Gynekology5(2010)_Gynekology5(2010).qxd 25.11.10 13:24 Page 38



# Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза

*И.А.Агаркова*
*Кафедра акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет (зав. – проф. В.А.Мельников; ректор –акад. РАМН, проф. Г.П.Котельников)*

Невынашивание беременности – проблема, значение которой не только не уменьшается со временем, но, пожалуй, даже возрастает. Население Европы вообще и России в частности достаточно быстро стареет. К 2015 г. 46% женщин будут старше 45 лет [1–3]. При этом если в высокоразвитых странах возрастная разница между средней продолжительностью жизни мужчин и женщин составляет 4–5 лет, то в России в последние годы – 12–14 лет. Таким образом, Россия медленно превращается в страну пожилых одиноких женщин [4].

В настоящее время, по официальным данным, в России женщины составляют 53% населения [5]. Из них только 45,7% (36 млн) находятся в репродуктивном возрасте. Причем, поскольку под репродуктивным статистики понимают возрастной диапазон от 15 до 49 лет [5], реальное число женщин, находящихся в активном репродуктивном возрасте, значительно меньше. При этом, по данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ за 2004 г., нормальные роды составили лишь 31,2% [6]. И ситуация вряд ли будет улучшаться, поскольку в первые десятилетия нового века в активную фазу репродукции вступает популяция женщин, имеющая серьезные проблемы с репродуктивным здоровьем [7].

Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion), т.е. гибель эмбриона или плода в раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки – неразвивающаяся беременность (НБ) [1–6].

В МКБ-10 (1995 г.) введена специальная рубрика «Беременность с абортивным исходом», в которой выделены формулировка и код отдельных форм ранней патологии беременности. Согласно данной классификации, погибшее плодное яйцо – анэмбриония (син.: blighted ovum, anembryonic pregnancy, «empty sac») – представляет собой пустой зародышевый мешок вследствие аплазии или ранней резорбции эмбриобласта. Несостоявшийся выкидыш (missed abortion) – ранняя внутриутробная гибель и задержка плода в полости матки. В научной отечественной литературе в качестве синонимов данных терминов используются понятия «неразвивающаяся» или «замершая беременность».

Удельный вес данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высок: 10–20% [8]. H. Oldham и A.Mac-Clintok впервые для описания внутриутробной гибели плода без его элиминации из полости матки в сроке беременности более 6–7 мес применили термин «missed labour» в 1847 г., а в 1872 г. был предложен другой термин – «missed abortion», используемый акушерами-гинекологами до настоящего времени для обозначения аналогичной ситуации, при которой гестационный срок был менее 6–7 нед [1]. Внутриутробная задержка погибшего плода или эмбриона является основной причиной возникновения синдрома мертвого плода. Это патологическое состояние, характеризующееся угнетением сократительной деятельности матки и гемостазиологическими нарушениями в организме матери [9–11]. Как правило, в I триместре в 75% случаев сначала происходит гибель эмбриона, а только потом могут наблюдаться явления угрозы прерывания беременности или выкидыш. Для НБ характерно отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов с участием клеточно-тканевых элементов плодного пузыря в связи с их далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими изменениями. Данная ситуация усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает погибший плод. Характерным клиническим признаком «замершей беременности» является стертая картина субъективных проявлений нарушения беременности на фоне стабилизации размеров матки и их несоответствия сроку беременности.

## Причины

Причины замершей беременности многочисленны и нередко комплексны. В повседневной практике часто бывает трудно установить конкретный фактор, приведший к данной патологии, так как этому мешает мацерация тканей после смерти плода, что затрудняет их генетическое и морфологическое исследование.

Хромосомные аномалии у партнеров, пожалуй, единственная не вызывающая сомнений причина НБ. Гибель эмбриона может быть обусловлена патологическим развитием зиготы, эмбриона, плода или структурными нарушениями в генетической программе развития плаценты [1, 2, 12].

