

Меньшенина Т.А.

Патогенетические аспекты и причины неразвивающейся беременности (обзор литературы)

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Menshenina T.A.

Pathogenetic aspects and the reasons for non-developing pregnancy (review)

Резюме

Представлены данные за последние годы, отражающие взгляд на проблему неразвивающейся беременности. Обобщены результаты исследований и новые подходы к диагностике причин НБ.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, причины

Summary

The data in recent years, reflecting a view on the problem of non-developing pregnancy. The results of studies and new approaches to diagnosing the cause of NS.

Keywords: non-developing pregnancy causes

Введение

В структуре ранних потерь беременности, одно из главных мест занимает неразвивающаяся беременность (НБ), 20-25% всех диагностированных беременностей, при этом на долю первого триместра приходится до 75-80% [5,21,22]. Перенесенная НБ отрицательно сказывается на репродуктивной функции женщин, так как у 27,4% из них в последующем развивается привычное невынашивание беременности.

Причины неразвивающейся беременности.

Одной из основных причин прерывания беременности являются гормональные нарушения. Согласно данным В.П. Кулаженко (1991), эндокринные нарушения наблюдались у 68,5% женщин с неразвивающейся беременностью. Эстрогенный дефицит яичников и гиперандрогения приводят к нарушению фолликулогенеза, формированию аномальных гамет и соответственно к неразвивающейся беременности [5, 20, 51]. По данным А.Т. Раисовой, В.Г Орловой (1990), 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 [14, 15]. При гипофункции яичников нарушается процесс имплантации, вследствие недостаточной секреторной и гистохимической перестройки эндометрия. Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется из-за структурно-функциональной недостаточности желтого тела яичника. При этом возникает состояние гипопрогестеронемии, которое обуславливает

незавершенную гравидарную трансформацию эндометрия. В связи с тем, что андрогены являются биохимическими предшественниками эстрогенов, исчезновение важнейшего потребителя эстрадиола - развивающегося эмбриона - приводит к накоплению тестостерона в сыворотке крови женщин с неразвивающейся беременностью. Вторичная гиперандрогения оказывает тормозящее влияние на сократительную деятельность миометрия, препятствуя освобождению матки от погибшего плодного яйца.

Для неразвивающейся беременности характерно повышение содержания сывороточного пролактина. Это можно объяснить продолжающейся продукцией и секрецией гормона трофобластом, а также отсутствием потребления гормонов погибшим эмбрионом. В то же время отмечающееся снижение уровня эстрогенов связано с повреждением фетального очага образования этого гормона [33]. Изменение взаимоотношения эстроген - прогестерон вызывает патологическую инертность матки вследствие нарушения стимуляции окситоцином и простагландином [26]. Однако решающее значение имеет не абсолютное содержание стероидных гормонов и морфологическая структура эндометрия, а количество функционально полноценных рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия [30].

Термин «недостаточность лютеиновой фазы» используют при морфологической оценке эндометрия в постовуляторный период, чаще всего на 25-26-й день цикла. Несоответствие морфологических изменений дню цикла позволяет поставить морфологический диагноз. Более точно установить наличие НЛФ можно при исследовании

эндометрия на 6-8-й день после овуляции (время имплантации). К тому моменту в эндометрии происходят очень большие изменения по сравнению с другими днями цикла. Это связано с возникновением «окна имплантации», для которого характерно появление выраженных пиноподий – образований на поверхности эндометрия (микровыпячиваний), являющихся местом для имплантации [6,29].

Большое место среди причин неразвивающейся беременности отводится: патологии плаценты, связанной с гормональной недостаточностью, патологией сосудов пуповины и плацентарной площадки; первичной недостаточности плаценты, связанной с анатомо-функциональными изменениями матки; вторичной недостаточности плаценты, связанной с патологическим течением беременности, нейроэн-докринными расстройствами и другими экстрагенитальными заболеваниями у беременных [13].

При хроническом эндометрите страдают и рецепторы матки, и сама слизистая, т.к. не происходит должной подготовки ее к процессу имплантации, плодное яйцо плохо «прикрепляется» к матке и легко отторгается. При неполноценности эндометрия эндокринного генеза, на фоне хронического эндометрита, развивается дефицит продукции АМГФ, что приводит к нарушению метаболических и иммунных взаимоотношений эмбриона с материнским организмом, а снижение продукции ПАМГ способствует нарушению трофобластической инвазии, что ведет к гибели эмбриона. В то же время у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне аутоиммунных и генетических нарушений продукция АМГФ и ПАМГ в эндометрии повышена.

