например, имеются данные о том, что уменьшение концентрации тромбомодулина может наблюдаться под воздействием противовоспалительных цитокинов, в частности IL-1 и TNF α , а также эндотоксинов, факторов роста, цАМФ [Кузник Б.И., 2010; Ройтман Е.В., 2011]. Если это и так, то подобная реакция должна носить кратковременный характер. Хорошо известно, что под влиянием противовоспалительных цитокинов, так же как и под воздействием эндотоксинов, наблюдается угнетение системы РС. Другой факт свидетельствует о том, что под влиянием противовоспалительных цитокинов в крови повышается уровень растворимого тромбомодулина, что является одним из признаков дисфункции эндотелия. Вместе с тем IL-4 явно увеличивает экспрессию тромбомодулина на клетках эндотелия и одновременно приводит к повышению уровня РС [Момот А.П., Ройтман Е.В., 2010; Левченко М.В., 2008; Esmon С.Т., 2004; Mosnier L.O., 2007; Soare А.М., 2010]. Сообщений в доступной литературе об исследовании и/или результатах исследования концентрации тромбомодулина в плазме у беременных женщин с отслойкой хориона не выявлено.

Одним из важных механизмов в процессе развития тромбофилии, провоцирующей репродуктивные потери является нарушением в системе протеина С (РС). Определено, что тромбомодулин (ТМ) экспрессируется в основном на поверхности эндотелиальных клеток. Также частично он синтезируется мегакариоцитами, благодаря чему содержится в тромбоцитах. Кроме того, кроме эндотелия, ТМ экспрессируется нейтрофилами,

моноцитами и макрофагами и совместно с тромбином, служит активатором РС [Kaare M., Ulander V.M., Painter J.N. et al., 2007]. Одним из его свойств является также способность ингибировать апоптоз. Под воздействием ТМ и связанного с ним тромбина РС переходит в активное состояние (АРС), чему способствует кофактор – протеин S [Stenflo J., Kjellberg M., Strandberg K. et al., 2006; Кузник Б.И., 2010; Stortonil P. et al., 2010; Weiler H. 2011].

Представленная аргументация позволяет заключиться, что тромбофилия не всегда приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, но наиболее часто прослеживается на фоне привычного невынашивания беременности. В результате многочисленные сообщения, разрозненные методологически и не имеющие валидных групп сравнения, не позволяют сформировать целостной научной концепции в данной области клинико-лабораторных исследований, что, соответственно, не позволяет решать ряд актуальных клинических задач в сфере компетенции акушерства и перинатологии, возникающих при диагностировании отслойки хориона, фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, синдрома задержки внутриутробного развития плода.

1.5. Молекулы клеточно-эндотелиальной адгезии и гравидарные потери.

Другими маркерами дисфункции эндотелия являются молекулы клеточной адгезии - это связанные с плазматической мембраной белки, обеспечивающие высокоселективное межклеточное взаимодействие [Зайнулина М.С., 2005]. В ряде случаев отдельная молекула межклеточной адгезии способна взаимодействовать с несколькими лигандами благодаря наличию в ней разных участков связывания. Связывание молекул адгезии с лигандами обычно происходит при низком уровне сродства, avidность взаимодействия может быть относительно высокой за счет того, что адгезивные молекулы на поверхности клеток расположены компактными кластерами, что позволяет им образовывать участки многоточечного

связывания. Экспрессия этих молекул на эндотелии сосудов имеет постоянный характер, но значительно усиливается при его стимуляции провоспалительными цитокинами и модифицированными липопротеинами [Зайнулина М.С., 2006; Радзинский В.Е., 2006; Mahooti S., 2000]. Часть молекул клеточной адгезии может в растворимой форме поступать в кровотоки при повреждении клеток эндотелия или активации протеолитических ферментов [Кузник Б.И., 2010; Смирнова Т.Л., 2010; Harri V.L., 2008].

В условиях физиологической нормы наблюдается адгезия тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудистого русла, что обусловлено экспрессией адгезивных молекул на поверхностном слое сосуда и на клетках крови. Усиление адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию может явиться помехой для движения эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла. Повреждение тканей, и в частности, воспаление сопровождается резким усилением взаимодействия между отдельными лейкоцитами, тромбоцитами и сосудистой стенкой. При этом активация лейкоцитарных адгезивных молекул осуществляется в несколько этапов. Вначале возникает контакт между молекулами, включая эндотелиальные и тромбоцитарные селектины, и сосудистыми адгезивными молекулами [Кузник Б.И., 2010; Смирнова Т.Л., 2010; Mahooti S., 2000; Harri V.L., 2008].

К суперсемейству иммуноглобулинов относится молекула клеточной адгезии CD31/PESAM-1. Молекулы PESAM-1 экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и появляются в крови в растворимой форме (sPESAM-1), а так же эндотелиальных клетках и опосредует тромбоцитарно-эндотелиальную и моноцитарно-эндотелиальную адгезию.

Интенсивная экспрессия CD31 отмечается также на отдельных субпопуляциях непремированных Т-лимфоцитов, благодаря чему осуществляется их адгезия к эндотелию [Mahooti S., 2000; Newbi A.C. 2005].

В отличие от трансмембранного гликопротеина, растворимая молекула sPECAM-1 на 5-10 кДа меньше и содержит цитоплазматический «хвост» [Зайнулина М.С., 2003, 2005; Mahooti D., 2000].

Недавние исследования подтверждают участие PECAM-1 в воспалительных процессах и взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Процесс миграции лейкоцитов в область воспаления может быть подразделен на 3 стадии, одна из которых - проникновение лейкоцитов через межклеточные переходы эндотелиальных клеток сосудов - осуществляется за счет воздействия CD31 [Кузник Б.И., 2010; Смирнова Т.Л., 2010; Mahooti S., 2000; Newbi A.C., 2005]. PECAM-1 является ранним и очень чувствительным маркером повреждения эндотелия сосуда. Молекула PECAM-1 также вовлечена в процессы ангиогенеза при эмбриональном развитии. Антитела к PECAM-1 проявляют высокую чувствительность и специфичность к эндотелиальным клеткам в норме, при воспалении и ОХ [Лупинская З.А., 2003; Доброхотова Ю.Э., 2010; Кузник Б.И., 2010; Mahooti S., 2000; Newbi A.C., 2005].

Установлено, что эндотелиальная молекула адгезии (PECAM), предшествует появлению и распространению внутрисосудистых цитотрофобластокальных дефектов эндотелиального покрова миометральных артерий вследствие дисрегуляции молекул эндотелиальной адгезии. Возможно, что PECAM играет роль триггера для внутрисосудистой цитотрофобластической инвазии [Mahooti S., 2000; Newbi A.C., 2005].

Важную роль в экспрессии адгезивных молекул на эндотелии осуществляет роллинг лейкоцитов. При этом эндотелий усиленно секретирует vWF, в результате чего к повреждённому участку сосудистой стенки в еще большем количестве привлекаются тромбоциты. На последних экспрессируется GrIb, что приводит к роллингу кровяных пластинок по воспалённому эндотелию и способствует их адгезии с последующей реакцией высвобождения медиаторов воспаления. Активированными тромбоцитами выделяются IL-1 β , P₄ и CD40L, усиливающие воспалительную

реакцию эндотелия и приводящие к экспрессии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и P-селектина. Это типичные адгезивные молекулы, к которым присоединяются моноциты и нейтрофилы. В дальнейшем VCAM и MCP-1 обеспечивают трансмиграцию моноцитов через эндотелий в интиму, что играет одну из ключевых ролей в атерогенезе. Другие хемокины – MIG, IFN γ , IP-10, I-TAC способствуют миграции в участки воспаления T-лимфоцитов и NK-клеток.

Важную роль в адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию играет адгезивная молекула PECAM-1. Предполагается, что указанные адгезивные молекулы являются основными детерминантами, способствующими возникновению атеротромбоза в частности и артериального тромбоза в целом [Harri B.L., Sanders J.M., Feaver R.E. et al., 2008].

Наши исследования [Невзорова И.А. и др., 2013,2014] наглядно демонстрируют, что выраженное снижение концентрации sPECAM-1 в основной группе пациенток с ранними репродуктивными потерями (вплоть до следовых остаточных значений) определяется развитием каскада внутрисосудистых цитотрофобластолокальных дефектов эндотелиального покрова миометральных артерий вследствие дисрегуляции молекул эндотелиальной адгезии. Не исключено также, что sPECAM играет роль триггера для внутрисосудистой цитотрофобластической инвазии. Поскольку в гистопатоморфологической картине пациенток с ранними гравидарными потерями имеет место несостоятельность процессов цитотрофобластической и хорионального-эндометриальной адгезии, что вполне закономерно истощение и потребление sPECAM в очаге отслойки хориона и в каскаде патологических гистиоцитарных реакциях. В связи с чем, снижение уровня молекул адгезии логично ведет к нарушению имплантационных свойств синцитиотрофобласта и, в дальнейшем, создает неблагоприятные предпосылки к нарушению процессов плацентации.

Большое значение для нормального течения беременности и важную патогенетическую роль в развитии её осложнений играет vWF –

антигеморрагический сосудистый фактор. Синтезируется эндотелием сосудов и мегакариоцитами, содержится в плазме и в тромбоцитах [Bachli, E. 2000; Сепиашвили-Якубова, Т. И. 2003; Серов В.Н., 2007].

Главной его функцией является регулирование адгезии тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов: он служит связующим звеном между тромбоцитами и тромбогенной поверхностью, а также является узловым механизмом трёх звеньев системы гемостаза - сосудистого, тромбоцитарного, коагуляционного [Bachli, E. 2000; Сепиашвили-Якубова, Т. И. 2003; Серов В.Н., 2007].

Связывание vWF с фактором VIII стабилизирует молекулу последнего, увеличивает период ее полу существования внутри сосуда и способствует ее транспорту к месту повреждения. Другая физиологическая роль связи фактора VIII и vWF заключается в способности vWF повышать концентрацию фактора VIII в месте повреждения сосуда. Поскольку циркулирующий vWF связывается как с обнаженными субэндотелиальными тканями, так и со стимулированными тромбоцитами, он направляет фактор VIII в зону поражения, где последний необходим для активации фактора X при участии фактора IXa. Фактор VIII циркулирует в крови, будучи связанным с vWF. Во время беременности концентрация vWF возрастает, быстро уменьшаясь накануне родов. Нарушение продукции vWF связано с патологией эндотелиальных клеток, которые играют важную роль в тромбогенности и тромборезистентности сосудов [Серов В.Н., 2007].

Поиск скрининговых маркеров, в рамках стремительно формирующейся и одновременно развивающейся фетоплацентарной системы, возможен только в процессе динамического наблюдения за течением беременности [Орлов А.В., 2006].

Благодаря экспрессии адгезивных молекул на эндотелии усиленно осуществляется роллинг лейкоцитов. В дальнейшем лейкоциты накапливаются в очаге повреждения и увеличивают интенсивность воспалительного ответа. При этом эндотелий усиленно секретирует vWF, в

результате чего к повреждённому участку сосудистой стенки в еще большем количестве привлекаются тромбоциты. На последних экспрессируется GpIb, что приводит к роллингу кровяных пластинок по воспалённому эндотелию и способствует их адгезии с последующей реакцией высвобождения медиаторов воспаления [Giovanni D., 2007]. Активированными тромбоцитами выделяются IL-1 β , P₄ и CD40L, усиливающие воспалительную реакцию эндотелия и приводящие к экспрессии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и P-селектина. Это типичные адгезивные молекулы, к которым присоединяются моноциты и нейтрофилы. В дальнейшем VCAM и MCP-1 обеспечивают трансмиграцию моноцитов через эндотелий в интиму, что играет одну из ключевых ролей в атерогенезе. Другие хемокины – MIG, IFN γ , IP-10, I-TAC способствуют миграции в участки воспаления T-лимфоцитов и NK-клеток.

Важную роль в адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию играет адгезивная молекула PECAM-1. В частности, у мышей с комбинированным дефицитом аполипопротеина E и PECAM-1 тромбоцитов и эндотелиоцитов атероматозное поражение сосудов оказалось значительно более слабым, чем у мышей только с дефицитом аполипопротеина E. Предполагается, что указанные адгезивные молекулы являются основными детерминантами, способствующими возникновению атероматоза дуги аорты [Harri V.L., et al., 2008].

В настоящее время определена важная роль нарушения экспрессии молекул адгезии PECAM, ICAM и P-селектина в патогенезе нарушений имплантации и адгезии цитотрофобласта, что является одной из важнейших патогенетических составляющих развития ранних ре (преэмбрионических) репродуктивных потерь [Студеникина Т.М., Слука Б.А.2012; Harri V.L.,2008].

1.6. Основные принципы прогнозирования риска потери беременности.

Основными подходами к профилактике синдрома потери плода являются следующие базисные положения:

1. Следует проводить комплексное обследование беременных женщин с угрозой самопроизвольного. Женщины с СПВ нуждаются в комплексном клинико-лабораторном обследовании, т. к. причина ранних репродуктивных потерь может быть сочетанной.
2. Необходимо создание благоприятного психоэмоционального состояния и уверенности в благополучном исходе беременности.
3. Для более углубленного обследования пациенток необходимо привлекать специалистов: эндокринолога, терапевта, иммунолога, генетика, гематолога-гемостазиолога.
4. При установлении причины СПВ (инфекционной, нейроэндокринной, иммунологической, нарушение системы гемостаза и др.) следует проводить предгравидарную подготовку:
 - препараты, направленные на стимуляцию гормональной функции;
 - при необходимости курсы низкомолекулярных гепаринов 2-3 сеанса;
 - антиагрегантная терапия;
 - прием поливитаминов и антиоксидантов;
 - гепатопротекторов;
 - препараты, улучшающие маточное кровообращение;
 - санация очагов хронической инфекции;
 - помощи пренатального психолога
5. Для обеспечения благоприятного течения беременности требуется регулярное наблюдение и своевременная диагностика

развивающихся осложнений (угрозы прерывания, плацентарных нарушений, задержки развития плода, преэклампсии) [Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. и др., 2013; Стуров В.Г., 2013].

Основываясь на том, что генез СПВ является мультифакторным и полиэтиологическим осложнением течения беременности, значимыми факторами в возникновении и реализации его являются нарушения иммунной, коагулологической, нейроэндокринной и других систем организма. Несмотря на огромные усилия клиницистов, частота прерывания беременности в разные сроки, снизившись до определенного уровня, длительное время остается постоянной и далеко не всегда зависит от успехов фармакотерапии [Сидорова И.О., 2009; Скворцова М. Ю., 2010; Айламазян Э.К., 2012].

Отсутствие положительного эффекта медикаментозной терапии обсуждаемой акушерской патологии связано с тем, что еще на доклинической стадии патологического процесса были использованы ресурсы компенсаторно-адаптационных механизмов системы мать-плод. Неэффективность проводимой терапии лишь дополнительно указывает на сложный патогенетический механизм процесса при отсутствии достаточных резервов поддержания гомеостаза материнского организма и фетоплацентарного комплекса.

Тем не менее в работах многих авторов доказана эффективность коррекции гемостаза для улучшения исходов беременности [Доброхотова Ю.Э., 2010; Серов В.Н., 2007; Макацария А.Д., 2008]. В исследованиях Зайнулиной М.С. (2008) отмечается, что при СПВ в группе высокого и умеренного риска необходимо проводить адекватную предгравидарную подготовку патогенетически predeterminedную характером коагулологических нарушений. Так, при выявлении повышения агрегации тромбоцитов, назначается дипиридамол по 25 мг 3 раза в сутки или низкие дозы аспирина (75-80 мг/сутки) с 5 по 25-й день менструального цикла. Во

время беременности - терапия антикоагулянтами из группы низкомолекулярных гепаринов (надропарин, эноксапарин) в дозе 0,3-0,6 мл или 40-60 мг/сутки соответственно курсами по 10-15 дней [Решетняк Т.М., 2006; Тетюлина Ф.К. и соавт, 2011].