### *Хромосомные аберрации*

Особая роль в этиологии НБ принадлежит хромосомным аберрациям [3–5]. Основное число эмбрионов с аберрантным кариотипом гибнет в первые недели беременности. Так, в первые 6–7 нед беременности аномальный кариотип имеют 60–75% абортусов, в 12–17 нед – 20–25%, в 17–28 нед – только 2–7%. Среди хромосомных аберраций у абортусов 45–55% составляют аутосомные трисомии, 20–30% – моносомия 45ХО, 15–20% – триплоидия и 5% – тетраплоидия. Аутосомная трисомия ответственна более чем за половину патологических кариотипов. При этом, как правило, эмбрион отсутствует или имеет множественные пороки развития; хорионическая полость пустая и маленькая [13]. Большинство аутосомных трисомий является результатом отсутствия расхождения хромосом во время первого митотического деления овоцита, причем частота этого явления возрастает с возрастом матери. Следует отметить, что возраст матери не имеет решающего значения для других хромосомных аномалий, являющихся причиной остановки развития беременности [14]. В 20–25% наблюдений с патологией кариотипа имеет место моносомия. Моносомия Х вызывает аплазию эмбриона, от которого нередко сохраняется лишь остаток пуповинного тяжа или же сохранившийся эмбрион находится в состоянии выраженной водянки [13, 14]. При моносомии 98% беременностей заканчивается выкидышем и только 2% – родами ребенка с синдромом Тернера [14].

Триплоидия и тетраплоидия встречаются с умеренной частотой, но те случаи триплоидии, при которых имеет место двойной родительский компонент, обычно приводят к частичному пузырному заносу, клинически проявляющемуся в более поздние сроки беременности. Важной структурной патологией хромосом является транслокация (2–10%), которая может передаваться одним из родителей – сбалансированным носителем. Сбалансированную (компенсированную) транслокацию следует подозревать в тех случаях, когда в анамнезе у супругов есть указания на повторные неразвивающиеся беременности или самопроизвольные выкидыши. Среди прочих видов нарушений кариотипа – различные формы мозаицизма, двойные трисомии и другая редкая патология.

Gynekology5(2010)_Gynekology5(2010).qxd 25.11.10 13:24 Page 39



Хромосомная патология человека зависит не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора. С возрастом отбор ослабевает, поэтому чаще встречаются аномалии развития [13, 14].

В эндометрии увеличивается процент классических ЕК (CD16+) [15]. В децидуальной ткани также увеличивается содержание активированных цитотоксических ЕК (CD57+), продуцирующих эмбриотоксические цитокины, и уменьшается число клеток, продуцирующих трансформирующий фактор роста $\beta_2$ (ТФР$\beta_2$), оказывающий иммуносупрессивное действие [16]. Предполагается, что изменения в субпопуляции клеток CD56+ являются одним из основных механизмов выкидыша с нормальным генотипом [17]. Эндометрий женщин, которые не имели повторных выкидышей, продуцирует Th2 (цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6), тогда как цитокины, продуцируемые Th1 (типа ИЛ-2, ИЛ-12 и ИФН-γ), преобладают в эндометрии женщин, страдающих привычным невынашиванием неясной этиологии [18]. Приблизительно у 25% женщин с необъяснимым привычным выкидышем обнаружено усиление иммунного и воспалительного ответов на трофобластические антигены [19] и преимущественная секреция эмбриотоксических цитокинов Th1 [20]. S.Ho и соавт. [21] показали, что провоспалительные цитокины (ИФН-γ и ФНО-α) стимулируют апоптоз ворсинчатого цитотрофобласта. ИЛ-2 может повреждать трофобласт, способствуя превращению ЕК в лимфокинактивированные киллеры (ЛАК). ИФН-γ активирует макрофаги к продукции ФНО-α и ИЛ-12, которые в свою очередь стимулируют ЕК. Синтезированный макрофагами ИЛ-1 активирует Т-клетки и способствует дальнейшей продукции цитокинов (цитокиновый каскад) моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками. Активированные макрофаги могут продуцировать NO, токсичный для трофобласта. Однако остается неясным, действительно ли ЕК или макрофаги оказывают цитотоксическое действие на клетки трофобласта [22]. Мишенями для макрофагов и ЕК являются скорее клетки эндотелия, чем трофобласт. Высокие уровни ИЛ-1, ИФН-γ и ФНО-α активируют свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион [23].

Цитокиновый каскад может быть запущен не только инфекционным агентом, но и эндогенными причинами (гипоксия, гормоны и др.). В числе причин замершей беременности следует выделить эндокринные факторы – нарушение образования и гипофункцию желтого тела, связанную с дефицитом прогестерона и слабой децидуализации стромы эндометрия. Недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта нередко сочетается с хромосомными аномалиями, что является следствием дефекта ответственного за этот процесс гена либо нарушения общей генетической программы развития эмбриона и плаценты [1].

