

Пансатова Д. У.,
Абдуллаев Д. Н.,
Насимова Г.,
Ибрагимова С.ИИ.

ПРОБЛЕМА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра акушерства и гинекологии (Зав. доц. Сафаров А.Т.) ФУВ СамМИ (ректор - проф. А.М. Шамсиев)

Проблема привычного невынашивания беременности (ПНБ) остается одной из наиболее актуальных проблем акушерства и гинекологии, т.к. влечет за собой не только снижение рождаемости, но и оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины [29, 18]. В последние годы получено много данных об этиологии и патогенезе ПНБ, но уровень его в структуре акушерской патологии не снижается. Факторы, которые самостоятельно или в сочетании с другими могут приводить к прерыванию беременности, многочисленны и разнообразны.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных с целью выявления роли различных факторов в развитии невынашивания беременности, единого мнения об этиологии и патогенезе этой патологии не существует. По всей вероятности, это связано с тем, что свести в единую систему все многообразие факторов достаточно трудно, т.к. самопроизвольный выкидыш является результатом действия не одной, а нескольких причин [31; 25].

В России привычным невынашиванием принято называть самопроизвольное прерывание беременности два и более раз. По данным Коллегии Минздрава РФ за 2002 год, 50% выкидышей происходит в первом триместре. 25% из них приходится на ПНБ. В США диагноз привычного невынашивания (habitual pregnancy loss, recurrent miscarriage) ставится при трех и более самопроизвольных абортах подряд и наблюдается у 1% всех супружеских пар [56: 23].

Неразвивающаяся беременность представляет собой особую форму невынашивания беременности и характеризуется довольно длительным скрытым течением, что в значительной степени затрудняет ее своевременную диагностику. Удельный вес несостоявшегося аборта среди самопроизвольных выкидышей составляет 3-15% [28].

В зарубежной литературе встречается мнение заменить существующий уже более 100 лет термин НБ следующим определением: внутри маточная гибель эмбриона в первом триместре, во втором триместре, гестация без эмбриона [66].

До сих пор не разработан алгоритм для обследования и лечения женщин с НБ, хотя первые такие попытки предпринимаются в отношении предгравидарной подготовки пациенток [32] и, конкретно, аутоиммунных причин невынашивания [29].

Ранние сроки беременности представляют наиболее важный этап для последующего развития плода и новорожденного, так как в этот период происходит закладка и формирование всех органов и систем организма. Периоды усиления дифференцировки органов являются «критическими» моментами в их развитии. На ранних этапах развития человеческого зародыша существует два таких критических периода (1-я и 3-6-я нед.), когда наблюдается повышенная частота гибели плодного яйца. Для эмбрионального развития человека характерно запаздывание видимых проявлений

нарушения развития, возникающих в первом и во втором критическом периодах. Первые клинические проявления нарушений эмбриогенеза характеризуются появлением симптомов угрожающего выкидыша [30].

НБ можно рассматривать как мультифакторальное заболевание - результат действия множественных локусов и большого количества внешних и внутренних факторов. При изучении причин неразвивающейся беременности в первом триместре выявлено, что в 70% она обусловлена хромосомными аномалиями, в т. ч. аутосомными трисомиями (55%), X-моносомиями (20%), полиплодиями (20%), структурными аномалиями (5%) вследствие оплодотворения дефектными половыми клетками. По данным Philipp и соавт.; 2004, при исследовании абортусов при НБ в 75% случаев выявлены нарушения кариотипа, в 18% случаев встречался морфологический дефект при нормальном кариотипе, в 7% случаев не было диагностировано каких-либо аномалий.

При трансцервикальной эмбриоскопии дефекты развития возможно диагностировать в 31%. [67].

Другие причины неразвивающейся беременности — физические и химические факторы. инфекции (общая, местная), эндокринная патология (в том числе плацентарная недостаточность), травмы (в г. ч. травмы матки при производстве искусственного аборта), аномалии развития матки, заболевания матери (болезни почек, сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.) [7].

Ведущее место в генезе развития замершей беременности занимает персистирующая вирусно-бактериальная инфекция, преимущественно передающаяся половым путем [14]. По данным О.Ф.Серовой, А.П.Милованова [32], лишь в 10% случаев выявляется один возбудитель, в остальных 90% случаев инфекция носит смешанный характер, представляя собой все возможные сочетания возбудителей. Наиболее распространенными вариантами были вирусно-бактериальные (вирус простого герпеса + уреаплазмы + хламидии; вирус простого герпеса + цитомегаловирус + хламидии) и бактериально-микотические (уреаплазмы + хламидии + Candida albicans) [36; 40]. В ходе

морфологического исследования подчеркивается факт антенатального инфицирования как основной причины НБ. В.Е.Радзинский, 2009, отмечает тератогенное действие цитомегаловируса.