Важной особенностью фракционированных гепаринов (НМГ) принадлежит их противовоспалительному и иммуномодулирующему действию, которое, в совокупности, с антикоагулянтным действием позволяют использовать НМГ в качестве препаратов выбора тромбофилических состояниях на фоне беременности. Механизмы действия НМГ не ограничиваются лишь влияниями на систему гемостаза, они также обладают целым рядом позитивных терапевтических эффектов, среди которых:

1. Антикоагулянтный эффект достигается за счет:
 - Анти-Ха-активности и антитромбиновой активности;
 - Высвобождения TFPI.
2. Механизмы противовоспалительной активности:
 - Ингибирование лейкоцитарно - эндотелиальных взаимодействий;
 - Антицитокиновые эффекты (подавление экспрессии TNF- α);
 - Подавление экспрессии TF на мембране эндотелиоцита.
3. Активация фибринолиза:
 - Увеличение синтеза t-PA и TFPI;
 - Подавление активации тромбоцитов за счет блокады высвобождения vWF.

Кроме того, НМГ, в отличие от НФГ, существенно не удлиняет такие базисные лабораторные показатели коагулограммы как АПТВ и ТВ, в профилактических дозах не требует лабораторного контроля. Поскольку не потенцирует риск геморрагических осложнений.

Одним из перспективных направлений антикоагулянтной терапии репродуктивных потерь является применение НМГ группы эноксапарина натрия [Стуров В.Г., 2011]. Препарат (эноксапарин натрия) представляет собой гепарин с низкой молекулярной массой с высокой анти-Ха активностью (100 МЕ/мг) и низкой анти-Па или активностью антитромбина (28 МЕ/мг). При дозах, требуемых для различных показаний, эноксапарин натрия не увеличивает время кровотечения. При профилактических дозах, эноксапарин натрия не вызывает заметного изменения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Он не влияет ни на агрегацию тромбоцитов, ни на связывание фибриногена с тромбоцитами, тем самым практически не влияет на возникновение реактивной гиперагрегации тромбоцитов в ответ на применение НМГ в терапевтических дозах [Сидельникова В.М., 2010; Стуров В.Г., 2011].

Весьма рациональным сочетанием признана комбинация эноксапарина натрия или иного НМГ с препаратами микронизированного прогестерона. Особенно данное сочетание препаратов оправдано в программах предгравидарной терапии, а также ведении беременных высокой группы риска по синдрому привычного невынашивания беременности, ассоциированного с тромбофилическими состояниями.

Наиболее безопасным и эффективным является применение препаратов натурального прогестерона 100 или 200 мг, получаемого из растительного сырья диоженина. Растительные формы прогестерона, в отличие от синтетических, имеют микронизированную форму, что позволяет повышать биодоступность и эффективность препарата, а также применять как перорально, так и вагинально. При угрозе самопроизвольного выкидыша рекомендуется ежедневное интравагинальное применение натурального прогестерона по 2-3 капсулы в день на протяжении 12 недель (чаще до 20-22 недели), однако многими ведущими мировыми гинекологами рекомендуется пролонгировать курс прогестерона вплоть до 25-30 недели беременности с аспирином в дозе 75-80 мг/сутки во II и до середины III триместра,

магний+В6, поливитамины и НМГ на протяжении всего периода гестации под контролем уровня РФМК и D-димеров и как минимум в течение 10 дней после родов, что существенно снижает риск позднего выкидыша и преждевременных родов, что связывается, в том числе и с токолитическим эффектом растительного прогестерона [Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г. и др., 2007; Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др., 2011]. Микронизированный прогестерон обычно применяется во 2 фазу менструального цикла (с 16 по 25 день), длительность терапии не менее 2 месяцев до планирования беременности. В период беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом по синдрому потери плода является обязательным применение прогестерона минимум до 20-24 недели в пероральной и интравагинальной формах введения. Кроме того, при наличии клинических показаний, прогестероновая поддержка у пациенток высокой группы акушерского риска может быть пролонгирована вплоть до 3 триместра (34-36 неделя), при этом, согласно нормативным документам разрешается применение препарата только в виде вагинального способа доставки [Стуров В.Г., 2013]. Прогестероновая «поддержка» весьма эффективна у пациенток с тромбофилиями в курсе предгравидарной терапии в комбинации с НМГ и аспирином, а также комплексами антиоксидантов, фолиевой кислотой и витаминотерапией.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют утвержденные отечественные рекомендации по антитромботической, цитопротективной и иной гравидопротективной терапии при беременности, что является целью дальнейших исследований в этой области. Настоящее исследование позволит обосновать некоторые патогенетически предопределенные подходы к превентивной терапии ранних репродуктивных потерь

Вышеизложенное позволяет считать, что фиксируемые в период беременности изменения гемостаза являются видимой частью малоисследованных вопросов взаимодействия отдельных веществ различных функциональных классов, обеспечивающих многообразие и рациональность

биоэффектов, которые в своей совокупности обеспечивают успешность и динамичность протекания процессов гестации для всех элементов функциональной системы мать-плод.

Реализованный обзор проблемы показывает, что представления о патогенезе самопроизвольного выкидыша в последние десятилетия шагнули далеко вперед – от уровня диагностической ценности тромбоцитов до уровня лабораторного мониторинга функциональной активности лигандных систем, молекул, являющихся структурами мембранных комплексов клетки и цитозоля. С учетом результатов компиляции и критического анализа доступных сообщений по проблеме репродуктивных потерь методически целесообразным представляется реализация научного поиска по наиболее малоисследованным моментам. Такое направление поиска обеспечивает потенциальную научную новизну результатов исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования.

Для достижения основной цели и решения поставленных в настоящей работе задач было обследовано 90 женщин, проживающих в условиях Сибирского федерального округа Российской Федерации не менее 10 лет группа А (n=60) из которых 60 - пациентки с ранними репродуктивными потерями в анамнезе, группа В (n=30) женщины принадлежащие к I-II группам здоровья, являлась контрольной группой.

В рамках оценки предложенного способа в скрининговом режиме обследовано 50 пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе, из них на базе женской консультации – 18 женщин, на базе стационара – 32 женщины, которые были консультированы и обследованы нами до наступления беременности и велись с ранних сроков беременности вплоть до родоразрешения и послеродового периода.

Для формирования групп сравнения в качестве критериев включения использован следующий набор условий: 1) наличие маточной беременности в сроке до 22 недель; 2) принадлежность к I-II группам здоровья взрослого населения; 3) наличие условий трудовой деятельности, соответствующих I-II классам условий труда по степени вредности и опасности. В качестве критериев исключения были определены следующие условия: 1) нежелание объекта участвовать в обследовании и/или в использовании его индивидуальных данных; 2) наличие онкопатологии; 3) наличие аномалий внутренних половых органов врожденной этиологии; 4) наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

Характеристика групп сравнения по биологическому возрасту и соматометрическим данным таблица 2 свидетельствовала о наличии однородности сформированных групп сравнения по таким параметрам,

сравнения как биологический возраст, рост, масса, пропорциональность телосложения.

Наиболее важными негенетическими факторами риска являются возраст, беременность, ожирение, нерациональный прием оральных контрацептивов, малоподвижный образ жизни, социальное положение, семейное положение, курение и материально-бытовые условия [Пасман Н. М., 2007]. Некоторыми исследователями установлено влияние возраста матери на риск ранних самопроизвольных выкидышей. Так, в возрастной группе 20-29 лет риск спонтанного выкидыша составляет 10%, тогда как в 45 лет и старше - 50%. Вероятно, возраст матери служит фактором, способствующим увеличению частоты хромосомных нарушений у плода [Савельева Г.М, Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2009] .

Лица выделенных группы сравнения имели сопоставимые социальные статусы по отношению к трудовой деятельности (при $p > 0,1$): в группе А количество служащих составило 38 из 60 человек (63,3% обследованных), студенты ВУЗов – 2 из 60 человек (3,3 %), домохозяйки – 20 из (33,3%), в группе В – 22, 1, 7 человек соответственно (73,3 %; 3,3%; 23,3 %). Количество замужних среди женщин с патологией составило 46 из 60 человек (76,7 %) против 18 замужних из 30 лиц контрольной группы ($p > 0,1$).

Таблица 2

Характеристика групп сравнения по некоторым показателям

Параметр сравнения	Группы сравнения		Достоверность различий
	А	В	
1	2	3	4
Биологический возраст (лет)	27,98±5,1	26,7 ± 4,8, лет	$p > 0,1$
Длина тела (см)	161,9±3,7	162,7±3,9	$p > 0,1$
Масса (кг)	69,4±5,3	68,3±4,6	$p > 0,1$
Индекс Кетле (кг/м ²)	26,3±1,42	25,6±1,37	$p > 0,1$

1	2	3	4
Количество случаев ожирения I степени (%)	25,0	30,0	p>0,1
Количество случаев ожирения II степени (%)	5,0	0,0	p>0,1

Обследуемые женщины находились в возрасте от 17 до 43 лет. Возраст беременных с УСВ был от 20 до 43 лет, средний возраст составил $27,98 \pm 5,1$ лет, среди беременных с отслойкой соответственно: 20 – 43 лет и $28,1 \pm 5,3$ лет. Возраст женщин контрольной группы был сопоставим с возрастом женщин основной группы, и находился в диапазоне от 17 до 37, средний возраст - $26,7 \pm 4,8$, лет.

2.2. Анамнестическая характеристика.

Характеристика экстрагенитальной патологии. Оценка обследованных по возможным вариантам экстрагенитальной патологии не позволила выявить различий между группами сравнения даже близких к достоверности различия, равной 0,1 (табл. 3). Случаев наличия 2 и более экстрагенитальных заболеваний, а также обострения данной патологии на момент обследования и/или протекания настоящей беременности, не наблюдалось.

Таблица 3

Характеристика обследованных женщин по экстрагенитальной патологии

Экстрагенитальная патология	Количество случаев наблюдения в группах сравнения (%)		Уровень достоверности различий
	A (n=60)	B (n=30)	
1	2	3	4
Порок сердца	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	p>0,1
Нейроциркуляторная	4 (6,7%)	3 (10,0 %)	p>0,1

дистония			
1	2	3	4
Хронический гастрит	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	p>0,1
Пиелонефрит	3 (5,0 %)	2 (6,7 %)	p>0,1
Заболевания аллергической природы	4 (6,7%)	2 (6,7 %)	p>0,1
Анемия	5 (8,3 %)	1 (3,3 %)	p>0,1

Наиболее чаще в основной группе встречались: нейроциркуляторная дистония в 6,7%, по отношению к контрольной группе 10,0%, анемия наблюдалась у женщин в основной группе в 8,3%, по отношению к контролю в 3,3%. Полученные результаты позволяли считать, что между группами сравнения отличительных особенностей по экстрагенитальной патологии не прослеживалось.

Гинекологический анамнез. У подавляющего большинства обследованных женщин возраст наступления первой менструации укладывался в нормальные возрастные границы от 12 до 14 лет: 51 из 60 случаев наблюдений в основной группе, что составляло 85,0 % случаев наблюдений, и 26 из 30 случаев наблюдений в контрольной группе, что составило 87,6 % в группе (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика обследованных женщин по возрасту наступления менархе

Возраст менархе (лет)	Количество случаев наблюдения в группах сравнения (%)		Уровень достоверности различий
	А (n=60)	В (n=30)	
12-14	51 (85,0 %)	26 (87,6 %)	p>0,1
15-17	9 (15,0 %)	4 (13,3 %)	p>0,1

Регулярный менструальный цикл среди беременных основной группы прослеживался у 56 из 60 женщин, т.е. в 93,3 % случаев наблюдений, в контрольной группе женщин - у 29 женщин, т.е. в 97,6 % случаев наблюдений ($p>0,1$).

Оценка анамнеза генитальной патологии позволила установить (табл. б), что у женщин основной группы в анамнезе чаще наблюдались: хронический эндометрит ($p<0,001$), бактериальный вагиноз ($p<0,05$), аэробный вагинит ($p<0,05$), полип цервикального канала ($p<0,05$). Среди лиц этой же группы отслеживалась тенденция к более высокому уровню генитальной заболеваемости и по другим видам патологии: острому аднекситу (8,3 % против 3,3 % в контрольной группе), кандидозу (10,0 % против 3,3 % в контрольной группе), миоме матки (5,0 % против 0,0 % в контрольной группе), цервициту (16,7 % против 6,7 % в контрольной группе), инфекциям, передающимся половым путем (16,7 % против 3,3 % в контрольной группе). В целом, среди лиц основной группы в анамнезе наблюдалось от 1 до 3 заболеваний, в то время, как среди лиц контрольной группы - 0-1 заболевание.

Таблица 5

Характеристика обследованных женщин по анамнезу генитальной патологии

Гинекологические заболевания	Количество случаев наблюдения в группах сравнения (%)		Уровень достоверности различий
	А (n=60)	В (n=30)	
1	2	3	4
Бактериальный вагиноз	15 (25,0 %)	1 (3,3 %)	$p<0,05$
Аэробный вагинит	23 (38,3 %)	3 (10,0 %)	$p<0,05$
Хронический эндометрит	60 (100 %)	0 (0,0 %)	$p<0,001$
Острый аднексит	5 (8,3 %)	1 (3,3 %)	$p>0,1$

1	2	3	4
Кандидоз	6 (10,0 %)	1 (3,3 %)	p>0,1
Миома матки	3 (5,0 %)	0 (0,0 %)	p>0,1
Цервицит	10 (16,7 %)	2 (6,7 %)	p>0,1
Инфекции, передающиеся половым путем	4 (6,7 %)	1 (3,3 %)	p>0,1
Полип цервикального канала	12 (20,0 %)	0 (0 %)	p<0,05

Можно заметить, что этиология и/или этиопатогенез отслеженных форм гинекологических заболеваний был связан не просто с инфекционным агентом, а с определенным состоянием репродуктивных органов, сформировавшимся как следствие воздействия инфекционного начала. Полученные результаты полностью согласовывались с известными представлениями о том, что ранние репродуктивные потери являются следствием влияния инфекционных агентов, приводящих к нарушению привычного микробного фона локальных экониш [Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М., 2005; Серов В. Н., 2008]. В значительной степени исследования в данной области научного поиска развиваются как проблема реализации процессов имплантации, роста и развития эмбриона. По данным В.М. Сидельниковой (2007), у женщин, страдающих СПП, вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицируется в 73,1 % случаев наблюдения, у 86,7 % беременных прослеживается персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, и служит источником активации иммунопатологических процессов. Аналогичная ситуация прослеживалась и в группах сравнения. Так у женщин основной группы неспецифический кольпит выявлялся в 38,3 % случаев наблюдений, в группе контроля в - 10 %. Микрофлора влагалища у основной группы представляла собой колонии аэробных и анаэробных микроорганизмов, при том, что уровень лактобактерий был резко снижен.

Данная ситуация в процессе протекания гестации реализуется в формате дисбиотических нарушений влагалища с формированием пропорционального дисбаланса простагландинов, цитокинов, протеолитических ферментов [Кузьмин В.Н., 2009]. В результате длительная бессимптомная персистенция инфекционных агентов может приводить к повреждению рецепторного аппарата эндометрия, нарушениям локального иммунитета и избыточному внутрисосудистому тромбообразованию [Кирющенко П.А. и соавт., 2007].

Акушерский анамнез. Группы сравнения были одинаковы по удельному весу первобеременных – 14 женщин в основной группе против 9 женщин в контрольной (23,3 % против 29,9 % соответственно, $p > 0,1$). По таким характеристикам как «количество первородящих», «наличие родов», «преждевременные роды» в группах сравнения наблюдался паритет. В обеих группах прослеживалась одинаковая доля лиц, имевших медицинский аборт (16 человек в основной группе и 12 человек в контрольной группе, 26,7 % против 40,0 % соответственно) (табл.6.).

Из двух групп сравнения более высокий уровень выкидышей – в 6,7 раза - наблюдался в основной группе (в 40 из 60 случаев наблюдений против 3 из 30 случаев, $p < 0,001$). Структура выкидышей в основной группе по их количеству – имела наличие наибольших значений, на значение «один выкидыш» (36,7 % от численности основной группы) и «два выкидыша» (28,3 % от численности основной группы). В этой же группе наблюдался более высокий уровень: несостоявшихся выкидышей (55,0 % случаев наблюдений против 0,0 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,001$), а также поздних самопроизвольных выкидышей (12,3 % случаев наблюдений против 0,0 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,001$).