Не при всех эндокринных заболеваниях наблюдается внутриутробная гибель эмбриона (плода). Гиперандрогения (синдром Штейна–Левенталя, адреногенитальный синдром), гипо- и гиперфункция щитовидной железы способствуют недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, что требует проведения специфической гормональной коррекции. Нередко гибель эмбриона (плода) возникает при наличии сахарного диабета у матери, что диктует необходимость подготовки к планируемой беременности [24].

### *Антифосфолипидный синдром*

Одним из вариантов аутоиммунных нарушений является антифосфолипидный синдром (АФС). В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия антифосфолипидных антител на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. Антифосфолипидные антитела изменяют адгезивные характеристики предимплантационной морулы (заряд), усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Антифосфолипидные антитела напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, антифосфолипидные антитела подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Для АФС характерна гибель плода после 10 нед беременности. Наличие высокого уровня антител нарушает нормальное формирование синцитиотрофобласта и приводит к прерыванию беременности [12, 25]. При НБ в 13% случаев в соскобе со стенок полости матки преобладали морфологические изменения: тяжелые реологические нарушения по типу ретроплацентарной гематомы, расслаивающие кровоизлияния с различной давностью их образования [26]. У пациенток с АФС и неблагоприятным исходом беременности отмечено более высокое содержание Т-лимфоцитов, активированных клеток CD8+, В-лимфоцитов и цитотоксических клеток CD57+ и CD16+ [27]. Установлено, что факторами риска развития НБ являются: ранний возраст начала половой жизни, воспалительные заболевания гениталий, высокая частота абортов, внутриматочная контрацепция [1, 2].

### *Другие факторы, приводящие к внутриутробной гибели эмбриона (плода).*

Лишь 10% случаев раннего прерывания беременности связано с заболеваниями матери, например с острой инфекцией. Чаще хронические инфекционные заболевания матери не ведут к внутриутробной гибели плода, но вызывают фетопатии, способствующие внутриутробной смерти под влиянием других факторов. Весьма наглядным в этом плане примером являются пороки сердца.

По данным Н.М.Подзолковой и соавт. [27], у 52,5% пациенток с НБ, согласно результатам полимеразной цепной реакции, выявлена смешанная вирусно-бактериальная флора, в 20% случаев – моноинфекция, а в остальных случаях – микстинфекции. При анэмбрионии обнаружено сочетание вируса с мико- и уреаплазмами (42,8%), гонококками (33,3%), хламидиями (23,8%). Отмечается преобладание герпес-вирусной инфекции (28%) над цитомегаловирусной – ЦМВ (10,5%). Обнаружены мико- и уреаплазмы – 36,6%, хламидии – 33,3%, гонококки – 17,5%, трихомонады – 7%. Хламидийная инфекция определялась у 51,6–57,1% пациенток с невынашиванием беременности [28].

В исследованиях Е.Н.Зарубиной и Е.Н.Фомичевой [29] частота хламидиоза у женщин с привычным невынашиванием была в 2–3 раза выше, чем в общей популяции.

В работах K.Ault и соавт. [30] сообщается о действии хламидий через воспалительные цитокины. У 62,5% беременных с привычным невынашиванием и НБ в анамнезе обнаружены специфические анти-ЦМВ – иммуноглобулины класса IgM [26, 31]. Особенностью этой инфекции является то, что антитела не предотвращают реактивацию, так же как и при ЦМВ-инфекции. У пациенток с прерыванием по типу НБ хронический эндометрит обусловлен персистенцией вирусов (вирус простого герпеса, ЦМВ и др.). Не менее интересна этиологическая связь невынашивания беременности с хронической формой коксаки-вирусной инфекции. Основным звеном патогенеза этой инфекции считают тканевую гипоксию, показана связь энтеровирусов с развитием аутоиммунных заболеваний с гемостазиологическими изменениями: циркулирующие иммунные комплексы, присутствующие в кровотоке длительное время, вызывают изменения в сосудах, в том числе в плаценте [14].

### *Гиперандрогенемия*

Среди факторов, приводящих к перинатальной патологии и антенатальной гибели плода, возросла роль эндокринной патологии, в том числе гиперандрогении различного генеза [32–36]. Этиологическим фактором развития заболевания является генетически обусловленная, связанная с системой HLA, неполноценность фер-

Gynekology5(2010)_Gynekology5(2010).qxd 25.11.10 13:24 Page 40



ментных систем в коре надпочечников и/или яичников либо их одновременное нарушение, обусловленное единством эмбрионального происхождения (из единого зачатка целомического мезотелия). В результате наблюдается снижение уровня нормальных продуктов стероидогенеза и увеличение продукции андрогенов.