По данным (2002) у женщин, страдающих ПНБ, вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 73,1% случаев и в 86,7% наблюдалась персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Смешанная персистирующая вирусная инфекция (ВПГ, Коксаки А. энтеровирусы 68-71 типов, ЦМВ) встречается у больных с ПНБ достоверно чаще, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом [24, 37].

Способность противостоять внутриклеточным микроорганизмам (к которым относятся вирусы, хламидии) определяется, прежде всего, конституциональными, генетически детерминированными факторами, благодаря которым организм в целом или некоторые его клеточные популяции становятся резистентными к захвату инфекционным агентом репликативной системы клетки. Однако у некоторых индивидуумов репликация микроорганизмов может происходить внутриклеточно, непосредственно в макрофагах, где инфекционный агент защищен от воздействия антител, что вызывает его персистенцию. Кроме того, вирусы способны модифицировать антигены клеточных мембран и распространяться на соседние клетки в виде инфекционных частиц, не подвергаясь уничтожению антителами [63].

Бактериально-вирусная колонизация является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент [38].

Роль анатомических и эндокринных факторов является бесспорной. В этиологии самопроизвольного выкидыша большое значение имеют гормональные нарушения в организме матери - чаще всего гипофункция яичников и гиперандрогения различного генеза [33; 48; 64]. Известно, что экспрессия генов, контролирующих процессы апоптоза, регулируется стероидными гормонами [21]. Также известно, что 12% беременностей при гипофункции щитовидной железы заканчиваются самопроизвольными выкидышами в первом триместре [3]. Вместе с этим изменение уровней хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена также является показателем нарушения функций трофобласта и взаимодействия в системе «мать-плацента-плод». [9; 10]. А этиологическая роль инфекции некоторыми авторами вообще считается ведущей как в возникновении спорадического, так и привычного аборта [11; 12; 13], а по мнению других, роль инфекционного процесса бесспорна лишь в случае спорадического прерывания беременности [54].

Новым направлением в поиске решения проблемы этиологии и патогенеза НБ является иммуногенетика, исследования в области которой, в последние годы дали новые результаты в понимании причин НБ. В настоящее время наибольший интерес вызывают генетические, тромбофилические и иммунные факторы, которые являются наименее изученными. Однако объединить эти данные не

удается, так как результаты одних исследований противоречат результатам других.

Под генетическими факторами чаще всего подразумевают хромосомные аномалии эмбриона или плода, которые являются результатом слияния двух родительских клеток, в хромосомном наборе которых возникли точечные мутации из-за нарушения процесса мейоза.

Тромбофилические факторы по сути своей тоже являются генетически детерминированными. Под термином «тромбофилия» понимаются наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, которые предрасполагают к образованию тромбозов. 30-50 % пациенток с ПНБ имеют те или иные нарушения системы гемостаза [14; 42]. Лейденская мутация гена V фактора свертывания крови, как вариант тромбофилии, также является примером полиморфизма. Исследования последних лет показали, что наличие тромбофилии сопряжено с повышенным риском осложнений беременности (НБ, преждевременные роды, отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, гестоз) [79].

Наиболее хорошо изученной приобретенной формой тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС), который впервые был описан в 1983 году. АФС является причиной повторных выкидышей в 10-40% случаев [14].

Все вышесказанное подтверждает, что риск тромбозов и потери беременности в несколько раз возрастает при сочетании наследственной и приобретенной тромбофилии, при наличии генетического дефекта, а также иммунных нарушений. Немаловажную роль играют дополнительные факторы риска, такие как экстрагенитальные заболевания, ожирение, хирургические вмешательства и др [70].

По данным разных авторов, причины 41- 60% всех выкидышей нераспознанны [57; 76].