Характеристика обследованных женщин по акушерскому анамнезу

Показатели акушерского анамнеза	Количество случаев наблюдения в группах сравнения (%)		Уровень достоверности различий
	A (n=60)	B (n=30)	
1	2	3	4
Первобеременные	14 (23,3 %)	9 (29,9 %)	p>0,1
Первородящие	39 (65,0 %)	16 (53,3 %)	p>0,1
Повторнородящие	18 (30,0 %)	13 (43,3 %)	p>0,1
Преждевременные роды	0 (0,0 %)	1 (3,3 %)	p>0,1
Медицинские аборт	16 (26,7 %)	12 (40,0 %)	p>0,1
Токсикоз беременных	1/1,7	0/0	p>0,1
Самопроизвольный выкидыш до 12 недель, в том числе:	40 (66,7 %)	3 (10,0 %)	p <0,001
- один самопроизвольный выкидыш до 12 недель	22 (36,7 %)	3 (10,0 %)	p<0,01
- два самопроизвольных выкидыша до 12 недель	17 (28,3 %)	0 (0,0 %)	p <0,001
- три и более самопроизвольных выкидышей	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	p>0,1
Несостоявшийся выкидыш	33 (55,0%)	0 (0,0 %)	p <0,001
- один несостоявшийся выкидыш	23 (38,3 %)	0 (0,0 %)	p <0,001
- два несостоявшихся выкидыша	9 (15,0 %)	0 (0,0 %)	p <0,01

1	2	3	4
- три и более несостоявшихся выкидыша	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	p>0,1
Поздний самопроизвольный выкидыш от 13 до 22 недель	11 (18,3 %)	0 (0,0 %)	p <0,001
Аntenатальная гибель плода после 28 недель	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	p>0,1

Данные акушерского анамнеза в целом свидетельствовали о том, что среди двух групп сравнения более высокий уровень отягощенности определялся в основной группе, который формировался за счет более высокого уровня самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей.

Из представленных в (табл. 6) данных, следует, что значимыми факторами риска, влияющими на возникновение СПП являются, несостоявшиеся выкидыши, самопроизвольные выкидыши до 12 недель и от 13 до 22 недель.

Эти результаты подтверждают данные литературы, около 80% самопроизвольных выкидышей происходит до 12 недель беременности. Риск потери желанной беременности возрастает с увеличением числа неудач и достигает 25% после 2 предшествующих СПВ и 30-45% – после 3 самопроизвольных прерываний [Сидельникова В. М., 2009].

Пациентки которые были нами консультированы и обследованы во время постановки на учет по беременности и велись с ранних сроков беременности вплоть до родоразрешения и послеродового периода. Акушерский анамнез у всех обследованных был отягощен, часто отмечались поздние выкидыши, СЗВРП, гестозы (табл. 7). Из 50 пациенток 18 готовились нами к беременности и велись с ранних сроков вплоть до

родоразрешения и послеродового периода. Остальные 32 женщины обратились в сроке беременности 7-14 недель.

Таблица 7

Акушерский анамнез пациенток проспективной группы

Осложнения беременности	Абс. (%) (n=18)	Абс. (%) (n=32)
	На базе женской консультации	На базе стационара
Угрожающий самопроизвольный выкидыш до 12 недель	0 (0%)	32 (100%)
Ретрохориальная гематома	0 (0%)	10 (31,3%)
Самопроизвольный выкидыш до 12 недель	0 (0%)	10 (31,3%)
Физиологическое течение беременности	18 (100%)	0 (0%)
Срочные роды	18 (100%)	10 (31,3%)
Преждевременные роды	0(0%)	2 (6,3%)

У всех 50 обследованных имела место маточная беременность, у 7 женщин, обратившихся в сроки беременности 7-10 недель, отмечался повышенный тонус матки. У 10 пациенток, обратившихся в сроке 14 недель, на ранних сроках был эпизод отслойки небольшого участка хориона, однако при УЗИ контроле в 14 недель участок отслойки не обнаруживался.

Изложенное позволяет считать, что: 1) объектом исследования являлись беременные женщины, соответствующие критериям включения и исключения; 2) сформированные группы сравнения - репрезентативными; 3)

предметом исследования – клиничко-лабораторный статус объектов исследования.

При реализации исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000).

2.3. Методы исследования.

Включали в себя набор методик, рекомендованных для оказания амбулаторно-поликлинической помощи и стационарной помощи в I триместре в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Постановка клинического диагноза основывалась на совокупности синдромной диагностики, данных лабораторных и ультразвуковых исследований. В целом, перечень рекомендованных методов исследования был расширен в части лабораторных методов исследования.

2.3.1. Клинические методы.

Опрос и осмотр беременной. При опросе внимание уделялось жалобам: это тянущие неинтенсивные боли внизу живота с мажущими кровянистыми выделениями из половых путей алого цвета, и клиничко-анамнестическим данным, отражающим психо-биологические и социально-гигиенические аспекты наступления и протекания беременности. Особое внимание уделялось инфекционным заболеваниям и инфекционно-воспалительным процессам, перенесенным ранее, накануне и во время беременности. В целом курация осуществлялась в соответствии с клиническими требованиями к ведению беременных.

2.3.2. Лабораторные методы.

В рамках лабораторной диагностики оценивались:

- данные гемостазиологических исследований, коагулограммы, функциональной характеристики эндотелия микроциркуляторного русла.

Срочные тесты выполнялись в течение 2 часов после взятия крови.

Для диагностики геморрагического синдрома использовали следующие коагулологические тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al. (1968); зависимый лизис эуглобулинов по Еремину Г.Ф. и Архипову А.Г. (1982) XIIa ; лебетоксовый тест с ядом гюрзы среднеазиатской (*Vipera lebetina turanica*) по методу Цывкиной Л.П. (1977). Рассчитывался протромбиновый индекс.

Для идентификации тромбофилических состояний использовались следующие тесты: орто-фенантролиновый тест определения уровня растворимого фибрина в плазме (ОФТ) по Елыкомову В.А. и Момоту А.П. (1987); тест по Abildgaard (1970) для определения активности антитромбина III (АТ-III).

Протромбиновый тест с разведенным тромбопластином (ВА-);

Исследование плазменного звена системы гемостаза. Определение активированного частичного тромбопластинового времени, характеризующего суммарную активность факторов внутреннего пути свертывания (кроме F_{VII} и F_{VIII}) в условиях стандартной активации факторов контакта F_{XII} и F_{XI} каолином и стандартного содержания фосфолипидов (частичный тромбопластин) с использованием коммерческих наборов «Stago» (Франция).

Оценка функциональной активности тромбоцитов осуществлялась на основании агрегационной активности тромбоцитов с использованием индукторов агрегации (АДФ с конечной концентрацией 1×10^{-5} М и адреналина с конечной концентрацией 10 мкг/мл) на агрегометрах (лазерный анализатор микрочастиц «ЛАСКА-Био», НПФ «Люмекс», г. Санкт-Петербург (Россия), Chrono Log (USA).

Методы исследования тромбоцитарного гемостаза:

Определение активности фактора Виллебранда осуществлялось по методике Evans, Osten (1977) в модификации для лазерного агрегометра «Chrono Log».

Определение содержания тромбомодулина и sPECAM-1 в сыворотке крови осуществлялось иммуноферментными методами исследования с использованием стандартных наборов реактивов. Для определения содержания sPECAM-1 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) использовали наборы фирмы «Human sCD31 ELISA» и «Human CD141 ELISA» производства Diaclon (Франция) на спектофотометре Stat Fax 3000 AWARENESS (США). Определение активности плазменного фактора Виллебранда проводили с использованием набора «Фактор Виллебранд Реагент», фирмы «Dade Behring» (Германия). Полученные результаты интерпретировали согласно нормативным показателям фирм изготовителей.

2.3.3 Инструментальные методы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) осуществлялось при помощи аппаратов «Acuson XR-4» (США), «SSD-2000 Multi View» (Япония), работающих в реальном масштабе времени по принципу «серой шкалы», с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7 МГц по общепринятой методике и диагностическим критериям.

2.4. Дизайн обследования.

В ходе проведения научного исследования была разработана программа обследования рисунок 1, предусматривающая: клинико-anamnestические; лабораторные (биохимические, цитологические, иммунологические) исследования; инструментальные методы диагностики (эхографические).

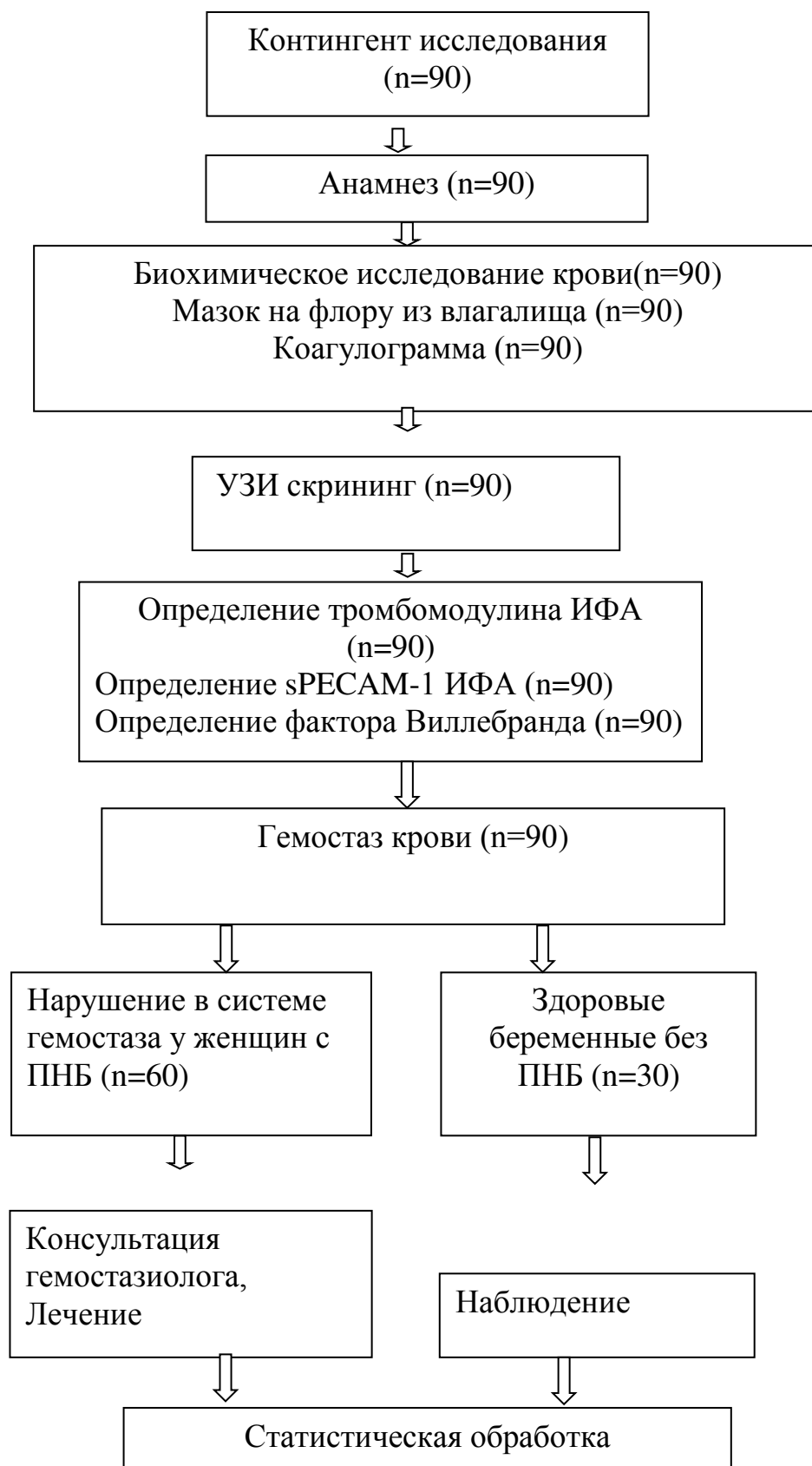


рисунок 1 - программа обследования, клиничко-анамнестические; лабораторные (биохимические, цитологические, иммунологические) исследования; инструментальные методы диагностики (эхографические).

2.4.1 Организация сбора данных

Набор первичного материала осуществлялся в период 2010-2012 годов на базе лечебных учреждений, расположенных в г. Красноярске: 1) в МБУЗ «Городская клиническая больница № 4»; 2) в МБУЗ «Городская клиническая больница № 20»; 3) в женской консультации № 3 родильного дома № 1. Первичная верификация диагноза осуществлялась на основании клинико-анамнестических данных, жалоб, данных вагинального исследования. Окончательный диагноз подтверждался на основании результатов ультразвукового и лабораторных исследований.

Наличие репрезентативности сформированных групп сравнения позволяло считать, что выявленные клинические особенности протекания гестационных процессов наблюдались вследствие патогенетических процессов, динамика протекания которых закончилась выкидышем.

2.4.2. Объем исследования и обработка результатов.

Объем реализованных и отслеженных клинических, лабораторных, инструментальных исследований составил 1260 исследований (табл. 8).

Таблица 8
Объем исследований

Направление исследования	Используемая методика	Количество обследований
1	2	3
Клиническое	опрос: сбор анамнезов	90
	осмотр: общий и акушерский	90
	гемостазиологический анализ крови	
	- концентрация фибриногена	90
	- активированное частично тромбопластиновое время	90

1	2	3
	- протромбиновое время	90
	коагулограмма:	
	- концентрация растворимого фибрин-мономерного комплекса	90
	- продолжительность XIIa-зависимого фибринолиза	90
	- время агрегации тромбоцитов с АДФ	90
	- антитромбин III (%)	90
	функциональная характеристика эндотелия микроциркуляторного русла	
	- концентрация тромбомодулина	90
	- концентрация sPECAM-1	90
	- фактор Виллебранда	90
	- определение адгезии тромбоцитов к коллагену	90
Инструментальное	ультразвуковое обследование матки	90
Всего:		1260

Первичные результаты вносились в индивидуальную карту обследованной женщины с последующим созданием электронной базы данных в формате MS Excel. Из статистических показателей рассчитывались: средняя арифметическая величина и ее ошибка ($M \pm m$); среднеквадратическое отклонение от среднего (σ); критерий Стьюдента (t) с определением достоверности различий (p) (при сравнении непараметрических данных использовался критерий χ^2). Критический уровень значимости (p) для оценки

параметрических и непараметрических данных принимался равным 0,05. Отслеживались уровни значимости 0,1; 0,05; 0,01; 0,001. Корреляционный анализ данных проводился с использованием программного продукта STATISTICA.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

3.1. Результаты ультразвуковой оценки состояния плодного яйца.

Высокоинформативным методом диагностики патологии хориона является ультразвуковое исследование [Bennet B. et al., 2000; Leite J., 2006; Johns J., 2007; Ozkaya U., 2007]. Известно, что патогномичным синдромом привычной потери беременности является образование ретрохориальной гематомы. В общей популяции беременных частота выявления гематом составляет 3%. По их локализации выделяются 3 вида гематом: субхориальные, субамниотические и краевые. Реже всех встречаются субамниотические гематомы и особенности течения беременности при данной патологии практически не описаны. Чаще всех встречаются субхориальные гематомы. По отношению к срокам гестации, субхориальные гематомы диагностируются в сроке $8,3 \pm 0,4$ недель при среднем объеме $1,32 \pm 0,25$ см³; субамниотические гематомы – в сроке $12,1 \pm 0,5$ недель при среднем объеме в $17,7 \pm 6,0$ см³ [Радзинский В.Е., 2005; Александрина О.С., 2009; Сидельникова В.М., 2009; Кирющенко П.А., 2010; Leite J., 2006]. Прогноз для успешности дальнейшего развития беременности в большей степени определяется сроком образования и размерами гематом. При раннем образовании субхориальной гематомы (до 9 недель) вероятность потери плода выше в 12 раз, чем в более поздние сроки гестации. К неблагоприятным факторам также относят размеры гематомы более 50 мл, а также материнский возраст старше 35 лет [Bennet G.L., 2000; Maso G., 2005; Leite J., 2006].

По данным наблюдений возникновение наружного кровотечения наблюдается в 71% случаев возникновения гематом. В подавляющем большинстве случаев - в 3 из 4 случаев - при наличии наружного

кровотечения происходит гибель эмбриона (плода). При сохранении беременности, как правило, наблюдается формирование и развитие плацентарной недостаточности [Nagy S. et al., 2003].