Формы гиперандрогении с преимущественным поражением надпочечников, яичников или обоих органов по существу представляют собой проявление клинического полиморфизма единой патологии, зависящей от длительности и глубины патологического процесса и имеющей одну первопричину – нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечнико-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма [36].

Одной из особенностей клинического проявления гиперандрогении является наличие так называемых стертых форм [37, 38]. Такая неклассическая ее форма присутствует почти у 1% общей популяции [35]. Клинические проявления в этом случае отсутствуют или крайне незначительны. Частота патологии беременности при гиперандрогении составляет от 21 до 48%, по данным различных авторов [33, 35, 39]. По данным ряда авторов, среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников [40, 41], 21–32% невынашивания беременности обусловлено гиперандрогенией. Из них гиперандрогения надпочечникового происхождения имеется у 30%, яичникового генеза – у 12,1% и смешанного генеза – у 57,9% женщин с НБ. По данным А.Т.Раисовой, В.Г.Орловой [42], среди женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдали ранние самопроизвольные выкидыши, в 10 раз – НБ. Повышение уровня андрогенов приводит, с одной стороны, к гибели зародыша непосредственно, а с другой – к плацентарной недостаточности [40, 42].

## Чувствительность плода

Если оценивать чувствительность эмбриона и плода к повреждающим факторам, то можно сказать, что чем меньше срок беременности, тем эта чувствительность выше. Однако она уменьшается неравномерно на протяжении внутриутробного развития. Выделяют так называемые критические периоды в течении беременности, когда плодное яйцо, эмбрион, плод особенно уязвимы для неблагоприятных условий, в том числе лекарственных: период имплантации (7–12-й день), период эмбриогенеза (3–8 нед), период формирования плаценты (до 12 нед), период формирования важнейших функциональных систем плода (20–24 нед) [43].

При НБ определяется стертая картина проявлений нарушения беременности на фоне стабилизации размеров матки и их несоответствия сроку гравидарной аменореи. Матка может иметь нормальные размеры, может быть уменьшена, может быть даже увеличена в случае наличия в полости гематомы.

Хорионический гонадотропин находится на предельно низком уровне или даже полностью отсутствует. Постепенно исчезают субъективные признаки беременности (хотя какое-то время после гибели эмбриона или плода пациентка может ощущать себя беременной), периодически отмечаются мажущие кровянистые выделения из половых путей, боли в животе спастического характера.

## Клинико-диагностические особенности

Диагноз НБ ставится на основании данных ультразвукового сканирования при отсутствии сердцебиения плода. При ультразвуковом исследовании устанавливается несколько вариантов НБ [1, 2, 14].

Наиболее часто встречается анэмбриония, т.е. отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 7 нед беременности. Плодное яйцо имеет меньшие размеры, чем положено по предполагаемому гестационному возрасту, децидуальная оболочка имеет прерывистый контур, эмбрион не визуализируется или же плодное яйцо по размерам соответствует сроку гестации, эмбрион может визуализироваться, но очень маленьких размеров и без сердцебиения. Нередко имеет место ретрохориальная гематома. Если исследование проводится в сроки до 8 нед беременности, то необходимо провести повторное исследование через 7 дней.

Другая эхографическая картина НБ – «замерший плод», при котором визуализируется плодное яйцо и эмбрион обычной формы и размеров без признаков жизнедеятельности плода. При более длительном пребывании погибшего эмбриона в матке визуализация эмбриона невозможна, признаки его жизнедеятельности отсутствуют. Размеры матки отстают от срока беременности, структура плодного яйца резко изменена – отмечается деформация, нечеткие контуры и форма плодного яйца, наличие множественных перетяжек и отдельных разрозненных эхоструктур.

При ультразвуковом исследовании можно выявить особую форму неразвивающейся беременности – многоплодие в ранние сроки. Нередко у таких женщин отмечается резорбция одного из эмбрионов при нормальном развитии другого. Чаще регресс плодного яйца происходит по типу анэмбрионии, реже – по типу внутриутробной гибели одного из плодов (при дихориальной двойне).