В последние годы большое значение придают инфекции плода, возбудителями которой являются микроорганизмы условно-патогенной группы [21,37]. Как правило, задержка развития плода часто диагностируется при инфицировании стрептококком группы В, который периодически определяется в посевах из цервикального канала шейки матки у 15-40% беременных. Бактериальный вагиноз является одним из предрасполагающих факторов развития у 10-16% женщин самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности и у 48,8% неразвивающейся беременности [38,39,40].

Бессимптомная персистенция микроорганизмов обнаружена в эндометрии у 67,7% женщин с инфекционным генезом невынашивания, у 20% с неразвивающейся беременностью в анамнезе [41,42]. В соскобах эндометрия и ткани плодного яйца урогенитальная инфекция обнаружена у 74% пациенток с НБ [43]. По мнению большинства исследователей, для НБ характерно наличие моноинфекции, а сочетанной урогенитальной инфекции, которая часто протекает в субклинической форме, что затрудняет ее выявление. По данным Н.М. Подзолковой и соавт., у 52,5% пациенток с НБ, согласно результатам ПЦР, выявлена смешанная вирусно-бактериальная флора, в 20% случаев - моноинфекция, а в остальных случаях – микст-инфекции. Хламидийная инфекция определялась у 51,6-57,1% пациенток с неразвивающейся беременностью [45,46].

У пациенток с прерыванием по типу неразвивающейся беременности хронический эндометрит обусловлен персистенцией вирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус и др.). Не менее интересна этиологическая связь неразвивающейся 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 [24,25,31]. Предполагается, что вирусная инфекция клеток вневорсинчатого трофобласта может негативно влиять на процесс плацентарной инвазии и предрасполагать к неблагоприятному репродуктивному исходу в результате дисфункции плаценты [50]. Плацента представляет собой физиологический барьер, препятствующий проникновению вируса к плоду, однако на ранних этапах беременности, быстро делящиеся клетки формирующегося трофобласта, имеющие высокий уровень обменных процессов, являются прекрасной средой для репликации вирусных частиц, которые могут оказывать прямое повреждающее действие на плаценту. Переход вирусов через плаценту значительно облегчается при ее различных повреждениях, например при угрозе прерывания, при аутоиммунных нарушениях, токсикозах [41,43]. При длительной бессимптомной персистенции вирусно-бактериальной инфекции у пациенток происходит активация на локальном уровне системы гемостаза и иммунитета, непосредственно участвующих в процессах гибели и отторжения плода.

Одной из основных причин потерь беременности являются разнообразные иммунологические нарушения. HLA-совместимость супругов [4], приводящая к снижению выработки «блокирующих» антител, неэффективному «камуфляжу» плаценты, отсутствию роста и деления плацентарных клеток и к их гибели [33,35]. Система HLA ответственна за сохранение биологической индивидуальности путем определения возможности и выраженности иммунного ответа на каждое конкретное антигенное воздействие, осуществляет контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных (в том числе измененных собственных) клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и, в целом, обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии. Несовместимость супругов по HLA-антигенам, а также несовместимость эмбриона и материнского организма по этой системе является важным моментом, необходимым для сохранения и вынашивания беременности. Согласно некоторым данным, совместимость супругов по 2 и более антигенам HLA системы повышает риск НБ почти до 100% [31,37].

У женщин с НБ наблюдаются изменения как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [24,119,121]. Установлено, что в большинстве случаев прерывание беременности опосредуют естественные киллеры (ЕК) и макрофаги. Повышенный уровень ЕК может быть обусловлен наличием хронического эндометрита с персистенцией условно-патогенной микрофлоры и без нее,