Около 80% из них могут быть связаны с невыявленными иммунными нарушениями [80], 30-40% blastocист погибает до имплантации. А проведенные серийные ультразвуковые исследования показали, что потеря эмбриона происходит чаще, чем потеря плода [15: 44; 1]. За последние 15 лет проведено много исследований, подтверждающих, что ПНБ и бесплодие являются проявлениями имеющихся иммунологических расстройств, которые генетически детерминированы [2]. Тем не менее, процессы, которые лежат в основе их, недостаточно четко описаны, некоторые выводы умозрительны, а исследования требуют даль

нейшего продолжения, т.к. каждое из них дает предпосылки для проведения следующего.

В последние годы широко изучается роль главного комплекса гистосовместимости HLA (human leucocyte antigens). HLA представляет собой группу генов, которая кодирует белки, являющиеся маркерами идентичности клеток, с которыми реагируют Т-лимфоциты. Этот комплекс состоит из трех классов генов, расположенных в пределах одной хромосомы (№ 6) и являет собой пример полиморфизма. Разные аллели имеют разную частоту встречаемости и ответственны за возникновение разных заболеваний [29, 45].

Мнения о роли разных классов HLA неоднозначны. Одни авторы утверждают, что первый и даже второй классы HLA не являются диагностически значимыми для выявления иммунологических причин прерывания беременности, а также не могут определять, каким будет иммунный ответ, и каковыми будут исходы беременности [51; 65]. По данным других исследователей, антигены системы HLA, включая и первый, и второй классы, играют этиопатогенетическую роль в развитии ПНБ, а присутствие некоторых аллелей увеличивает вероятность развития различных нарушений при беременности, в том числе и ПБ [34; 71; 77].

Известно, что для нормального течения процесса имплантации и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии состояния локальной иммунносупрессии [62]. Это ведет к формированию защитного барьера (блокирующего фактора) и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода [13; 5].

Иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и фето-плацентарной системой обуславливают неосложненное течение беременности и физическое развитие плода [41]. Нарушения в иммунной системе нередко приводят к патологическому течению беременности, что, прежде всего, выражается в преждевременном ее прерывании [49]. Эндометрий здоровой женщины содержит значительное количество иммунокомпетентных клеток, регулирующих физиологическое состояние и пролиферативно-секреторные процессы в слизистой оболочке матки [52].

Описанное ранее состояние локальной иммунносупрессии в эндометрии, благоприятствующее имплантации и дальнейшему развитию эмбриона, может быть обеспечено только при сбалансированном воздействии гормонов, простагландинов, регуляторных протеинов, в том числе компонентов цитокиновой сети [21; 72].

В последнее время проблеме иммунологических взаимодействий "мать-плод" уделяется самое пристальное внимание. В литературе обсуждаются многочисленные теории иммунологической толерантности при беременности. Исследования в области иммуногенетики могут быть весьма разносторонними. Известно большое количество биологически активных веществ, иммунных факторов, антигенов и антител, и все они могут влиять на взаимоотношения «мать-плод» и приводить к потере беременности [15: 29; 35; 29].

Разработано даже деление иммунологических аспектов невынашивания на 5 категорий (Аутеншлюс О.В. и др., 2001), но выводы в этой области одни отвергают другие. Рандомизированных исследований

до сих пор практически не проводилось.

Видимо, радикальное снижение частоты неблагоприятных исходов будет связано с системными исследованиями их этиологии и патогенеза и проведением на этой основе патогенетически оправданных лечебно-профилактических мероприятий. Поэтому весьма перспективным является выявление эмбриотропных аутоантител (ЭААТ) и изучение их влияния на формирование полноценного хориона и в дальнейшем нормального эмбриогенеза [20]. Выработка этих аутоантител является результатом воздействия внешних и внутренних факторов в ранние сроки беременности или незадолго до её наступления [6; 73]. Эмбриотропные аутоантитела синтезируются иммунокомпетентными клетками наряду с другими антителами к чужеродным антигенам. Беременная женщина является связующим звеном между плодом и внешней средой, которая влияет на плод посредством организма матери. Этими экзо- и эндогенными факторами являются инфекционные и неинфекционные заболевания, перенесенные матерью, условия быта, воздействие факторов окружающей среды, особенности иммунной системы [19; 6. 73].

После процесса имплантации периферические клетки трофобласта проникают в эндометрий матери, провоцируя механизмы иммунного ответа на беременность [73].