Дифференциальный диагноз при НБ необходимо проводить с начавшимся самопроизвольным выкидышем и трофобластической болезнью.

Гибель эмбриона (плода) не всегда сопровождается быстрым самопроизвольным изгнанием из матки. Отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов со стороны клеточно-тканевых элементов плодного пузыря в связи с их далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими изменениями усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает погибший плод. Часто наблюдаются случаи, когда погибшее плодное яйцо задерживается в матке на неопределенно долгое время.

Чаще всего происходит постепенное отторжение погибшего плодного яйца с помощью фибринозно-лейкоцитарной экссудативной реакции в ответ на некротизированную ткань. В ходе этого процесса наряду с фибрином и лейкоцитами из сосудов эндометрия выделяются трофобластические, тромбопластические субстанции, эритроциты, что ведет к постоянным мажущим кровянистым выделениям из матки. Тело матки становится мягким, тонус миометрия исчезает, шейка приоткрывается. Все признаки беременности (цианоз влагалища, шейки матки) исчезают.

При длительном (2–4 нед и более) нахождении погибшего эмбриона в матке возникает аутолиз, поступление тромбопластических субстанций в кровоток пациенки и развивается ДВС-синдром. Все это является риском развития тяжелого коагулопатического кровотечения при попытке прерывания беременности.

Трудности, возникающие при удалении мертвого плода, могут быть обусловлены предлежанием хориона, плаценты, расположенных в области внутреннего зева матки. Перед выскабливанием матки необходимо исследовать состояние системы гемостаза (развернутая коагулограмма). При выявленных нарушениях (гиперагрегация, гиперкоагуляция, ДВС-синдром) необходима корригирующая терапия (свежезамороженная плазма и другие компоненты). Купированию гемостазиологических нарушений на уровне сосудисто-тромбоцитарного звена способствует применение дицинона и АТФ. В послеоперационном периоде показана антиагрегантная и антикоагулянтная терапия (трентал, курантил, фраксипарин). Энергетический потенциал матки восстанавливают назначением глюкозы, витаминов, хлорида кальция в сочетании со спазмолитическими препаратами.

## Врачебная тактика

Задержка погибшего эмбриона в полости матки представляет угрозу не только здоровью, но и жизни женщины, поэтому требует активной тактики. Как только поставлен диагноз НБ, длительное консервативное ведение пациентки рискованно.

После тщательного обследования и соответствующей подготовки женщи-

ны (проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития возможных осложнений) необходимо прерывание замершей беременности.

В I триместре беременности:

1. Расширение шейки матки и вакуумная аспирация.
2. Подготовка шейки матки с помощью простагландинов или гидрофильных расширителей и вакуумная аспирация.
3. Использование антипрогестагенов в сочетании с простагландинами.

Во II триместре беременности:

1. Расширение шейки матки и эвакуация продуктов зачатия с предшествующей подготовкой шейки матки.
2. Терапевтический аборт при помощи внутри- и экстраамниотического введения простагландинов или гипертонических агентов.
3. Применение антипрогестагена в сочетании с простагландином, изолированное применение простагландинов.

Непосредственно в ходе проведения аборта или сразу после его завершения необходимо проведение ультразвукового сканирования, чтобы убедиться в полном удалении частей плода и плаценты. После удаления плодного яйца при НБ независимо от выбранного метода прерывания целесообразно комплексное противовоспалительное лечение, включая специфическую антибактериальную, иммунокорригирующую и общеукрепляющую терапию.

Каждый случай замершей беременности требует углубленного обследования в отношении генетической, эндокринной, иммунной и инфекционной патологии [44–54].

Тактика ведения пациенток с НБ в анамнезе [52–59]:

1. Выявление наиболее вероятных факторов гибели эмбриона (плода).
2. Проведение предгравидарной подготовки, направленной на устранение или ослабление действия выявленных факторов вне и во время беременности:
   – обследование пациенток, планирующих беременность, а также женщин в ранние сроки гестации на урогенитальную инфекцию;
   – проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на ликвидацию инфекционного процесса, проведение специфической противовоспалительной терапиии в сочетании с иммунокорректорами;
   – анализ маркерных сывороточных белков α-фетопротеина, хорионического гонадотропина в крови в наиболее информативные сроки;
   – генетическое консультирование женщин, направленное на выявление групп высокого риска по врожденной и наследственной патологии;
   – гормональная терапия при эндокринном генезе замершей беременности;
   – определение аутоиммунных нарушений (определение волчаночного антикоагулянта, анти-ХГ, антикардиолипиновых антител и др.) и индивидуальный подбор антиагрегантов и/или антикоагулянтов и глюкокортикоидов под контролем гемостазиограмм.
3. Нормализация психического состояния женщины (седативные средства, пропаганда здорового образа жизни – отказ от курения, алкоголя, наркотиков, беспорядочных половых связей).