В контрольной группе (табл. 9) наиболее часто наблюдался вариант локализации хориона по передней стенке – в 40 % случаев наблюдений (в 12 из 30 случаев наблюдений). На фоне патологии наиболее частый вариант расположения хориона – это расположение в области внутреннего зева – в 46,7 % случаев наблюдений (в 28 из 60 случаев наблюдений). Именно по этим вариантам расположения хориона и наблюдался достоверный уровень различия.

Таблица 9

Характеристика локализации хориона в матке

Локализация хориона	Количество случаев наблюдения в группах сравнения (%)		Уровень достоверности различий
	A (n=60)	B (n=30)	
по передней стенке	11 (18,8 %)	12 (40,0 %)	p<0,05
по задней стенке	10 (16,7 %)	9 (30,0 %)	p>0,1
по боковой стенке	8 (13,3%)	7 (23,3 %)	p>0,1
в дне	3 (5,0 %)	1 (3,3 %)	p>0,1
в области внутреннего зева	28 (46,7 %)	2 (6,7 %)	p<0,001

Полученные результаты о локализации хориона в матке в норме и при синдроме привычной потери беременности совпадают с общеизвестными данными [Титченко Л.И., 2006; Сидорова И.С., 2009].

Ретрохориальные гематомы при обследовании женщин контрольной группы выявлены в 2 из 30 случаев наблюдений, в обоих случаях наблюдался краевой вариант локализации гематомы. При обследовании основной группы гематомы выявлены в 100 % случаев наблюдений (табл. 10). Чаше наблюдался вариант краевой локализации гематомы - в 34 из 60 случаев

наблюдений. Следует отметить, что именно в 100 % случаев наблюдений краевого варианта расположения плаценты наблюдалось маточное кровотечение, которое предшествовало выкидышу.

Таблица 10

Характеристика локализации гематомы

Вариант локализации гематомы	Количество случаев наблюдения в группах сравнения (%)		Уровень достоверности различий
	A (n=60)	B (n=30)	
субхориальный	26 (43,3 %)	0 (0 %)	p<0,001
краевой	34 (56,7 %)	2 (6,7 %)	p<0,001
V отслойки (мл)	1,5 (2,5 %)	0 (0 %)	p>0,1
Срок гестации (недель)	8 (13,3%)	13 (43,3%)	p>0,001

При сопоставлении ультразвуковых и анамнестических данных в основной группе было установлено, что характерными сроками предшествующих потерь беременности являлись 6-9 недели. При этом у женщин с субхориальным вариантом расположения гематомы преобладали случаи с клиническими проявлениями угрожающего самопроизвольного выкидыша (в 18 из 26 случаев), а у женщин с краевым вариантом локализации гематомы – преимущественно были кровянистые выделения из влагалища.

При анализе анамнестических данных основной группы было установлено, что характерными сроками прерывания беременности являлись 6-7 и 8-9 недели.

Так у 4 (13,3%) женщин отслойка хориона (плаценты) произошла во время беременности (в сроке 0-5 недель); у 21 (70%) женщин (срок беременности от 6 до 10 недель); у 3 (10%) женщин (срок беременности от 11 до 16 недель); у 2 (6,7%) женщин (срок беременности от 17 до 22 недель). Выделяют два пика инвазии цитотрофобласта 6-8 недель и 16-18 недель,

когда осуществляется последовательный прирост объема маточно-плацентарного кровотока и рост эмбриона (плода). При неполной или слабой инвазии цитотрофобласта запаздывает начало маточно-плацентарного кровообращения. Чаще происходит некроз в базальной артерии вплоть до полного отторжения ранней плаценты и гибели эмбриона [Радзинский В. Е., 2005].

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

4.1. Результаты гематологических исследований.

Показатели общего анализа крови в группах сравнения (табл. 11), свидетельствовали о том, что значения исследованных параметров соответствовали диапазону нормы и не позволяли выделить особенностей данного звена системы крови, т.к. уровень достоверности различий между средними значениями исследованных показателей был больше 0,1.

Таблица 11

Показатели общего анализа крови в группах сравнения

Показатели общего анализа крови	Количество случаев наблюдения (%) в группах сравнения		Достоверность различий
	А (n=60)	В (n=30)	
уровень гемоглобина (г/л)	110,3±5,1	116,2±5,3	p>0,1
кол-во эритроцитов (10 ¹² шт/л)	3,18±0,32	3,58±0,41	p>0,1
кол-во лейкоцитов (10 ⁹ шт/л)	4,24±0,78	4,45±0,89	p>0,1

При оценке развернутого анализа крови установлено, что значения исследованных характеристик соответствовали диапазону нормы в обеих группах (табл. 12).

Таблица 12

Показатели развернутого анализа крови в группах сравнения

Показатели развернутого анализа крови	Количество случаев наблюдения (%) в группах сравнения		Достоверность различий
	А (n=60)	В (n=30)	
количество тромбоцитов (10^9 шт/л)	213,6±36,0	232,5±48,9	p>0,1
СОЭ (мм/час)	16,2±2,5	14,9±2,3	p>0,1
токсическая зернистость нейтрофилов (% по группе)	0	0	p>0,1
лейкоцитарная формула			
нейтрофилы, %	68,2±2,9	68,1±3,2	p>0,1
эозинофилы, %	1,8±0,9	1,9±1,2	p>0,1
лимфоциты, %	26,2±3,6	24,7±3,9	p>0,1
моноциты, %	4,5±1,74	4,2±1,96	p>0,1

4.2. Результаты гемостазиологических исследований.

Результаты лабораторных исследований, ориентированные на оценку геморрагического синдрома в группах сравнения, представленные в (табл. 13), свидетельствовали о том, что значения исследованных параметров соответствовали диапазону нормы, а функциональный статус данного звена гемостаза в группах сравнений различий не имел. В то же время данные свидетельствовали о том, что в состоянии лиц группы В (беременные с отслойкой плаценты) на уровне тенденций имелись определенные отличия.

Таблица 13

Показатели гемостаза в группах сравнения

Показатели гемостаза	Количество случаев наблюдения (%) в группах сравнения		Достоверность различий
	А (n=60)	В (n=30)	
Фибриноген (г/л)	3,16±0,45	3,42±0,61	p>0,1
Активированное частично тромбопластиновое время (с)	28,4±1,1	30,2±1,2	p>0,1
Протромбиновое время (с)	13,0±1,19	14,0±1,42	p>0,1
Протромбиновый индекс, %	93,5±4,08	99,0±3,74	p>0,1

Суть этих отличий заключалась в том, что клинические симптомы невынашивания беременности можно было охарактеризовать наличием следующих моментов функционального статуса гемостаза:

1) прослеживалась тенденция к более низкому уровню фибриногена (3,16±0,45 г/л против 3,42±0,61, p>0,1);

2) прослеживалась тенденция к сокращению активированного частично тромбопластинового времени (28,4±1,1 с против 30,2±1,2 с, p>0,1);

3) прослеживались тенденции сокращения протромбинового времени ($13,0 \pm 1,19$ с против $14,0 \pm 1,42$ с) и протромбинового индекса соответственно ($93,5 \pm 4,08$ % против $99,0 \pm 3,74$ %).

С клинико-лабораторной точки зрения наиболее ценным являлся факт сочетания двух тенденций – тенденции к более низкому уровню фибриногена и тенденции к сокращению активированного частично тромбопластинового времени. Этот момент характеризовал собой более высокую вероятность возникновения и/или наличия геморрагического синдрома, протекающего на фоне активации внутреннего механизма свертывания крови.

Результаты лабораторных исследований, ориентированные на оценку коагулологического статуса системы крови (табл. 14), свидетельствовали о том, что полученные значения соответствовали диапазону нормы, а функциональный статус данного звена гемостаза у лиц группы В (беременные с отслойкой плаценты) имел определенные отличия.

Таблица 14

Коагулологические показатели в группах сравнения

Коагулологические показатели	Количество случаев наблюдения (%) в группах сравнения		Достоверность различий
	A (n=60)	B (n=30)	
концентрация растворимого фибрин-мономерного комплекса (мкг/мл)	$9,14 \pm 1,57$	$4,52 \pm 1,17$	$p < 0,05$
XIIa-зависимый фибринолиз (мин)	$7,11 \pm 0,35$	$7,52 \pm 0,48$	$p > 0,1$
агрегация тромбоцитов с АДФ (сек)	$47,9 \pm 10,7$	$45,6 \pm 10,6$	$p > 0,1$
антитромбин III (%)	$87,5 \pm 5,6$	$105,4 \pm 6,4$	$p < 0,05$

На фоне патологии наблюдались более высокие значения концентрации растворимого фибрин-мономерного комплекса - $9,14 \pm 1,57$ мкг/мл (против $4,52 \pm 1,17$ мкг/мл у лиц контрольной группы, $p < 0,001$), а также более низкое среднее значение антитромбина III - $87,5 \pm 5,6$ % (против $105,4 \pm 6,4$ мкг/мл у лиц контрольной группы, $p < 0,05$). Одновременное наличие большего числа фибрин-мономерных комплексов, являющихся субстратом для построения фибриновых цепей, при меньшем содержании антитромбина III, считающегося основным антикоагулянтом, можно рассматривать как объективно существующие лабораторные аргументы факта активации свертывающей системы крови. Данное предположение на уровне тенденций согласуется с результатами оценки XIIa-зависимого фибринолиза и агрегационной способностью тромбоцитов в отражении системных признаков активации системы гемостаза и ее свертывающей системы, в частности.

4.3. Результаты лабораторной диагностики функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла.

Одним из важнейших методов диагностики дисфункции эндотелия микрососудистого русла является оценка содержания в крови веществ и молекул, образующихся в эндотелиальном матриксе сосудов. В отношении данной группы характеристик не существует единых представлений об их диагностической ценности, в том числе, при беременности и при угрозе самопроизвольного выкидыша, в частности [Зайнулина М.С., 2006; Радзинский В.Е., 2006]. Так в отношении молекулы PECAM-1 (CD31) установлено, что она является специфическим маркером деструкции эндотелия сосуда, а ее количественная величина на этапе плацентации может быть использована для характеристики ангиогенеза маточно-плацентарного русла [Лупинская З.А., 2003; Доброхотова Ю.Э., 2010; Кузник Б.И., 2010; Newbi A.C., 2005].

Результаты лабораторных исследований данной подгруппы веществ, наглядно представленные в (табл. 15) свидетельствовали о том, что значения исследованных параметров в контрольной группе – группе В - соответствовали диапазону нормы, а в состоянии лиц группы А прослеживались определенные отличия.

В качестве отличий на фоне патологии были отмечены следующие моменты:

- снижение содержания тромбомодулина при уровне достоверности различия $p < 0,01$ ($5,69 \pm 0,35$ нг/мл против $7,20 \pm 0,32$ нг/мл в контрольной группе);

- снижение содержания sPECAM-1 при уровне достоверности различия $p < 0,001$ ($0,01 \pm 1,0$ нг/мл против $42,5 \pm 14,8$ нг/мл в контрольной группе);

- повышение содержания фактора Виллебранда при уровне достоверности различия $p < 0,01$ ($134,5 \pm 11,9$ % против $73,5 \pm 10,9$ нг/мл в контрольной группе);

- повышение адгезии тромбоцитов к коллагену при уровне достоверности различия $p < 0,01$ ($30,04 \pm 4,12$ % против $19,5 \pm 2,87$ % в контрольной группе).

Таблица 15

Содержание некоторых веществ, характеризующих наличие и степень дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла

Вещество	Количество случаев наблюдения (%) в группах сравнения		Достоверность различий
	А (n=60)	В (n=30)	
1	2	3	4
тромбомодулин (нг/мл)	$5,69 \pm 0,35$	$7,20 \pm 0,32$	$p < 0,01$
sPECAM-1, (нг/мл)	$0,01 \pm 1,0$ нг/мл	$42,5 \pm 14,8$	$p < 0,001$
фактор Виллебранда	$134,5 \pm 11,9$	$73,5 \pm 10,9$	$p < 0,001$

(%)			
1	2	3	4
адгезия тромбоцитов к коллагену (%)	30,04±4,12	19,5±2,87	p<0,05
Срок гестации на момент исследования (недели)	7,9±3	13,3±4,6	p<0,001

Результаты оценки функционального статуса микроциркуляторного русла применительно к состоянию гемостаза была оценена следующим образом:

- снижение содержания тромбомодулина свидетельствовало о том, что данный эндотелиальный белок вовлекался в процесс функциональной инактивации тромбина с образованием комплекса, являющегося активатором антикоагулянтной системы;

- повышение концентрации фактора Виллебранда и снижение содержания sPЕСАМ-1 рассматривались как элементы протекания системной реакции организма, отражающей факт дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла;

- повышение адгезии тромбоцитов к коллагену рассматривалось как факт активации свертывающей системы крови.

Таким образом, полученные результаты были синхронизированы в своих функциональных эффектах и полностью укладывались в клинико-патогенетическую картину исследуемой патологии беременности, характеризующуюся клиническими и субклиническими признаками отслойки, дополняемыми лабораторными признаками активации гемостаза, как в звене свертывающей, так и в звене противосвертывающей системы крови.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1. Качественная оценка потенциальной информативности исследованных клинических показателей в характеристике гравидарных потерь.

5.1.1 Характеристика клинико-anamnestических данных.

Символьное представление потенциальной информативности показателей экстрагенитальной патологии реализовано по уровню достоверности различий (табл. 16). Представление информативности было реализовано следующим образом: знак «+» использовался для отражения наличия большего значения величины по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе при $p > 0,1$; знак «↑» - наличия большего значения величины по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе при $p \leq 0,1$; знак «↑↑» - при $p \leq 0,05$; знак «↑↑↑» - при $p \leq 0,01$; знак «↑↑↑↑» - при $p \leq 0,001$; знак «-» использовался для отражения наличия меньшего значения величины по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе при $p > 0,1$; знак «↓» - при $p \leq 0,1$; знак «↓↓» - при $p \leq 0,05$; знак «↓↓↓» - при $p \leq 0,01$; знак «↓↓↓↓» - при $p \leq 0,001$. Равные значения представлялись в виде символа «=».

Использованный формат представления данных свидетельствовал о том, что вариабельность исследованных характеристик в основной группе была различной, но в своей вариабельности ограничивалась тенденциями к увеличению (обозначено «+», характеризует уровень достоверности различий более 0,1) или уменьшению (обозначено «-», характеризует уровень достоверности различий более 0,1). По ряду характеристик – наличие в анамнезе заболеваемости гломерулонефрита, наличие в анамнезе заболеваемости аллергических состояний, наличие в анамнезе

заболеваемости анемии – в группах сравнения прослеживались идентичные уровни заболеваемости данные.

Таблица 16

Качественная характеристика количественных значений клинико-анамнестических данных экстрагенитальной патологии в группах сравнения

№ п/п	Клинико-анамнестическая характеристика экстрагенитальной патологии	Качественная характеристика параметра в группе	
		группа А	группа В
1	Порок сердца	+	N
2	Нейроциркуляторная дистония	+	N
3	Гипертоническая болезнь	+	N
4	Хронический гастрит	+	N
5	Пиелонефрит	-	N
6	Гломерулонефрит	=	N
7	Заболевания аллергической природы	=	N
8	Анемия	=	N

Условные обозначения: «N» - соответствие величины исследованного параметра диапазону нормы; «+» - наличие большего значения средней величины по сравнению с аналогичной величиной в контрольной группе при $p > 0,1$; «-» - наличие меньшего значения средней величины по сравнению с аналогичной величиной в контрольной группе при $p > 0,1$; «=» - наличие значения, равного значению в контрольной группе.

Полученные результаты позволили предположить, что качественная оценка результатов исследования анамнестических данных по экстрагенитальной патологии не позволила выявить среди показателей данной подгруппы характеристик, обладающих потенциально ценными диагностическими качествами в характеристике причинно-следственной связи между наличием в анамнезе определенного экстрагенитального заболевания и возникновением СПВ.

Оценка информативности показателей гинекологического анамнеза. Сведения о возрасте наступления менархе имели тенденцию к различию при $p > 0,1$, что не позволяло отнести их к группе искомым параметрам, а именно параметров, обладающих потенциальной информативностью в отражении возникновения СПВ.