Сам по себе процесс оплодотворения представляет собой не только слияние двух родительских половых клеток, а является комплексом сложных биологических процессов. Взаимодействие двух половых клеток происходит по принципу «антиген-антитело». На дальнейшее деление зиготы и развитие бластоцисты и её имплантацию оказывают влияние различные биологически активные вещества, вырабатываемые не только яйцеклеткой и сперматозоидом, но и образовавшимся плодным яйцом [39]. Для нормального развития беременности очень важен полноценный процесс имплантации. Имплантация представляет собой взаимодействие бластоцисты и эндометрия. Тем не менее, именно на этой стадии происходит прерывание еще не проявившейся клинически беременности. Причины этого еще окончательно не ясны. Для удачной имплантации необходимы две взаимодополняющие, протекающие параллельно стадии: образование бластоцисты, способной имплантироваться, и развитие эндометрия, чувствительного к имплантации. Главенствующая роль в координации этих двух процессов принадлежит эст

рогенам и прогестерону. Известно, что под их влиянием в эндометрии образуются различные растворимые факторы, которые воздействуют на эмбрион и способствуют его развитию [16; 60], а также сам эндометрий под их влиянием приобретает способность к взаимодействию с бластоцистой [55]. Вместе с тем, под действием стероидов происходят процессы неангиогенеза [79]. Таким образом, в эндометрии развиваются новые капилляры из уже существующих микрососудов, которые, прорастая, образуют новую сосудистую сеть каждый менструальный цикл. Недостаточная васкуляризация эндометрия может привести к имплантационным неудачам и бесплодию [78]. Роль эстрогенов и прогестерона является стержневой, но механизмы действия этих гормонов и клеточные механизмы еще недостаточно понятны [68].

Важная роль в этиологии НБ в настоящее время отводится системе цитокинов. Установлено их бесспорное влияние не только на возникновение воспалительного процесса, но и на межклеточное взаимодействие в эндометрии, процессы инвазии трофобласта [69, 74].

В настоящее время установлено бесспорное влияние цитокинов не только на возникновение воспалительного процесса, но и на межклеточное взаимодействие в эндометрии, а также процессы инвазии трофобласта [52].

Процесс имплантации возможен лишь при условии соответствия степени чувствительности эндометрия и способности бластоцисты к имплантации. Эмбрионы, которые начинают взаимодействие с нечувствительным (неготовым) эндометрием, не имплантируются, что дало толчок к развитию теории о существовании "окна имплантации". Оно открывается на 20 день, а закрывается на 24 день менструального цикла [46]. В это время маточный эндометрий наиболее восприимчив к эмбриону, что проявляется выработкой большого количества разнообразных биологически активных продуктов [60].

Имеются скудные литературные данные о НБ, необходима разработка единой тактики при проведении гистероскопии во время кровотечения НБ. По данным Golan A (2004) [50], при гисте-

роскопии выявлены внутриматочные синехии в 16,7% случаев, из этих пациенток у 60% уже имелась НБ в анамнезе. Внутриматочная патология диагностирована в 11 случаях, в основном - неполная внутриматочная перегородка.

При изучении соскоба из полости матки специалисты затрудняются ответить на главный вопрос: что было иницирующим фактором - местное воспаление с некрозом окружающих клеток, или гибель, или расщепление ДНК и возникновение антител к ее молекулам или гистонам, либо наоборот, первоначальное образование позитивных антинуклеарных антител было частью общеорганной реакции, а эндометрит - это вторичное состояние в результате предварительных нарушений местного клеточного иммунитета.

Сочетанные причины НБ следует по возможности дифференцировать на основную, дополнительную и второстепенные причины, что крайне важно для патогенетического лечения подобных женщин [22].

Резюме. Анализ научной литературы последних лет еще раз доказывает, что НБ является полиэтиологическим осложнением беременности. Современные исследования, проводимые с целью выявления причин формирования этого нарушения репродукции, выявляют новые сложные механизмы, ведущие к замершей беременности. Ввиду сложности процессов, происходящих в организме беременной женщины, единого мнения о том, какие же из них являются иницирующими в развитии НБ не существует. Большинство исследователей, ведущих работу в области генетики и иммунологии, придерживаются мнения, что именно наследственные факторы играют фундаментальную роль в развитии НБ, а ввиду их малой изученности, уровень этой патологии значительно не снижается. Не меньший интерес представляют инфекционные факторы и их влияние на состояние здоровья женщин фертильного возраста.

С нашей точки зрения, учитывая возросшее число НБ, необходима разработка единой тактики при диагностике НБ и последующих мер по реабилитации.