Повторная беременность рекомендуется при устранении известных причин гибели эмбриона (плода) и после проведения противовоспалительной, общеукрепляющей и, по показаниям, гормональной терапии. Необходимо помнить, что особенно опасны повторные неразвивающиеся беременности, приводящие к расстройствам менструальной функции, нарушениям гормональной регуляции, воспалительным заболеваниям половых органов, нарушениям структуры эндометрия, дисбалансу иммунной системы, прогрессирующему снижению репродуктивной функции, снижению демографических ресурсов. Несомненно, что даже после одной неразвившейся беременности наиважнейшими задачами акушеров-гинекологов являются: проведение тщательного клинико-лабораторного обследования пациенток с использовани-

Gynekology5(2010)_Gynekology5(2010).qxd 25.11.10 13:24 Page 42



ем современных методов диагностики, включая исследование иммунного статуса (общего и локального) для выяснения этиологии и патогенеза НБ, разработка и проведение эффективной комплексной терапии в прегравидарный период, наблюдение и профилактическое лечение в процессе наступившей беременности.

*Литература*


*1. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 1998.*

*2. Салов И.А., Маринушкин Д.И. Гемостазиологические нарушения при неразвивающейся беременности. Пробл. беременности. 2000; 1: 2126.*

*3. Баранов И.И., Серов В.Н. Климактоплан в терапии климактерического синдрома. Рус. мед. журн. 2005; 13 (1): 11–4.*

*4. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии. Рус. мед. журн. 2001; 9 (9): 358–61.*

*5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Шарапова О.В., Кира Е.Ф. Этические и правовые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России. Акуш. и гин. 2005; 5: 3–8.*

*6. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Акуш. и гин. 2005; 6: 24–9.*

*7. Ушакова Г.А., Елгина С.И., Назаренко М.Ю. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек. Акуш. и гин. 2006; 1: 34–9.*

*8. Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н. Неразвивающаяся беременность: Учебно-методическое пособие. Под ред. О.В.Макарова. М.: РГМУ, 2002.*

*9. Пестрикова Т.Ю. Невынашивание беременности: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, неразвивающаяся беременность. Ведение беременности и родов высокого риска. М.: Релакс, 1994.*

*10. Lawson HW, Frye A., Atrach HK et al. Am J Obstet Gyn 1994; 171 (6): 1365–72.*

*11. Marinov B, Tsachev R, Ruseva R et al. Akush Ginekol (Sofiia) 1992; 31 (2): 5–7. Bulgarian.*

*12. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. Акуш. и гин. 2001; 3: 19–23.*

*13. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. СПб., 1999.*

*14. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002.*

*15. Lachapelle MH, Miron P. J Immunol 1996; 156 (10): 4027–34.*

*16. Coulam CB, Clark DA. Am J Reprod Immunol 1997; 37 (4): 279–82.*

*17. Clark GF, Oehninger S et al. Hum Reprod 1996; 11 (3): 467–73.*

*18. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA et al. Mol Hum Reprod 1998; 4 (1): 77–81.*

*19. Yamada H, Polgar K, Hill J. Am J Obstet Gynec 1994; 170 (1): 13.*

*20. Hill JA, Polgar K, Anderson D. JAMA 1995; 273 (24): 1933–6.*

*21. Ho S, Winkler-Lowen B et al. Placenta 1999; 20 (5–6): 423–30.*

*22. Baines MG, Duclos AJ et al. Am J Reprod Immunol 1997; 37 (6): 471–7.*

*23. Clark DA, Daya S. Am J Reprod Immunol 1998; 39: 65–8.*

*24. Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Клиническая фармакология гипогликемизирующих препаратов. Самара, 2007.*

*25. Пономарева И.В., Городничева Ж.А., Сухих Г.Т. и др. Акуш. и гин. 2000; 2: 12–5.*