Оценка потенциальной информативности анамнеза генитальной патологии (табл. 17) позволила установить, что такие характеристики как:

- наличие в анамнезе острого аднексита;
- наличие в анамнезе кандидоза;
- наличие в анамнезе миомы матки;
- наличие в анамнезе цервицита;
- наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем

имеют в основной группе только тенденцию к более высокому уровню достоверности различий при $p > 0,1$ по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

Таблица 17

Качественная характеристика количественных значений клинико-анамнестических данных генитальной патологии в группах сравнения

№ п/п	Клинико-анамнестическая характеристика генитальной патологии	Качественная характеристика параметра в группе	
		группа А	группа В
1	бактериальный вагиноз	↑↑	N
2	аэробный вагинит	↑↑	N
3	хронический эндометрит	↑↑↑↑	N
4	острый аднексит	+	N
5	кандидоз	+	N
6	миома матки	+	N
7	цервицит	+	N
8	инфекции, передающиеся половым путем	+	N
9	полип цервикального канала	↑↑	N

Условные обозначения (табл. 17-19): «N» - соответствие величины исследованного параметра диапазону нормы; «+» - наличие большего значения средней величины по сравнению с аналогичной величиной в контрольной группе при $p > 0,1$; «↑↑» - наличие большего значения средней величины по сравнению с аналогичной величиной в контрольной группе при $p \leq 0,01$; «↑↑↑↑» - наличие большего значения средней величины по сравнению с аналогичной величиной в контрольной группе при $p \leq 0,001$.

В то же время имеются четыре характеристики генитальной патологии, имеющие более высокий уровень достоверности различий, при отражении большего уровня заболеваемости в основной группе:

- при $p \leq 0,001$ – 1) наличие в анамнезе хронического эндометрита;
- при $p \leq 0,01$ – 1) наличие в анамнезе бактериального вагиноза; 2) наличие в анамнезе аэробного вагинита; 3) наличие в анамнезе полипа цервикального канала.

Оценивая потенциальную информативность отслеженных параметров, характеризующих анамнез генитальной патологии, установлено, что именно эти показатели могут быть рассмотрены в качестве потенциально информативных характеристик, способных характеризовать причинно-следственную связь состояния материнского гомеостаза и возникновения невынашивания беременности.

Оценка информативности показателей акушерского анамнеза. Установлено (табл. 18), что такие характеристики как:

- наличие самопроизвольного выкидыша до 12 недель;
- наличие одного самопроизвольного выкидыша до 12 недель;
- наличие двух самопроизвольных выкидышей до 12 недель;
- наличие несостоявшегося выкидыша;
- наличие позднего самопроизвольного выкидыша от 13 до 22 недель
- наличие одного несостоявшегося выкидыша;
- наличие двух несостоявшихся выкидышей

имеют более высокий уровень встречаемости в основной группе (при $p \leq 0,01-0,001$) и могут быть рассмотрены в качестве потенциально информативных показателей, способных характеризовать состояния материнского гомеостаза и возникновения угрожающего самопроизвольного выкидыша.

Таблица 18

Качественная характеристика количественных значений клинико-анамнестических данных акушерского анамнеза в группах сравнения

№ п/п	Клинико-анамнестическая характеристика акушерского анамнеза	Качественная характеристика параметра в группе сравнения	
		группа А	группа В
1	2	3	4
1	Первобеременные	-	N
2	Первородящие	+	N

1	2	3	4
3	Повторнородящие	-	N
4	Преждевременные роды	-	N
5	Медицинские аборты	-	N
6	Токсикоз	+	N
7	Самопроизвольный выкидыш до 12 недель, в том числе:	↑↑↑↑	N
	- один самопроизвольный выкидыш до 12 недель	↑↑↑	N
	- два самопроизвольных выкидыша до 12 недель	↑↑↑↑	N
	- три и более самопроизвольных выкидышей	+	N
8	Несостоявшийся выкидыш	↑↑↑↑	N
	- один несостоявшийся выкидыш	↑↑↑↑	N
	- два несостоявшихся выкидыша	↑↑↑	N
	- три и более несостоявшихся выкидыша	+	N
9	Поздний самопроизвольный выкидыш от 13 до 22 недель	↑↑↑↑	N
10	Аntenатальная гибель плода после 28 недель	+	N

Использование вышеупомянутого формата представления данных было реализовано в отношении результатов ультразвукового исследования. В отношении характеристик локализации хориона в матке было установлено (табл. 19), что два показателя расположения хориона имели достоверный уровень отличия, а именно:

- более частая локализации хориона в области внутреннего зева (при $p \leq 0,001$);

- более частая локализации хориона по передней стенке матки (при $p \leq 0,05$).

Таблица 19

Качественная характеристика количественных значений локализации хориона в матке в группах сравнения

№ п/п	Локализация хориона	Качественная характеристика параметра в группе	
		группа А	группа В
1	по передней стенке	↑	N
2	по задней стенке	-	N
3	по боковой стенке	-	N
4	в дне	+	N
5	в области внутреннего зева	↑↑↑↑	N

5.1.2. Характеристика лабораторных данных.

Группировка показателей данной подгруппы приведена в (табл. 20) в соответствии с символьным представлением величин, описанном в предыдущем разделе.

Обобщенные данные свидетельствовали о том, исследованные параметры на фоне патологии имели различную направленность изменения, а именно к уменьшению или увеличению. Например, уровень гемоглобина в группе А имеет тенденцию к снижению (при $p > 0,1$) по сравнению с аналогичной величиной в группе В.

Таблица 20

Качественная характеристика количественных значений лабораторных параметров в характеристике клинического статуса групп сравнения

№ п/п	Лабораторный параметр 76	Качественная характеристика лабораторного параметра в группе	
		группа А	группа В
Развернутый анализ крови			
1	уровень гемоглобина	-	N
2	количество эритроцитов	-	N
3	количество лейкоцитов	-	N
4	количество тромбоцитов	-	N
5	СОЭ	+	N
6	токсическая зернистость нейтрофилов		N
показатели лейкоцитарной формулы:			
7	нейтрофилы	+	N
8	эозинофилы	-	N
9	лимфоциты	+	N
10	моноциты	+	N
Отдельные показатели гемостаза			
11	фибриноген	-	N
12	активированное частично тромбопластиновое время	-	N
13	протромбиновое время	-	N
14	протромбиновый индекс	-	N
Коагулологические показатели			
15	концентрация растворимого фибрин- мономерного комплекса	↓↓	N
16	XIIa-зависимый фибринолиз (мин)	-	N
17	агрегация тромбоцитов с АДФ (сек)	+	N
18	антитромбин III	↓↓	N
Показатели дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла			
19	тромбомодулин	↓↓↓	N
20	sPECAM-1	↓↓↓↓	N
21	фактор Виллебранда	↑↑↑↑	N
22	адгезия тромбоцитов к коллагену	↑↑	N

Условные обозначения: «N» - соответствие величины исследованного

Ряд параметров в своей изменчивости достигал критического уровня значимости, т.е $p \leq 0,05$. Обобщение этих показателей, выполненное в (табл. 21), позволяет считать их потенциально информативными в отражении сущности клинических нарушений, развивающихся при угрожающем самопроизвольном выкидыше.

Таблица 21

Характеристика лабораторных параметров, имеющих критический уровень достоверности различий и выше по сравнению с данными контрольной группы

№ п/п	Лабораторный параметр	Уровень достоверности различия (p)		
		$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
1	концентрация растворимого фибрин-мономерного комплекса	+	-	-
2	антитромбин III	+	-	-
3	тромбомодулин	-	+	-
4	sPECAM-1	-	-	+
5	фактор Виллебранда	-	-	+
6	адгезия тромбоцитов к коллагену	+	-	-

Для принятия решения о наличии потенциальной диагностической ценности в отражении причинно-следственных связей между такими событиями как изменение величины параметра и фактом невынашивания беременности необходима количественная математическая обработка первичных данных. Следует отметить, что характер наблюдающихся изменений синхронизирован в своем патогенезе применительно к системе гемостаза, характеризуя признаки активации системы свертывания и противосвертывания крови по внутреннему механизму, что исключает

случайность выявленных изменений и позволяет предполагать целесообразность математической обработки.

5.2. Количественная оценка клинической информативности исследованных клинических показателей.

Используя ранее отобранные клинико-анамнестические и лабораторные параметры, определенные как потенциально информативные в характеристике невынашивания беременности, был сформулирован определенный клинический «портрет» основной группы. Можно считать, что обследованные данной группы на основании отличительных признаков, отобранных по соответствию условию «наличие достоверного уровня различия по сравнению с контрольной группой», могли быть охарактеризованы следующим образом.

Женщины из группы с невынашиванием беременности (основная группа – группа В):

- по данным гинекологического анамнеза имели: более высокий уровень заболеваемости хроническим эндометритом (в 100 % случаев наблюдений против 0 % в контрольной группе, $p < 0,001$) и полипом цервикального канала (в 20 % случаев наблюдений против 0 % в контрольной группе, $p \leq 0,01$), другими патологиями явились бактериальный вагиноз (в 25% случаев наблюдений против 0 % в контрольной группе, $p \leq 0,01$) и аэробный вагинит, (в 38% против 0% в контрольной группе $p \leq 0,01$);

- по данным акушерского анамнеза: а) более часто имели место случаи самопроизвольного выкидыша до 12 недель гестации в анамнезе (66,7 % случаев наблюдений против 10,0 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,001$); при количественной оценке числа этих случаев установлено, что более часто - в 36,7% случаев – прослеживался 1 случай выкидыша (против 10,0 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,01$), а в 28,3 % случаев наблюдений – 2 случая выкидыша (против 0,0 % в контрольной группе, $p < 0,001$); б) более часто имели не менее 1

несостоявшегося выкидыша (55,0 % случаев наблюдений против 0,0 % в контрольной группе, $p < 0,001$); при количественной оценке числа этих случаев установлено, что более часто - в 38,3 % случаев – прослеживался 1 случай несостоявшегося выкидыша (против 0,0 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,001$), а в 15,0 % случаев наблюдений – 2 случая несостоявшегося выкидыша (против 0,0 % в контрольной группе, $p < 0,01$), а в 18% случаев наблюдений – поздний самопроизвольный выкидыш от 13 до 22 недель (против 0,0 % в контрольной группе, $p < 0,01$);

- по данным ультразвукового исследования матки на фоне патологии более редко наблюдался вариант локализации хориона по передней стенке – в 18,8 % случаев наблюдений (против 40,0 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,05$) и более часто вариант расположения хориона в области внутреннего зева – в 46,7 % случаев наблюдений (против 6,7 % случаев наблюдений в контрольной группе, $p < 0,001$);

- по данным лабораторных исследований венозной крови материнского организма имели следующие особенности состояния гемостаза: более высокий уровень концентрации растворимого фибрин-мономерного комплекса ($9,14 \pm 1,57$ мкг/мл против $4,52 \pm 1,17$ мкг/мл в контрольной группе, $p < 0,001$); более низкий уровень антитромбина III ($87,5 \pm 5,6$ % (против $105,4 \pm 6,4$ мкг/мл у лиц контрольной группы, $p < 0,05$);

- по данным лабораторных исследований венозной крови материнского организма имели место следующие особенности функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла: более низкий уровень концентрации тромбомодулина ($5,69 \pm 0,35$ нг/мл против $7,20 \pm 0,32$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$); более низкий уровень концентрации растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы - sPECAM-1 ($0,01 \pm 1,0$ нг/мл против $42,5 \pm 14,8$ нг/мл в контрольной группе); более высокий уровень концентрации фактора Виллебранда ($134,5 \pm 11,9$ % против $73,5 \pm 10,9$ % в контрольной группе, $p < 0,001$); более высокий уровень адгезия тромбоцитов к коллагену ($30,04 \pm 4,12$ % против $19,5 \pm 2,87$ % в контрольной группе, $p < 0,05$).

Перечисленные моменты полностью укладывались в существующие представления о клинических проявлениях невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза [Зайнулина М.С., 2006; Кузник Б.И., 2010; Newbi A.C. 2005], а сведения, отражающие состояние эндотелия микроциркуляторного русла, представляли собой определенную научную новизну. Таким образом, для последующего анализа были использованы 19 параметров, отражающих особенности протекания гестационного процесса. Из них к параметрическим величинам относились 6 характеристик, а к непараметрическим величинам 13 характеристик. Для оценки диагностических свойств этих потенциально ценных клинических и лабораторных параметров в реализации самопроизвольного прерывания беременности был использован метод множественного логистического регрессионного анализа. Логика данного математического приема заключалась в представлении факта вероятного исхода беременности в виде бинарной переменной, где 0 – отсутствие угрозы выкидыша, 1 – ее наличие. Параметры, ранее отобранные как потенциально информативные в характеристике исследуемой патологии, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию как соответствующие необходимым требованиям. По результатам обработки было установлено, что требуемому уровню информативности соответствуют 2 параметра, а именно величина тромбомодулина и величина sPECAM-1.

Реализован регрессионный анализ на оценку характера математической зависимости концентраций тромбомодулина и концентраций sPECAM-1, основанный на сопоставлении концентраций данных веществ, исследованных на момент поступления женщин группы А в стационар, и продолжительностью времени от момента поступления до развития выкидыша. Установлено, что данная зависимость точнее всего описывается уравнением линейной функции для обоих веществ против других возможных уравнений. Коэффициент детерминации (R^2 при $p \leq 0,05$) составил: для значений тромбомодулина – 0,93, для значений sPECAM-1 – 0,88.

На основании двух вышеописанных аргументов оба параметра были определены как характеристики гомеостаза, которые информативны для диагностики угрожающего самопроизвольного выкидыша на основе уравнения линейной функции, а потенциальной формой представления диагноза было определено понятие «риск».

Учитывая, что маркеры патогенетически разобщены было принято решение об использовании обоих параметров для расчета величины риска и реализации расчетной формулы на основе уравнения аддитивной функции при использовании в ней уравнений линейной функции для каждого из двух параметров. В качестве крайних точек математического решения поставленной задачи были определены следующие условия:

1) единицей измерения риска описываемого события являются баллы, как некая безразмерная величина;

2) расчетный диапазон значений риска невынашивания составляет 100 баллов - в границах от 0 до 100 баллов;

3) минимальные значения риска СПВ в своих расчетных значениях близки к нулевым значениям, максимальные значения риска СПВ - к 100 баллам;

4) расчетное уравнение не должно исключать возможности расчета отрицательных значений величины риска и значений риска более 100 баллов;

5) значения соответствующих параметров, для количественного отражения величины исследуемого явления, могут быть определены на основе уровня достоверности различия, что в последующем может быть «вписано» в расчетное уравнение формулы, реализованной на основе аддитивной функции, посредством согласующих коэффициентов и уравнивающих чисел;

6) построение уравнения аддитивной функции должно быть реализовано таким образом, чтобы оно на математической основе характеризовало наличие следующих ранее установленных взаимоотношений: «снижение концентрации тромбомодулина сочетается с

нарастанием риска угрожающего самопроизвольного выкидыша», «снижение концентрации sPECAM-1 сочетается с нарастанием риска угрожающего самопроизвольного выкидыша».

Использование вышеописанных условий соответствовало известным критериям математической обработки первичных и промежуточных данных, было логичным и последовательным в реализации принятых решений, позволяло избегать потенциально возможных ошибок методического плана по применению математического аппарата в характеристике описываемого события.

Результаты оценки «весовых» значений каждого из двух параметров на основе их уровня вероятности события в характеристике риска прогнозируемого события представлена в (табл. 22). Для представления расчетной формулы определения величины риска потери беременности в ранние сроки были использованы следующие обозначения и единицы измерения: $R_{СПВ}$ – риск репродуктивной потери (баллы); $C_{ТМ}$ – концентрация тромбомодулина (нг/мл); $C_{sPECAM-1}$ – концентрация sPECAM-1 (нг/мл).

Таблица 22

«Весовые» значения лабораторных показателей, потенциально информативных в количественной характеристике риска угрожающего самопроизвольного выкидыша

Параметры	Уровень вероятности, соответствующий показателю при характеристике вероятности угрожающего самопроизвольного выкидыша(%)	Значения параметров в характеристике патологических процессов (%)
Концентрация тромбомодулина	95	51
Концентрация sPECAM-1	99	49

Основываясь на серии вышеизложенных и последовательных в своей логичности решений было получено уравнение аддитивной функции, предназначенное для расчета величины риска возникновения угрожающего самопроизвольного выкидыша:

$$R_{\text{спв}} = 284,8 - 32,47 * C_{\text{ТМ}} - 1,2 * C_{\text{СПЕСАМ-1}}$$

Расчетные значения риска потери беременности ранних сроков в группах сравнения (рис. 2) свидетельствовали о том, что намеченная задача с математической точки зрения была реализована правильно.