Литература

1. Айламазян Э.К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э.К. Айламазян, О.В. Павлов, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. 2004. - №2. - С.9-11.
2. Аутеншлюс, О.В. Иванова, Т.Н. Коновалова и др. // Иммунология. -2001. №5. - С.52-55.
3. Астафьева О.В. Комплексная оценка функционального состояния беременных при нормальной гестации и невынашивании // Дисс.... канд. мед. наук. - Краснодар, 2001. - 142с.
4. Баринский ИФ. Герпес (этиология, диагностика, лечение) / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А. А. Каспаров и др. М.: Медицина, 1986. -272с.
5. Бахарева Ю.Ю. Иммунный, иммуногенетический и нейropsychический статус женщин, перенесших потерю плода дне.. канд. мед. наук / Ю.Ю. Бахарева. Челябинск, 2004. - 159с.
6. Вабишевич Н.К. Естественные антитела к белкам OEM, S-100, АСВР 14/18 и МР-65 в регуляции развития эмбриона и плода// Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 2000. - 20с.
7. Краснополский В. И., Серова О. Ф Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004. № 5. С. 11-16.
8. Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н., Демидова Е.М. и соавт. Морфологические особенности хронического эндометрита /7 Арх. патол. -2001. - том 63. - №5. - С. 8-13.
9. Кириющенков П.А., Ходжаева З.С., Верясов В.Н., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Хорионический гонадотропин человека: Способы его регуляции и влияние на гестационный процесс: Обзор // Проб., бер - 2001. - №3. • С 6-9.

- 10 Князева Т.П. Диагностическое значение определения плацентарного лактогена при угрозе невынашивания беременности // Дальневост. мед. журн. -2000 -№3.-С61-64.
11. Кира Е.Ф. Невынашивание беременности: Пособие для врачей. - СПб.-6., 1999.-60с.
12. Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н., Демидова Е. М. Изменение компонентов внеклеточного матрикса и его регуляторов в эндометрии женщины с привычным невынашиванием беременности // Арх. патол. - 2002. -том 64.-№1.-С. 18-22.
13. Мещерякова А.В, Демидова Е.М., Старостина Т.А. и соавт. Иммуно-морфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующая урогенитальная инфекция // Вести. Рос. ассоц. акуш., - гинек. - 1999. - №2. - С.22-24.
14. Макацария А.Д., Гениевская М.1'. Тромбофилии и синдром потери плода // Вести. Рос. АМН. - 2009. - № 1. -С.35- 40.
15. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. - М.: Медицина. 1999. - 447с.
16. Милованов А.П., Кириченко А.К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области // Арх. патол. -2001 .-том 63. - №5. - С.3-8
17. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триала-Х, 2004. 80 с.
18. Пестрякова Т. Ю., Юрасова Е. А., Бутко Г. М. Перинатальные потери резервы снижения. М.: Литтера. 2008. 199 с.
19. Полетаев А.Б., Вабишевич Н.К., Калмыков М.А. и др. Региональные особенности естественного иммунитета у женщин фертильного возраста: связь с уровнем риска возникновения аномалий развития эмбриона и плода // Вести. Рос. ассоц. акуш.-гинек. - 1998. - №1. - С.29-31.
20. Полетаев А.Б., Вабишевич Н.К., Морозов С.И. Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-системы EL1-Р для прогноза развития эмбриона и плода и рождения здорового либо аномального ребенка. 1 (агент РФ на изобретение №2107913 от 27 марта 1998 года.
21. Побединский Н.М., Балжуцкая О.И., Омельченко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акут, и гинек. - 2000. -№3. - С.5-8.