*26. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: РАМН, 2003.*

*27. Подзолкова Н.М., Бархина Т.Г., Казачков А.Р. и др. Комплексное морфологическое изучение роли инфекционных процессов в этиологии и патогенезе неразвивающейся беременности. Матер. 5-го Рос. форума «Мать и дитя». М., 2003.*

*28. Мещерякова А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.*

*29. Зарубина Е.Н., Фомичева Е.Н. Влияние урогенитального хламидиоза на течение и исход беременности и родов. Тез. докл. симпозиума «Новое в урологии, андрологии, дерматовенерологии: наука и практика». М.–Саратов: СГМУ, 1996.*

*30. Ault KA, Taulik OW et al. Am J Obstet Gynec 1996; 175: 1242–5.*

*31. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: МИА, 1997.*

*32. Комаров Е.К. Формы надпочечниковой гиперандрогении и значение корригирующей терапии в восстановлении нарушений репродуктивной функции у женщин. Вестн. акушер. гин. 1997; 3: 106–8.*

*33. Лебедев А.С., Якунина Л.В. Истмико-цервикальная недостаточность у женщин с гиперандрогенемией. Проблемы эндокринол. в акуш. и гин.: Материалы II съезда Росс. ассоц. врачей акуш. и гин. М.: Академия, 1997.*

*34. Мурашко Л.Е., Бадоева Ф.С. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности. Акуш. и гин. 1996; 4: 43–5.*

*39. Орлова О.О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин после медикаментозной коррекции гормональной недостаточности яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996; с. 15–6.*

*35. Раисова А.Т. Актуальные проблемы гиперандрогении. Клиницист. 1995; 3: 54–5.*

*36. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М.Вихляевой. М.: Мед. информ. агентство, 1997.*

*37. Agarval SK, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates witch clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin – induced versus spontaneous ovulation. Hum Reprod 1995; 10 (2): 328–30.*

*38. Barth JH. Investigations in the assessment and management of patiens witch hirsutism. Curr Opion Obstet Gynec 1997; 9 (3): 187–9.*

*40. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией. Акуш. и гин. 1991; 6: 28–31.*

*41. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты в клинике невынашивания. Рус. мед. журн. 2001; 9 (19): 817–9.*

*42. Раисова А.Т., Орлова В.Г. Гиперандрогения в клинике невынашивания беременности. Профилактика, диагностика и лечение женщин с невынашиванием беременности и оказание помощи их детям. Сб. научн. трудов. Под ред. В.М.Сидельниковой. М., 1990; с. 35–9.*

*43. Косарев В.В., Бабанов С.А. Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. Справочник. Под ред. чл.-кор. РАМН В.К.Лепахина. М.: Эксмо, 2009.*

*44. Вербовой А.Ф., Бабанов С.А., Косарева О.В., Агаркова И.А. Клиническая фармакология препаратов половых гормонов. Самара: Офорт, 2009.*

*45. Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005; с. 151.*

*46. Баркаган З.С., Сердюк Г.В. Невынашиваемость беременности и мертворождаемость при нарушениях в системе гемостаза. Гематол. и трансфузиол. 1991; 4: 36–41.*

*47. Винницкий О.И. Вопросы диагностики, клиники, патогенеза неразвивающейся беременности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1988.*

*48. Вихляева Е.М., Богданова Е.А., Кондриков Н.И. Возрастная патология репродуктивной системы женщины. Акуш. и гин. 1994; 4: 41–50.*

*49. Кирющенков П.А. Диагностика и дифференцированная коррекция синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у беременных с плацентарной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.*

*50. Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза. Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2004.*

*51. Коробкова Е.С. Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность. Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2002.*

*52. Мещерякова А.В. Демидова Е.М., Старостина Т.А. и др. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции. Акуш. и гин. 2001; 3: 22–4.*

*53. Мисник В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.*

*54. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.*

*55. Тетруашвили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.*

*56. Baszak E, Sikorski R, Milart P, Wojcik D. Clinical features of missed abortion. Ginekol Pol 200 ; 72 (12): 1069–72.*

*57. Beer AE, Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science. Chicago Medical School, 2000.*

*58. Raziel A, Kornberg Y, Friedler S et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomoceysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. Am J Reprodlmmunol 2001; 45 (2): 65–71.*

*59. Taylor RN, Vigne GL, Zhang P, Hoang P. Effects of progestins and relaxin on glycodelin gene expressions in human endometrial cells. Am J Obstet Gynecol 2000; 182 (4): 841–7.*


*