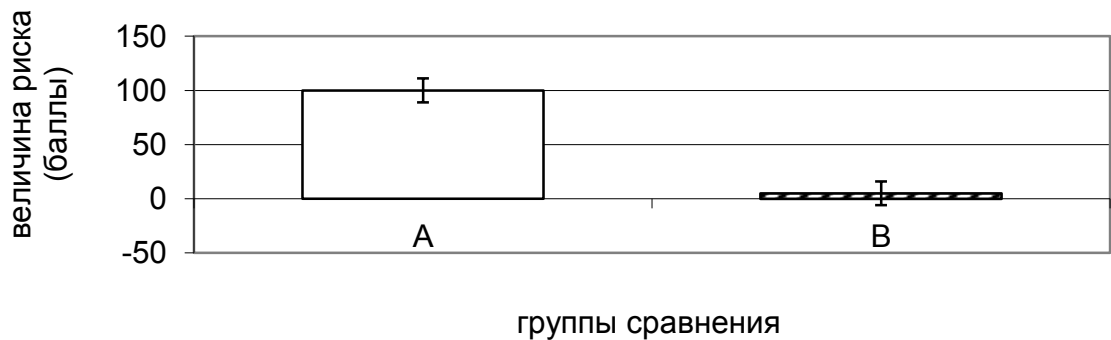


Рис. 2 - Расчетные значения риска самопроизвольного выкидыша ранних сроков в группах сравнения.

Этот факт следовал из того, что расчетные значения риска в контрольной группе – группе В – были близки к нулевым значениям, а в группе А имели значения в пределах 100 баллов. Оценка достоверности различий расчетных значений риска показала, что величина риска угрожающего самопроизвольного выкидыша в группе А была значимо выше контрольных значений, т.е. по сравнению с группой В при $p < 0,001$.

Качественная оценка количественных значений риска потери беременности ранних сроков. Выше реализованное обсуждение результатов исследования подтвердило ранее высказанное предположение о том, что отдельные лабораторные параметры гемостаза в своей количественной величине могут быть использованы для прогноза протекания беременности ранних сроков. Установлено, что исследованная субпопуляция женщин ($n = 90$) неоднородна по признаку «исход беременности ранних сроков» при

уровне достоверности различия $p < 0,001$. В связи с этим целесообразно подразделение совокупности обследованных на различные подгруппы по определенной схеме ранжирования, например, на основе величины риска угрожающего самопроизвольного выкидыша. Для реализации данной задачи была использована схема ранжирования, предполагающая подразделение обследованных по соответствующему признаку – величине риска угрожающего самопроизвольного выкидыша - на 5 классов, т.е. принцип классификации, наиболее часто используемой в медицинских и сопредельных медико-биологических науках.

При наличии исходного условия количественного описания риска в пределах от 0 до 100 баллов эти точки являлись реперными для качественной оценки количественных результатов. Использование этих граничных значений формировало 3 класса и отношение подавляющего числа обследованных (более 80 %) к одному диапазону – диапазону в пределах 0-100 баллов. Следовательно, этот диапазон и должен быть подразделен на 3 диапазона, что позволяло получить разделение всех обследованных по величине риска на 5 групп (или классов). С этой целью в качестве пограничных были использованы следующие балльные значения: 0, 33, 67, 99, которые отражены в (табл. 23).

Таблица 23

Характеристика беременных ранних сроков беременности по риску самопроизвольного выкидыша по абсолютным значениям риска и классу риска

Диапазон значений риска (R)	Характеристика группы по риску самопроизвольного выкидыша	Класс риска: его описание
$R \leq 0$	Лица с очень низким уровнем риска потери беременности	Класс 0: риск возникновения самопроизвольного выкидыша минимальный или очень низкий

$0 < R \leq 33$	Лица с низким уровнем риска потери беременности	Класс I: риск самопроизвольного выкидыша низкий
$33 < R \leq 67$	Лица со средним уровнем риска потери беременности	Класс II: средний уровень риска самопроизвольного выкидыша (может соответствовать латентному периоду или периоду субклинических проявлений)
$67 < R \leq 99$	Лица с уровнем риска потери беременности выше среднего	Класс III: высокий риск самопроизвольного выкидыша
$99 < R$	Лица с высоким уровнем риска потери беременности	Класс IV: очень высокий риск наличия самопроизвольного выкидыша

Предложенная шкала оценки результатов и соотношение расчетных значений риска самопроизвольного выкидыша в группах сравнения позволило установить следующий характер распределения: все обследованные контрольной группы – группы В ($n = 30$) - имели очень низкий и низкий риск самопроизвольного выкидыша, т.е. относились к лицам класса 0 и I класса риска самопроизвольного выкидыша. Обследованные из группы А ($n = 60$) в 100 % случаев наблюдений относились к лицам с риском самопроизвольного выкидыша выше среднего и лицам с высоким риском потери беременности, т.е. относились к лицам класса III и IV класса риска самопроизвольного выкидыша.

Учитывая, что высокий результат надежности группировки обследованных на группы лиц с различными уровнями риска потери беременности был получен на выборке, которая, по сути, являлась обучающей, была реализована экспертная оценка надежности разработанного способа.

Результаты оценки надежности способа количественной оценки риска самопроизвольного выкидыша в ранние сроки. Известно, что более высокая надежность для предложенного способа или метода диагностики является решающим для его внедрения и расширенной клинической апробации. Из объективных приемов диагностики потери беременности наиболее высокую точность имеет ультразвуковое исследование матки с характеристикой наличия отслойки хориона и состояния шейки матки. В рамках оценки надежности предложенного способа в скрининговом режиме обследовано 50 женщин в ранних сроках беременности, из них на базе женской консультации – 18 человек, на базе стационара – 32 человека.

Результаты обследования на базе женской консультации. Среди 20 обследованных по данным ультразвукового исследования было диагностировано состояние «Нормально протекающая беременность». По результатам оценки концентраций тромбомодулина и sPECAM-1 посредством использованного способа получено следующее распределение обследованных по классам риска репродуктивных потерь: класс 0 (лица с очень низким риском самопроизвольного выкидыша) – 10 человек; класс I (лица с низким риском самопроизвольного выкидыша) – 6 человек; класс II (лица со средним уровнем риска самопроизвольного выкидыша) – 2 человека. В последующем установлено, что беременность ранних сроков среди лиц, отнесенных к 0 и I классам риска самопроизвольного выкидыша, протекала без угрозы выкидыша. В состоянии беременных, отнесенных к классу III, в обоих случаях наблюдалась угроза прерывания беременности, по поводу которой проводилось медикаментозное лечение. Таким образом, в отношении предложенного способа лабораторной диагностики угрозы прерывания беременности ранних сроков при его апробации в условиях женской консультации установлено:

- наличие диагностических качеств угрозы самопроизвольного выкидыша, равное уровню диагностических возможностей ультразвукового метода обследования;

- наличие прогностических качеств угрозы самопроизвольного выкидыша, превосходящее уровень диагностических возможностей ультразвукового метода обследования.

Результаты обследования на базе стационара. Среди 32 обследованных по данным ультразвукового исследования в 10 случаях было диагностировано состояние «Угрожающий выкидыш». По результатам оценки концентраций тромбомодулина и sPECAM-1 посредством использованного способа получено следующее распределение обследованных по классам риска угрожающего самопроизвольного выкидыша: класс 0 (лица с очень низким риском самопроизвольного выкидыша) – 0 человек; класс I (лица с низким риском самопроизвольного выкидыша) – 0 человек; класс II (лица со средним уровнем риска самопроизвольного выкидыша) – 0 человек; класс III (лица с уровнем риска самопроизвольного выкидыша выше среднего) – 14 человек; класс IV (лица с высоким риском самопроизвольного выкидыша) – 18 человек.

По данным ультразвукового обследования на момент поступления в 10 случаях были диагностированы ретрохориальные гематомы. Все они вошли в группу лиц с высоким риском потери беременности (класс IV) по данным лабораторных исследований. Во всех 10 случаях угрозы невынашивания, диагностированной по данным ультразвукового обследования, комплексная терапия был неэффективной и все закончилось прерыванием беременности в I триместре.

Исходы беременности в случаях угрожающего самопроизвольного выкидыша, диагностированные на основе содержания тромбомодулина и sPECAM-1 в венозной крови, имели следующий вид:

1) У лиц, отнесенных к классу IV (лица с высоким риском потери беременности) в 100 % случаев наблюдений угроза потери реализовалась в I триместре.

2) У лиц, отнесенных к классу III (лица с уровнем риска потери беременности выше среднего) в 71,4% случаев наблюдений (в 10 из 14

случаев) угроза потери реализовалась в I триместре; в двух случаях наблюдения угроза реализовалась во II триместре беременности; в двух случаях наблюдения угроза сохранялась на протяжении всей беременности и закончилась преждевременными родами в сроках (34-36 недель).

Таким образом, в отношении предложенного способа лабораторной диагностики угрозы прерывания беременности ранних сроков при его апробации в условиях стационара установлено:

- наличие диагностических качеств угрозы потери беременности, превосходящее уровень диагностических возможностей ультразвукового метода обследования;

- наличие прогностических качеств угрозы потери беременности, превосходящее уровень прогностических возможностей ультразвукового метода обследования.

Представленные результаты исследования и экспертной оценки позволяют утверждать, что полученные данные укладываются в рамки современных клинических представлений о патогенезе репродуктивных потерь.

Использование общепринятого клинико-лабораторного подхода, регламентированного приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», расширенного в части лабораторной диагностики по таким двум маркерам как тромбомодулин и sPECAM-1, существенно расширяет диагностические и прогностические возможности при оценке угрозы потери беременности ранних сроков.

Предложенная разработка характеризуется рядом ценных качеств и преимуществ:

- предложенный способ диагностики основывается на использовании двух известных используемых лабораторных тестов, представляя с

методической точки зрения в обоих случаях использование известного решения по новому направлению;

- предложенный способ ориентирован на решение актуальной антенатальной проблемы и основан на расширении спектра лабораторных исследований в области гемостазиологии и тестов оценки свертывающей системы в частности;

- в отношении потенциально расширяемой сферы лабораторной оценки гомеостаза доказано, что среди широкого круга возможных исследований целесообразным является использование тестов для оценки двух маркеров функционального статуса эндотелии микроциркуляторного русла и противосвертывающей системы одновременно, а именно тромбомодулина и sPECAM-1;

- разработка реализована как прием количественной оценки риска потери беременности ранних сроков, а оценка величины риска производится по расчетному уравнению, предполагающему получение расчетной величины риска по общепринятой 100-балльной шкале;

- расчетная формулы количественной оценки риска потери беременности реализована на основе уравнения аддитивной функции, а элементы аддитивной функции в соответствии с результатами регрессионного анализа реализованы на основе уравнений линейной функции, т.е. расчеты предполагают использование простых математических функций, исключающих сложные расчеты, минимизирующие вероятные ошибки рассчитываемой величины и затраты времени;

- расчетное значение величины риска позволяет непосредственно оценить величину риска потери беременности в условных баллах применительно к общепринятому диапазону от 0 до 100, что позволяет легко воспринимать и осмысливать расчетные данные;

- количественные значения риска (R) в своей величине подразделены на 5 диапазонов (классов), а обследованные лица – на 5 подгрупп (классов); по мере нарастания риска обследованные и/или группы характеризуются как

лица: с очень низким риском ($R \leq 0$ баллов); с низким риском ($0 < R \leq 33$ баллов), со средним уровнем риска ($33 < R \leq 67$ баллов); с уровнем выше среднего ($67 < R \leq 99$ баллов), с высоким риском ($99 \text{ баллов} < R$) самопроизвольного выкидыша;

- наличие реализованного решения позволяет сопоставлять индивидуальные и групповые данные по риску гравидарных потерь, формировать валидные группы сравнения по величине риска утраты беременности, а также решать ряд других прямых и обратных научно-исследовательских задач, например, по оценке эффективности комплексных или медикаментозных схем, ориентированных на снижение риска угрожающего самопроизвольного выкидыша;

- наряду с диагностическими свойствами способ обладает и прогностическими свойствами.

Изложенная аргументация позволяет предположить, что разработана и предложена оригинальная методическая разработка, ориентированная на решение актуальной научной и практической задачи акушерства.

Оценивая подобным образом значимость результатов исследования, следует отметить, что, с научной точки зрения, возможность использования количественных значений отдельных маркеров состояния эндотелия сосудистого русла маточно-плацентарного кровотока для оценки риска потери беременности определяет собой направление и перспективность реализации нового методического подхода к лабораторной диагностике успешности процессов гестации, основанного на определении метаболитов, которые в своей количественной величине способны характеризовать ряд интимных процессов плацентарного барьера и кровотока одновременно.

ВЫВОДЫ

1. Клинический статус беременных с угрожающим самопроизвольным выкидышем на момент поступления в стационар характеризовался наличием ряда факторов, сопутствующих вероятности возникновения угрозы самопроизвольного выкидыша:

- Из гинекологического анамнеза выявлен более высокий уровень заболеваемости хроническим эндометритом (в 100 % наблюдений против 0 % в контрольной группе, $p < 0,001$) и полипом цервикального канала (в 20 % против 0 % в контрольной группе, $p \leq 0,01$).

- По данным ультразвукового исследования матки, более часто вариант расположения хориона в области внутреннего зева – в 46,7 % случаев (против 6,7 % наблюдений в контрольной группе, $p < 0,001$) объем отслойки хориона – 1,5 мл (2,5% наблюдений против 0 % в контрольной группе, $p < 0,01$). Срок гестации на момент проведения УЗИ составил 8 недель в основной группе (13,3% наблюдений), а в группе контроля 13 недель (против 43,3 % в контрольной группе, $p < 0,001$).

2. По данным лабораторных исследований венозной крови материнского организма были выявлены следующие особенности состояния гемостаза:

На основании комплексного исследования системы гемостаза у пациенток с угрозой самопроизвольного выкидыша во время беременности выявлялся преимущественно гиперкоагуляционный синдром, угнетение фибринолиза. Показатели активности адгезивного протеина (vWF) у беременных с УСВ были ($138,3 \pm 30,9\%$), что достоверно выше $p < 0,001$, чем в контрольной группе ($74,6 \pm 29,5\%$), это было подтверждено оценкой степени адгезии тромбоцитов к коллагену (как матриксу эндотелиальной интимы), последняя составила у женщин с УСВ (30 %) по отношению к контролю 19,5% (достоверность $p < 0,05$).

Более низкие значения тромбомодулина ($5,69 \pm 0,35$ нг/мл против $7,20 \pm 0,32$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,01$); более низкий уровень растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы - sPECAM-1 ($0,01 \pm 1,0$ нг/мл против $42,5 \pm 14,8$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,001$); более высокая концентрация фактора Виллебранда ($134,5 \pm 11,9$ % против $73,5 \pm 10,9$ % контрольной группы, $p < 0,001$); отмечается повышение адгезивной активности тромбоцитов к коллагену ($30,04 \pm 4,12$ % против $19,5 \pm 2,87$ % в контрольной группе, $p < 0,05$). Данные показатели при отсутствии альтернативных источников образования этих биологически активных веществ можно было рассматривать как маркеры функционального неблагополучия эндотелия микроциркуляторного русла матки.

3. Разработан способ количественной оценки риска потери беременности в ранние гравидарные сроки, обеспечивающий определение величины риска возникновения угрозы выкидыша на основании количественных значений концентраций тромбомодулина и растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы, который включает в себя расчетное уравнение, 100-балльную шкалу оценки результатов, а также критерии расчетной величины риска угрозы выкидыша.

Способ реализуют следующим образом:

а) определяют величину двух гематологических параметров венозной крови человеческого организма: тромбомодулина и растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы;

б) рассчитывают величину риска самопроизвольного выкидыша ранних сроков как сумму двух арифметических произведений, вычитаемую из числа 284,8, а сумму определяют как уровень тромбомодулина, умноженную на 32,47, и как уровень растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезивной молекулы, умноженную на 1,2;

в) оценивают риск развития потери беременности ранних сроков: 0 баллов включительно и менее как класс 0 - лица с очень низким уровнем риска самопроизвольного выкидыша; от 33 баллов включительно и до 0

баллов как класс I - лица с низким риском самопроизвольного выкидыша; от 67 баллов включительно и до 99 баллов как класс II - лица со средним риском самопроизвольного выкидыша; от 99 баллов включительно и до 127 баллов как класс III - лица с риском самопроизвольного выкидыша выше среднего; более 127 баллов как класс IV - лица с высоким риском самопроизвольного выкидыша.