22. Радзинский В. Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. Перезвивающаяся беременность. М.: Геотар-Медиа. 2009 196 с.
23. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [с при., на компакт дие- ке]/ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепская, В. Е. Радзинский. М.: Геотар-Медиа, 2007. 1027 с.
24. Рыжкова С.Н., Балыков А.Ж., Авраменко В.И. и др. Роль инфекции в невынашивании беременности ранних сроков // Материалы I Международной конференции «ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». - Москва, - 2002. — с.357-359.
25. Радзинский В.Е. Перинатальная инфекция. - Ашхабад; 2009,- с.3-12.
26. Ройт А. // Основы иммунологии. Пер. с англ.- М.: Мир, 1991.-328с.
27. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. - МИА, - 2004,-стр.128-129
28. Старостина Т. А. и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 59-61.
29. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности - М.: Триада-Х, 2002.-304 с.
30. Сапов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Дис... докт. мед. наук. - Саратов, 1998. - 48 с.
31. Серова О.Ф., Федорова М.В., Полетаев А.Б. Иммунологические аспекты невынашивания беременности // Вести. Рос. ассоц. акуш.-гинек. - 1999. - №3. - С. 25-29.
32. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование предгравидарной терапии женщин. // Акуш. и гинек. -2001. - №1,- с. 19-23.
33. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - М.: Медицина, 1999.-С. 157-238.
34. Серова Л.Д., Манишкина Т.В. Иммунологический HLA- статус у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии // Методические рекомендации,- М., 1998.- 12 с. ■
35. Сухих Г.Т., Сафронова В.1". Ванько Л.В. Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности: Обзор // Бюл. exper. биол. и мед. - 2002. - том 134. - №8. - С. 124-135.
36. Тирская Ю. И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: авторсф. дис.... канд. мед. наук. Омск, 2008. 22 с.
37. Тютюнник В.Л., Алиева С.А., Серов В.Н. Антибактериальная" терапия заболеваний, передающихся половым путем. и лечение ее грибковых осложнений // Фарматека. - 2003. - том 74. - №11. - С.20-26.
38. Тетрашвили Н.К. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов: Авто- рсф. дисс.... канд. мед. наук.- М., 2000. - 23с.
39. Хотайт Г.Я. Генетические аспекты задержки развития плода: Автореф. лис.... канд. мед. наук. - М.. 2001.- 40 с.
40. Шакина И. А. Комплексный подход к диагностике внутриутробной инфекции плода // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2008. № 15. С. 32-34.
41. Шабалдин А.В., Казакова Л.М., Глушков Л.Н. и др. Влияние иммунных взаимодействий по антигенам в системе мать-плод на развитие беременности // Педиатрия. - 1998. - №5. - С.4-7.
42. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. - 2000.-Vol. 14, №5. - P. 1117-1131.
43. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects //Hematol. Oncol. Ciin. North. Am. - 2000. -Vol. 14, № 5. - P. 1117-1131.
44. Bricker L., Farquharson R.G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice//Hum. Reprod. - 2002. - Vol. 17. №5.P. 1345-1350.
45. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science - Chicago Medical School. - 1999. -P. 132.
46. Bergh D.A., Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation // Fertil. Steril. - 1992. - Vol. 58. - P. 537-542.