5. Способ количественной оценки риска потери беременности ранних сроков обладает более высоким уровнем надежности и прогностическими свойствами, чем прочие известные – клинические, лабораторные, аппаратурные - приемы диагностики гравидарных потерь.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рамках повышения качества оказания медицинской помощи по профилю «акушерство» при выполнении диагностических мероприятий в связи с угрозой потери беременности ранних сроков в условиях женской консультации и стационара, рекомендуется исследовать дополнительные гематологические показатели, позволяющие выполнить количественное определение содержания в венозной крови двух веществ - тромбомодулина и sPECAM-1.

2. Количественные значения тромбомодулина и sPECAM-1 в венозной крови обследованных женщин могут быть использованы для: 1) расширенной оценки функционального статуса системы гемостаза и противосвертывающей системы, в частности; 2) реализации способа количественной оценки риска потери беременности по расчетной формуле, предполагающей количественные значения тромбомодулина и sPECAM-1 для оценки искомой величины.

3. Способ прогнозирования угрозы потери беременности включает в себя расчетное уравнение, которое предназначено для выполнения расчетов с количественными значениями тромбомодулина и sPECAM-1 в венозной крови в формате аддитивной функции, а расчетные значения «вписаны» в диапазон 0-100 баллов, где нулевые и близкие к ним значения характеризуют минимальные потери беременности, а 100 баллов и близкие к ним значения характеризуют высокие значения риска. Для расчета угрозы выкидыша предложены единые критерии оценки, предполагающие выделение 5 классов возникновения риска за счет применения пограничных значений в 0, 33, 67, 99 баллов. Данная балльная шкала позволяет определить:

а) принадлежность беременной к 0 классу (расчетная величина $>$ или $=$ 0 баллов) и I класс (от 33 баллов включительно и до 99 баллов), что следует рассматривать как принадлежность к группе с очень низким и низким риском угрозы самопроизвольного выкидыша;

б) принадлежность беременной к II классу (расчетная величина риска от 67 баллов включительно и до 33 баллов), что следует рассматривать как принадлежность к группе со средним уровнем риска самопроизвольного выкидыша;

в) принадлежность беременной к III классу (расчетная величина риска от 99 баллов включительно и до 67 баллов) и IV класса (расчетная величина риска более 99 баллов), что следует рассматривать как принадлежность к группе с уровнем угрозы потери беременности выше среднего и с высоким риском самопроизвольного выкидыша соответственно: принадлежность к лицам этих классов сопровождается развитием выкидыша в течение нескольких дней с момента госпитализации по поводу угрозы прерывания беременности.

3. Количественная оценка угрожающего самопроизвольного выкидыша может быть выполнена индивидуально и/или в субпопуляции, позволяя решать ряд задач акушерской и гигиенической направленности.

4. Расчетную величину риска при угрожающего самопроизвольного выкидыша следует рассматривать как характеристику, не уступающую по своим диагностическим и прогностическим свойствам ультразвукового исследования матки при угрозе выкидыша.

5. Результаты исследования могут использоваться: а) в учебном процессе (на кафедрах перинатологии, акушерства и гинекологии; лабораторной диагностики; терапии, физиологии); б) по смежным научно-исследовательским работам в области репродуктологии, гинекологии.

Результаты многочисленных работ, реализованных к настоящему времени и посвященных невынашиванию беременности, свидетельствуют о вероятности положительных результатов подобного клинического исследования, основанного на использовании гемостазиологического подхода.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского и соавт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1200 с.
2. Амельхина, И.В. Длительная угроза прерывания беременности. Ближайшие и отдаленные результаты развития детей: автореф. ... дис. канд. мед. наук / И.В. Амельхина. – М., 2007. – 25 с.
3. Анализ ведения беременности и родов у женщин с врожденными, приобретенными и сочетанными тромбофилиями / Н.М. Пасман, А.А. Степанова, Н.В. Кох и соавт. // Вестн. НГУ. – 2007. – Вып. 3. – С. 63–67.
4. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2004. – № 1. – С. 37–41.
5. Базина, М.И. Невынашивание беременности / М.И. Базина, А.Т. Егорова, А.И. Пашов. – Красноярск, 2004. – 43 с.
6. Баймурадова, С.М. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами / С.М. Баймурадова, В.О. Бицадзе, Т.Е. Матвеева и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 21–27.
7. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2009. – 178 с.
8. Беспалова, О.Н. Генетика невынашивания беременности / О.Н. Беспалова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1. – С. 81–95.
9. Бицадзе, В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: рук. для врачей / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, С.М. Баймурадова. – М.: Триада–Х, 2008. – 152 с.

10. Бокарев, И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, Т.В. Козлова. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 512 с.
11. Бороздина Е.С. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности / Е.С. Бороздина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2011. – Т., №1. – 13 с.
12. Бурячковская, Л.И. Гетерогенность тромбоцитов человека и животных. Связь морфологических особенностей с функциональным состоянием: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Л.И. Бурячковская. – М., 2007. – 46 с.
13. Васильев, С.А. Роль наследственности в развитии тромбозов / С.А. Васильев, В.Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 3–14.
14. Внутритропное развитие человека / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – 823 с.
15. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности / А.П. Момот, Г.В. Сердюк, Е.Е. Григорьева и соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 1. – С. 60.
16. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.
17. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М.-Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
18. Долгушина, В. Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 27–31.
19. Зайнулина, М.С. Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике ПОНРП / М.С. Зайнулина // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – Вып. 2. – С. 9–16.

20. Зайнулина, М.С. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе плацентарной недостаточности / М.С. Зайнулина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 2. – С. 9–16.
21. Злокачественные новообразования, тромбофилии и тромбозы / А.Д. Макацария, А.В. Воробьёв, В.О. Бицадзе и соавт. – М.: Триада-Х, 2008. – 783 с.
22. Значение патологии матки и особенности предгестационной подготовки женщин с синдромом привычной потери беременности ранних сроков / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов, В.Н. Верясов и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 15–19.
23. Кирющенко, П.А. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов, О.С. Александрина // Гинекология. – 2010. – № 1. – С. 36–39.
24. Кирющенко, П.А. Ультразвуковая оценка роли «маточного фактора» и особенности предгестационной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов // Проблемы беременности. – 2007. – № 5. – С. 19–25.
25. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах отслойки хориона в I триместре / О.С. Александрина, П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов и соавт. // Мать и дитя: Мат. X Рос. науч. форума. – М., 2009. – С. 9.
26. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
27. Корнюшина, Е.А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е.А. Корнюшина, М.С. Зайнулина // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – № 4. – С. 89–95.

28. Кошелева, Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова. – СПб.: Н-Л, 2002. – 57 с.
29. Кошелева, Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова // Consillium Medicum. Гинекология. – 2008. – № 7. – С. 1–8.
30. Кудряшева, О.В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.В. Кудряшева, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – №8. – С. 65–70.
31. Кузник, Б.И. Иммунный ответ и система гемостаза / Б.И. Кузник, Ю.А. Витковский // Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: сб. науч. тр. – Барнаул, 2000. – С. 119–127.
32. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита: Экспресс издательство, 2010. – 832 с.
33. Левкович, М.А. Иммунопатогенетические механизмы угрозы прерывания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Левкович. – Ростов н/Д, 2009. – 42 с.
34. Левченко, М.В. Роль субстанции Р в генезе угрозы прерывания беременности: дис.... канд. мед. наук / М.В. Левченко. – Ростов н/Д, 2008. – 157 с.
35. Lupinская, З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / З.А. Lupinская // Вестник КРСУ. – 2003. – №7. – С. 1–6.
36. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук-во для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 1064 с.

37. Маринкин, И. О. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода / И.О. Маринкин Т.В. Белоусова, В.А. Плюшкин // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 106-110.
38. Место ретрохориальной гематомы и влияние на исход беременности при привычном невынашивании / А. М. Торчинов [и др.] // Молодой ученый. — 2013. — №11. — С. 228-232.
39. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Доница Е.В., Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 35-43.
40. Милованов, А.П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: рук-во для врачей / А.П. Милованов, О.Ф. Серова. – М.: МДВ, 2011. – 216 с.
41. Модина, М.А. Особенности морфофункционального состояния клеточного звена гемостаза при неразвивающейся беременности: автореф. ... дис. канд. мед. наук / М.А. Модина. – М., 2008. – 25 с.
42. Мондоева, С.С. Тромбофилия и потеря беременности / С.С. Мондоева, Г.А. Суханова, Н.М. Подзолкова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 3. – С. 21–28.
43. Морфологическое и иммунологическое исследование маточно-плацентарной области при тромбофилии / В.А. Жукова, А.П. Надеев, А.Н. Дробинская и соавт. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 151-159.
44. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике: клинические аспекты,

- диагностика, тактика ведения, подходы к терапии: рук-во для врачей / В.Н. Серов, Н.М. Пасман, В.Г. Стуров и соавт. – Новосибирск: Сова, 2011. – 180 с.
45. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови / О.В. Малышева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко и соавт. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1. – С. 21–27.
 46. Неотложные состояния в акушерстве: рук-во для врачей / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов и соавт. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
 47. Несяева, Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е.В. Несяева // Акушерство и гинекология. – 2005. – №2. – С. 3–7.
 48. Никитина, Л.А. Молекулярно-генетические маркеры невынашивания беременности и плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Никитина. – М., 2007. – 24 с.
 49. Никогосян, Д.М. Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Д.М. Никогосян, Л.И. Мальцева, Е.Ю. Юпатов // Практ. медицина. – 2012. – № 9. – С. 24–27.
 50. Никулин, Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 376 с.
 51. Ница, Н.А. Нарушения в системе гемостаза у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Ница. – СПб., 2008. – 116 с.
 52. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры фетальной гемодинамики при физиологическом течении беременности / А.В. Орлов // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – №3. – С. 34–38.
 53. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Орлов. – Ростов н/Д, 2006. – 260 с.

54. Оценка функции адгезии к эндотелиальным клеткам различных субпопуляций мононуклеаров периферической крови беременных женщин в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, М.В. Лесничья, А.В. Селютина и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – № 4. – С. 34–41.
55. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М.: МИА, 2005. – 318 с.
56. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия (дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция) / Под ред. Н. Н. Петрищева, Т.Д. Власова. - СПб., 2003. – С. 4–38.
57. Петросян, Л.А. Оптимизация лимфоцитоиммунотерапии в лечении привычной потери беременности первого триместра: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Петросян. – М., 2009. – 24 с.
58. Подзолкова, Н.М. Невынашивание беременности / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.В. Шевелева. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 125 с.
59. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки / Л.И. Бурячковская, И.А. Учитель, А.Б. Сумароков и соавт. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно–сосудистые заболевания». – 2007. – №2. – С. 43–50.
60. Протокол ведения Всероссийского регистра. Генетические факторы риска тромбоза у жителей РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе / А.П. Момот, Е.В. Ройтман, В.А. Елыкомов и соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 3. – С. 30–52.
61. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: рук-во для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова и соавт. – М.: Триада–Х, 2008. – 152 с.
62. Радзинский, В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.: Эксмо, 2009. – 288 с.

63. Радзинский, В.Е. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестинами / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, А.В. Миронов // Гинекология. – 2006. – №4. – С. 456-458.
64. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: МИА, 2005. – 448 с.
65. Репина, М.А. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность / М.А. Репина, Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Н-Л, 2008. – 40 с.
66. Решетняк, Т.М. Антифосфолипидный синдром. Низкомолекулярные гепарины в терапии антифосфолипидного синдрома и новые перспективы / Т.М. Решетняк // Consilium-Medicum. – 2006. – № 2. – С. 15–23.
67. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 581 с.
68. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния: метод. рекомендации / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, С.И. Назарова и соавт. – СПб., 2007. – 35 с.
69. Роль мембранных высвобожденных микрочастиц в патогенезе системного воспалительного ответа / В.В. Мороз, А.Б. Салмина, А.А. Фурсов и соавт. // Вестн. Рос. академии мед. наук. – 2010. – № 4. – С. 3–7.
70. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности / А.В. Орлов, И.И. Крукиер, Н.А. Друккер и соавт. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 4–6.
71. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности / Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский, А.П. Мельников и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 11–13.
72. Савельева, Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные и нерешенные вопросы / Г. М. Савельева // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 4. – С. 7–11.

73. Сагамонова, К.Ю. Пути оптимизации программ ЭКО и ПЭ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.Ю. Сагамонова. - Ростов н/Д, 2001. – 38 с.
74. Сельков, С. А. Плацентарные макрофаги / С.А. Сельков, О.В. Павлов. – М.: КМК, 2007. – 185 с.
75. Сепиашвили-Якубова, Т.И. Роль эндотелиальных факторов фибринолиза в патогенезе сосудистых расстройств у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И. Сепиашвили-Якубова. – СПб., 2003. – 25 с.
76. Серов, В.Н. Руководство по практическому акушерству / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: МИА, 1997. – 440 с.
77. Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенко. – М.: Триада–Х, 2004. – 208 с.
78. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–64.
79. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: рук. для практикующих врачей / В.М. Сидельникова. – М.: МИА, 2010. – 986 с.
80. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 448 с.
81. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада–Х, 2005. – 303 с.
82. Сидельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М., МЕДпресс–информ, 2009. – 351 с.
83. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 304 с.
84. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии: пособие для врачей / Под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : ИнформМед, 2012. – 48 с.

85. Скворцова, М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М.Ю. Скворцова, Н.М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – № 1. – С. 40–42.
86. Смирнова, Т.Л. Идентификация CD31 – позитивных эндотелиальных клеток плаценты при плацентарной недостаточности [Электронный ресурс] / Т. Л. Смирнова, В. Е. Сергеева // Акушерство и гинекология. – Режим доступа: <http://mfvt.ru/identifikaciya-cd-31-pozitivnyx-endotelialnyx-kletok-placenty-pri-placentarnoj-nedostatochnosti/>.
87. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И. А. Тараненко и соавт. – Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. – 138 с.
88. Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности / Ф.К. Тетелютина, Н.Н. Бушмелева, Н.А. Уракова и соавт. // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 88–92.
89. Современные представления о влиянии регуляторных аутоантител на развитие гестационного процесса / Р.С. Замалеева, В.К. Лазарева, Черепанова И.А., и соавт. // Практическая медицина. – 2013. – № 7. – С. 63-66.
90. Соколов, Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – №3. – С. 129–133.
91. Старикова, Э.А. Особенности адгезии к эндотелиальным клеткам субпопуляций моноцитов CD14+CD16+ и CD16+CD16– человека / Э.А. Старикова, А.М. Лебедева, И.С. Фрейдлин // Цитология. – 2010. – № 5. – С. 380–383.
92. Стернин, Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии / Ю.И. Стернин, И.Б. Михайлов // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 1. – С. 15–19.
93. Стрижаков, А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: МИА, 2007. – 224 с.

94. Струкова, С.М. Роль тромбоцитов и сериновых протеиназ в сопряжении свёртывания крови и воспаления / С.М. Струкова // Биохимия. – 2004. – Вып. 10. – С. 1314–1331.
95. Студеникина Т.М., Слука Б.А. Молекулы клеточной адгезии и их роль в имплантации. Режим доступа: <http://bsmu.by/index.php> [2012]
96. Стуров, В.Г. Конечный этап свертывания крови в норме и при патологии / В.Г. Стуров, А.В. Чупрова, А.Р. Антонов // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 2. – С. 26–29.
97. Стуров, В.Г. Опыт клинического применения препарата Гемапаксан (эноксапарин натрия) в акушерско-гинекологической клинике / Стуров В.Г. // Трудный пациент. – 2011. - № 8-9. – С 45-49.
98. Суханова, Г. А. Роль тромбофилии в развитии синдрома потери плода / Г.А. Суханова, С.С. Мондоева, Н.М. Подзолкова // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы V Всерос. конф. М., 2011. – С. 510–511.
99. Сухих, Г.Т. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша / Г.Т. Сухих, Ю.Э. Доброхотова, Л.З. Файзуллин // Рус. мед. журн. – 2005. – № 17. – С. 1110–1113.
100. Сухих, Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г.Т. Сухих, В.М. Вихляева, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
101. Тетруашвили, Н.К. Клинико-патогенетическое обоснование использования различных методов иммунотерапии при привычном выкидыше / Н.К. Тетруашвили // Акуш. и гин. – 2008. – №5. – С. 7-12.
102. Тетруашвили, Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): дис. ... д-ра мед. наук / Н.К. Тетруашвили. – М., 2008. – 344 с.
103. Титченко, Л.И. Трехмерная ультразвуковая реконструкция в I триместре беременности [Электронный ресурс] / Л.И. Титченко, М.А.