47. Cristiansen O.B., Mohapcloa H.P., Pedersen B. et al. Is the expression of classical HLA class I antigens on trophoblast of importance for human pregnancy? // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1998. - Vol. 40, № 3. - P. 158 - 164.
48. Dodd J. M. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 1.
49. Festin MR, Limson GM. Maruo T. Autoimmune causes of recurrent pregnanev loss // *Kobe .1. Med Sci* - 1997 - Vol.43(5). - P 143-157.
50. Golan A. Eilat E. Ron-El. I lerman A. Soffer Y. Bukovsky I. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation. // *Obstet Gynecol Scand.* - 1996. - 75(7); 654-6.
51. Imai T., Takakuwa K., Ishii K. et al. HLA- class I antigens in patients with unexplained recurrent abortion // *J. Perinat Med.* - 2001, - Vol. 29, - № 5, - P. 427-432.
52. Jones R.K., Bulmer J.N., Searle R.F. The differential effect of various cytokines on Jar ceil proliferation // *Biochem. Soc Trans.* - 1997. - Vol.25 (2). - 294S.
53. Kohut K.G., Anthone M.N., Salafita CM. Decidual and placental histologic findings in patients experiencing spontaneous abortions in relation to pregnancy order // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1997. - Vol.37 (3). - P. 257-261.
54. Khan G., Heggen D. Recurrent miscarriage - an updated appraisal // *The Female Patient.* - 1998. - № 8. - P. 70 - 76.
55. Kimmins S, Lim H.C., Parent J., Fortier M.J., MacLaren L.A. The effects of estrogen and progesterone on prostaglandins and integrin beta 3 (beta3) subunit expression in primary cultures of bovine endometrial cells // *Domest. Anim. Endocrinol* - 2003. - Vol.25. - №2. - P. 141-154.
56. Lee R.H., Silver R.I.L Recurrent pregnanev loss: summary and clinical recommendations // *Semin. Reprod Med* - 2000 - Vol. 18.-№4.- P. 433-440.
57. Lee R.H., Branch D.W., Silver R.M. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death // *Am .1. Obstet. Gynecol.* -2001.-Vol. 185. - N» 3 P. 748-753.
58. Landon M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* - 1995. - Vol. 74 - P. 279-283.
59. Lesscy B.A. Adhesion molecules and implantation *H J. Reprod. Immunol.* -2002.-Vol. 55 № 1-2.-P 101-112.
60. Lessey B.A. Ihe role of the endometrium during embryo implantation // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15. - № 6. - P. 39-50.
61. Mackion N.S., Geraedls J.P.M., Fauser B.C.J.M. Conception to ongoing pregnancy: the «black box» of early pregnancy loss // *Hum. Reprod. Update.* -2002. - Vol.8, №4. - P. 333-343.
62. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // *Sem. Reprod. Med.* -2000. - Vol. 18. - №3. -P.229-235.
63. Numazaki K., Asanuma H., Ikehata M. et al. Detection of cytokines and cytomegalovirus DNA in serum as test for congenital infection // *Early Hum. Dev.* - 1998. - Vol.28; 52. №1. - P. 43-48.
64. Oates-Whitehead R. M. et al. Progesterone for preventing miscarriage // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 4.
65. Orgad S., Gasit E., Carp H.J. Shared HLA antigens in couples with 5 or more compared to 3 or 4 consecutive recurrent miscarriages // *Early Pregnancy.* - 2000. -Vol. 4. - № 2. - P. 144-153.
66. Pridjian G., Moawad AH Missed abortion: still appropriate terminology? // *Obstet Gynecol* - 2004,- 161(2); 261-2.
67. Philipp T. Feichtinger W. van Allen Ml. Reiner A. Kalousek DK. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization: a preliminary report of 23 cases.// *Fertil Steril.* - 2004,- 82(5): 1337-42.
68. Rockwell L.C., Pillai S., Olson C.E., Koos R.D. Inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor action blocks estrogen-induced uterine edema and implantation in rodents // *Biol. Reprod.* - 2002. - Vol. 67.-№6.-P. 1804-1810.
69. Reinhard G., Noll A., Schlebusch H. et al. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1998. - Vol.28; 245, №3. - P. 933-938.
70. Stone S., Langford K., Nelson-Piercy C. et al. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make // *Lupus.* - 2002. - Vol.II.№2. - P. 130-133.
71. Silva B., Yamamoto-Furusho J.K., Grcther P. et al. Immunogenetic study in Mexican couples with recurrent spontaneous abortions// *Rev. Invest. Clin.* - 1997. -Vol. 49.-№3.-P. 183-187.
72. Simon C., Mercader A., Gimeno M.J. et al. The interleukin-1 system and human implantation // *Am. .1. Reprod. Immunol.* - 1997. - Vol.37, №1. - P. 64-72.
73. Raghupathy R. Th-1 type immunity is incompatible with successful pregnancy// *Immunol. Today.* - 1997. - Vol. 18. - № 10.- P. 478-481.
74. Sharkey A. Cytokins and implantation // *Rev. Reprod.* - 1998. - Vol. 3. - P. 52-61.
75. Sotiriadis A. et al. Threatened miscarriage: evaluation and management// *British Mcdical Journal*. 2004. Vol. 329. P. 152-155.
76. Vinatier D., Dufour P., Cosson M. el al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Rcpod. Biol.* -2001.- Vol. 96.-№ 1.- P. 37-50.
77. Vojvodic S., Belie B. The HLA antigen system in married couples with recurrent spontaneous abortions // *Med. Prege.* - 2001.- Vol. 54.-№ 1-2.-P. 75-79.
78. Vuorela P., Carpen O., Tulppala M, Halmesmaki E. VEGF. its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage .7 *Mol. Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 6. -№3.-P.
79. Welter H., Wollcnhaupt K., Tiemann U., Einspanier R. Regulation of the VEGF-system in the endometrium during steroid-replacement and early pregnancy of pigs // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 2003. - Vol. 111. - №1. - P. 33-40
80. Wilczynski Y., Sulowska Z., Malinowski A. et al. CD3- / HLA-DR+, CD3+ HLA-DR- cell levels and stimulation of lymphocytes obtained from women with recurrent spontaneous abortions and subjected to partner's lymphocyte immunization // *Arch. Immunol. Ther. Exp.fWarsz.).* - 1997,- Vol. 45, № 4, - P.289-294.