- Чечнева, Н.В. Жукова // SonoAce-International. – 2006. – № 15. – Режим доступа: <http://medprom.ru/medprom/504581>.
104. Тихомиров, А.Л. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 28–39.
105. Традиции и новации в диагностике антифосфолипидного синдрома / Г.В. Сердюк, А.П. Момот, Л.П. Цывкина и соавт. – СПб., 2008. – 92 с.
106. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога (клиническое значение, диагностика, тактика методы терапии) / В.Н. Серов, Н.М. Пасман, В.Г. Стуров и соавт. Методические рекомендации. – Новосибирск: Сова, 2007. – 80 с.
107. Тромбофилические состояния в акушерской практике: пособие / Под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 128 с.
108. Тромбофилические состояния и привычное невынашивание беременности: подходы к профилактике и терапии / Метод. рек. для врачей / Под. ред. В.Г. Стурова, И.А. Невзоровой. – Новосибирск, 2013. – 82 с.
109. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева и соавт. //Практическая медицина. – 2012. –№5. – С. 22-29.
110. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и нормативы / Под ред. М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – 80 с.
111. Фаллер, Д.М. Молекулярная биология клетки / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс. – М.: Бином, 2003. – 268 с.
112. Хаитов, Р.М. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие клетки иммунной системы / Р.М. Хаитов, В.М. Минько, А.А. Ярилин // Успехи соврем. биологии. – 2005. – № 4. – С. 348–59.

113. Черний, В И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики [Электронный ресурс] / В.И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. – 2007. – № 4.
114. Шитикова, А.С. Тромбоцитопатии, врождённые и приобретённые / А.С. Шитикова. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 320 с.
115. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. – СПб.: СПбГМУ, 2000. – 227 с.
116. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии / А.В. Шуршалина // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 36-38.
117. Этиологические аспекты репродуктивных потерь в ранние сроки гестации // Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина, Омский научный вестник. – 2010. –Т. 94, № 1. – С. 149-152.
118. A prospective study of early pregnancy loss in humans / V.J. Vitzthum, H. Spielvogel, J. Thornburg et al. // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 373–379.
119. Alijotas-Reig, J. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage / J. Alijotas-Reig, C. Garrido-Gimenez // Obstet. Gynecol. Surv. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P. 445–466.
120. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants / E. Grandone, V. De Stefano, E. Rossi et al. // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2008. – Vol. 19. – P. 226–230.
121. Bachli, E. History of tissue factor / E. Bachli // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 110, №2. – P. 248–255.
122. Beyan, C. Platelet aggregation abnormalities in patients with recurrent fetal losses / C. Beyan, K. Kaptan, A. Ifran // Thromb.Res. – 2007. – Vol. 121, № 3. P. 327-31.
123. Bloor, D.J. Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development / D.J. Bloor, A.D. Metcalfe, A. Rutherford // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 237–245.

124. Brenner, B. Thrombophilia in pregnancy and its role in abortion / B. Brenner // *Women's Health*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 35–38.
125. Brewer, C.J. The adverse effects of obesity on conception and implantation / C.J. Brewer, A.H. Balen // *Reproduction*. – 2010. – Vol. 140. – P. 347–364.
126. Chi, C. Inherited bleeding disorders in pregnancy / C. Chi, R.A. Kadir // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 26, №1. – P. 103–117.
127. Comparison of the efficacy of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support in blastocyst stage embryo transfers / L.J. Wang, F.J. Huang, F.T. Kung et al. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 375–379.
128. Correlation analysis of tissue factor promotor polymorphism–1208I/D and venous thromboembolism / X.W. Lai, L.H. Yang, X.E. Liu et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2009. – Vol. 17 №4. – P. 1036–1039.
129. Correlation between maternal plasma thrombomodulin and infant birth weight in hypertensive disorders of pregnancy / F.G. Varol, L. Ozgen, C. Sayin et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 15. – P. 166–170.
130. Correlation between serum zinc levels and successful immunotherapy in recurrent spontaneous abortion patients / A. Zare, A. Saremi, M. Hajhashemi et al. // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 6, №2. – P. 147–151.
131. Dadkhah F., A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion / F. Dadkhah, M. Kashanian, G. Eliasi // *Early Hum. Dev.* – 2010. – Vol. 86, №3. – P.193-196.
132. Davi, G. Platelet activation and atherotrombosis / G. Davi, C. Patrono // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 24. – P. 2482–2494.
133. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions / D. R. Janosevi, V. Lili, H. Basi et al. // *Vojnosanit Pregl.* – 2011. – Vol. 68, №1. – P. 41–45.

134. Deruelle, P. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy – how safe are they? / P. Deruelle, C. Coulon // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 573–577.
135. Di Renzo, G.C. Guide lines for the management of spontaneous preterm labor / G.C. Di Renzo, L.C. Roura // *The IX World Congress on Contraversions in Obst-Gyn and Infertility.* – Barcelona, 2007. – 27 p.
136. Different changes in resistance index between uterine artery and uterine radial artery during early pregnancy / H. Tamura, I. Miwa, K. Taniguchi et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, №2. – P. 285–289.
137. DNA damage and apoptosis of endometrial cells cause loss of the early embryo in mice exposed to carbon disulfide / B. Zhang, C. Shen, L. Yang et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2013.
138. Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcomes in the next continuing pregnancy? / S. Bhattacharya, J. Townend, A. Shetty et al. // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115, №13. – P. 1623–1629.
139. Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: can it predict adverse outcome / U. Ozkaya, S. Ozkan, S. Ozeren et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 2007. – Vol. 35, №7. – P. 382–386.
140. Dosing and monitoring of lowmolecular-weight heparin in high-risk pregnancy: single-center experience / N.L. Shapiro, M.A. Kominiarek, E.A. Nutescu et al. // *Pharmacotherapy.* – 2011. – Vol. 7. – P. 678–685.
141. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss / Z. Habibovic, B. Zeybek, C. Sanhal et al. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, №4. – P. 347–350.
142. Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome / K. Thomas, A. Thomson, S. Wood et al. // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 80, № 3. – P. 502–507.

143. Endothelial cell PECAM-1 promotes atherosclerotic lesions in areas of disturbed flow in ApoE-deficient mice / B.L. Harri, J.M. Sanders, R.E. Fever et al. // *Arterioscler. Thrombosis and Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 2003-2008.
144. Esmon, C.T. The discovery of thrombomodulin / C.T. Esmon, W.G. Owen // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, № 2. – P. 209–213.
145. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis / G. Yurdakan, T. E. Ekem, B. Bahadir [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2008. – Vol. 87, № 7. – P. 775–782.
146. Factor seven activating protease activity levels in women with recurrent pregnancy loss / S. Riondino, P. Ferroni, F. La Farina, F. Martini et al. // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 19, №3. – P. 317–321.
147. First trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy / G. Maso, D'Ottavio, F. De Seta et al. // *Obst. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 339–344.
148. First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction / P. De Sutter, J. Bontinck, V. Schutysers et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1907–1911.
149. Ford, H.B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy / H.B. Ford, D.J. Schust // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol.2, №2. – P. 76-83.
150. Genazzani, A.R. Факторы риска для успешной беременности / A.R. Genazzani // *Международ. бюл. акушерства и гинекологии.* – 2003. – № 1. – С. 1–2.
151. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge / S. Daher, R. Mattar, B.Y. Gueuvoghlian-Silva et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 341–347.
152. Germain, A.M. Endothelial dysfunction. A link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? / A. M.

- Germain, M. C. Romanik, I. Guerra // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 90–95.
153. Giovanni D., Platelet Activation and Atherotrombosis / D. Giovanni, K. Pedrono // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2482-2494
154. Giovanni, L. Thrombophilias and pregnancy complications: a case– control study / L. Giovanni, A. Antonio, C. Danilo // *Int. J Biomed. Sci.* – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 168–175.
155. Haas, D.M. Progestagen for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 1023–1034.
156. Heit, J. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management / J. Heit, C. S. Kithens, B. M. Alving, C. M. Kessler. // *Consultative hemostasis and thrombosis* – Philadelphia: Elsevier Inc., 2007. – P. 213–244.
157. High factor XI, recurrent pregnancy loss, enoxaparin natrium / C.J. Glueck, J. Pranikoff, N. Khan et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 7. – P. 2828–2831.
158. Hill, P.D. The parental experience of pregnancy after perinatal loss / P.D. Hill, K. De Backere, K.L. Kavanaugh // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* – 2008. – Vol. 37, № 5. – P. 525–537.
159. Hoffmann F. The synthetic progestogen, Levonorgestrel, but not natural progesterone, affects male mate calling behavior of *Xenopus laevis* / F. Hoffmann, W. Kloas // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 26.
160. Jauniaux, E. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss / E. Jauniaux, G.J. Burton // *Placenta*. – 2005. – Vol. 26. – P. 114–123.
161. Jauniaux, E. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution / E. Jauniaux, L. Poston, G.J. Burton // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 12. – P. 747–755.

162. John, C.M. Thrombolytic agents for arterial and venous thrombosis in neonates / C.M. John, C. Harkensee // *The Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 25, № 1.
163. Kasparova, D. Is screening for hereditary thrombophilia indicated in first early pregnancy loss? / D. Kasparova, M. Vrablik, T. Fait // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2012. – Vol. n33, №n1. – P. 76–80.
164. Kujovich, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications / J.L. Kujovich // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 280–284.
165. Kuperman, A. Fertility, infertility and thrombophilia / A. Kuperman, P. Di Micco, B. Brenner // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 545–553.
166. Kutteh, W.H. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss / W.H. Kutteh, D.A. Triplett // *Semin Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 54–66.
167. Lejeune, V.J. Recurrent spontaneous miscarriage: etiology, and management of subsequent pregnancies / V.J. Lejeune // *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2010. – Vol. 39, Suppl. 3. – P. 11–16.
168. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology / A.M. Badawy, M. Khiary, L.S Sherif et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 280–284.
169. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors / N. Di Simone, F. Di Nicuolo, M. Sanguinetti et al. // *Placenta*. – 2007. – Vol. 28. – P. 298–304.
170. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome / J. Kwak-Kim, M.S. Agcaoili, L. Aleta et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69, № 6. – P. 596–607.
171. Massive subchorionic thrombohematoma: a series of 10 cases / T.Y. Fung, K.F. To, D.S. Sahota et al. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2010. – Vol. 89, № 10. – P. 1357–1361.

172. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari et al. // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 3. – P. 245–257.
173. Michels, T.C. Second trimester pregnancy loss / T.C. Michels, A.Y. Tiu // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 76, № 9. – P. 1341–1346.
174. Molecular diagnostic tests for thrombophilia in patients referred to genetic counseling clinic because due to recurrent pregnancy failure. One center's experience / M. Pasicska, K. Soszycska, A. Runge et al. // Ginekol. Pol. – 2012. - Vol. 83, № 3. – P. 178-182.
175. Morley, L.C. Human chorionic gonadotrophin hormone for preventing recurrent miscarriage [Electronic resource] / L.C. Morley, N. Simpson, T. Tang ; The Cochrane collaboration and published // The Cochrane Library. – 2013. – Iss. 1. – URL : <http://www.update-software.com/BCP/WileyPDF/EN/CD008611.pdf>.
176. Mosnier, L.O. The cytoprotective protein C pathway / L.O. Mosnier, B.V. Zlokovic, J.H. Griffin // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 3161–3172.
177. Nelson S., Greer I. Thromboembolic events in pregnancy: pharmacological prophylaxis and treatment // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 8. – №. 17. – P. 2917—2931.
178. Newbi, A.C. Dual role of matrix metalloproteinases in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture / A.C. Newbi // Physiol. Rev. – 2005. – Vol. 85, № 1. – P. 1–31.
179. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester / A. Wijesiriwardana, S. Bhattacharya, A. Shetty et al. // Obst. Gynecol. – 2006. – Vol. 107, № 3. – P. 557–562.
180. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies / S. G. Gabbe, J. L. Simpson, J. Niebyl et al. – : Churchill Livingstone, 2007. – 1416 p.
181. Patel, B.G. Clinical assessment and management of the endometrium in recurrent early pregnancyloss / B.G. Patel, B.A. Lessey // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 491–506.

182. PECAM-1 (CD31) expression modulates bleeding time in vivo / S. Mahooti, D. Graesser, S. Patil et al. // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157, № 1. – P. 75–81.
183. Peyvandi, F. Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders / F. Peyvandi, C. Bidlingmaier, I. Garagiola // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 311–317.
184. Placental histomorphology in unexplained foetal loss with thrombophilia / S. Vora, S. Shetty, M. Khare et al. // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 129, № 2. – P. 144–149.
185. Placental thrombomodulin expression in recurrent miscarriage / P. Stortoni¹, M. Cecati, S. R. Giannubilo et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 1-5.
186. Polymorphisms in antithrombin and in tissue factor pathway inhibitor genes are associated with recurrent pregnancy loss / E.M. Guerra–Shinohara, J.F. Bertinato, C. Tosin Bueno et al. // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 108, № 4. – P. 693–700.
187. Rac, M. W. Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelet syndrome / M.W. Rac, N. Minns Crawford, K. C. Worley // *Gyneacol. Obstet.* – 2011. – Vol. 117, №2. – P. 501-503.
188. Recurrent pregnancy loss and obstetric outcome / A.O. Hammoud, Z.O. Merhi, M. Diamond et al. // *Int. J. Gyneacol. Obstet.* – 2007. – Vol. 96. – P. 28–29.
189. Recurrent pregnancy loss-evaluation and treatment / A. Bashiri, S. Gete, M. Mazor, M. Gete // *Harefuah.* – 2011. – Vol. 150, № 11. – P. 852–856.
190. Simioni, P. Thrombophilia and gestational VTE // *Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 41–44.
191. Soare, A.M. Deficiencies of proteins C, S and antithrombin and activated protein C resistance-their involvement in the occurrence of Arterial thrombosis / A.M. Soare, C.J. Popa // *Med. Life.* – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 412–415.

192. Stephenson, M.D. Recurrent early pregnancy loss / M.D. Stephenson / *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 461–462.
193. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors / M.N. Adams, R. Ramachandran, M.K. Yau et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 130, № 3. – P. 248–282.
194. Supplemental progesterone and timing of resynchronization on pregnancy outcomes in lactating dairy cows / T.R. Bilby, R.G. Bruno, K.J. Lager et al. // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, № 11. – P. 7032–7042.
195. The complex between activated protein C and protein C inhibitor: a clinically useful indicator of aortic aneurysms? / J. Stenflo, M. Kjellberg, K. Strandberg et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 118–121.
196. Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention / E.A. Figueiry-Filho, V.M. de Oliveira, I. Breda et al. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 34, № 10. – P. 459-465.
197. Variations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in couples with recurrent miscarriage / M. Kaare, V.M. Ulander, J.N. Painter et al. // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 864–868.
198. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy / G. Galazios, D. Papazoglou, P. Tsikouras, G. Kolios // *J. Maternal–Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 371–378.
199. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 th Edition) / S.M. Bates, I.A. Greer, I. Pabinger et al. // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, – P. 844–886.
200. Weiler, H. Multiple receptor-mediated functions of activated protein C. // *Hamostaseologie.* – 2011. – Vol. 31, № 3 – P. 185–195.

201. Woodfin A. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology / A. Woodfin, M. B. Voisin, S. Nourshargh // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2514–2523.
202. Yurdakok, M. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy / M. Yurdakok, J. Turk // *Turk. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 207–215.

Соискатель:

И.А. Невзорова