низким уровнем прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы любой этиологии [32]. В эндометрии увеличивается процент классических CD 16+ ЕК. 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. Предполагается, что изменения в субпопуляции CD56+ клеток являются одним из основных механизмов выкидыша с нормальным генотипом. Приблизительно у 25% женщин с необъяснимым привычным выкидышем обнаружено увеличение иммунного и воспалительного ответа на трофобласт и преимущественная секреция эмбриотоксических Th1 цитокинов. ИФН- γ активирует макрофаги к продукции ФНО- α и ИЛ-12, которые в свою очередь стимулируют ЕК. Синтезированный ИЛ-1 активирует Т-клетки и способствует дальнейшей продукции цитокинов (цитокиновый каскад) моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками. Активированные макрофаги могут продуцировать оксид азота, токсичный для трофобласта. Высокий уровень ИЛ-1, ИФН- γ и ФНО- α активирует свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион. Кровоток в сосудах сначала снижается, а затем совсем прекращается («сосудистое отторжение»), что и является одной из причин выкидыша [16,17]. Появляются вещества – хемокины, вызывающие васкулиты, в результате инфильтрации ПЯЛ. При том первым сигналом угрожающего выкидыша является снижение уровня ХГ в крови. Клетки, ответственные за секрецию этих эмбриотоксических факторов, экспрессируют CD45 (фенотип белых клеток крови), и особенно CD56 (БГЛ, ЕК-подобные клетки) и CD3 (Т-клетки). Таким образом, персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов приводит к активации иммунопатологических процессов, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИФН γ и ФНО α и ИЛ-6), что служит препятствием для создания в пред имплантационный период локальной иммуносупрессии, которая необходима для формирования защитного барьера и предотвращения выкидыша.

Аутоиммунные реакции направлены против собственных тканей матери, а плод страдает вторично — либо от реакции материнского организма на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери возникли аутоантитела. По данным литературы, частота антифосфолипидного синдрома при неразвивающейся беременности составляет 27-35%. Антифосфолипидные антитела напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Наличие высокого уровня антител нарушает нормальное формирование синцитиотрофобласта и приводит к прерыванию беременности. При НБ в 13% случаев в сососке со стенок полости матки преобладали морфологические изменения, тяжелые реологические нарушения по типу ретроплацентарной гематомы, расщепляющие кровоизлияния с различной давностью их образования.

Большое значение в патогенезе неразвивающейся беременности при-дается патоспермии у мужчин с длительно протекающим воспалительным процессом урогенитального тракта, приводящим, по-видимому, к токсическому воздействию на спермогонный эпителий, к изменению свойств семенной жидкости. Патоспермия выявлена у 70,6% мужчин в супружеских парах, где отмечалась неразвивающаяся беременность, причем у 72,7% прерывание беременности происходило в I триместре беременности [36, 47].

Наличие антиспермальных антител, образующихся как в женском, так и в мужском организме в 10% случаев, также приводит к НБ [37, 44].

Одной из ведущих причин НБ ранних сроков является генетический фактор. 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. В наблюдениях спонтанных выкидышей, обусловленных хромосомной патологией, весьма характерны различные нарушения развития эмбриона вплоть до его полного отсутствия. Хромосомные aberrации у зародышей человека могут возникать под действием самых разнообразных химических (мутагены), физических (облучение, температурный шок) и биологических (перезревание гамет, вирусные инфекции) факторов. Повреждающие факторы могут иметь экзогенное (большинство мутагенов любой этиологии), либо эндогенное происхождение, главным образом, вследствие ошибок метаболизма, нарушений функций генов дезактивации токсических метаболитов (свободные радикалы, перекисные соединения и другие) или генов репарации ДНК, под влиянием стресса или нарушений гормонального гомеостаза. Среди экзогенных факторов рассматривают курение (активное и пассивное), различные химические и лекарственные препараты. Среди факторов эндогенной природы в первую очередь выделяют аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет [10,75,84].

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. Большинство аутосомных трисомий являются 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.

В 20–25% наблюдений с патологией кариотипа имеет место моносомия X, она вызывает аплазию эмбриона, от которого нередко сохраняется лишь остаток пуповинного тяжа или же сохранившийся эмбрион находится в состоянии выраженной водянки.

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 НБ или самопроизвольные выкидыши. Среди прочих видов нарушений кариотипа – различные формы мозаицизма, двойные трисомии и другие.

Наследственная предрасположенность не подразумевает под собой передачу потомству данной патологии как таковой, но предполагает передачу соответствующих аллелей генов «предрасположенности» [11], определяющих высокую вероятность развития этого заболевания. В течение последних 5-7 лет изучен аллельный полиморфизм более 40 генов, относящихся к генной сети НБ, то есть в определенных условиях, предрасполагающих к возникновению и развитию НБ [12].

По сводным данным [2,7], важным морфологическим признаком хромосомной патологии эмбриона является недоразвитие ворсин хориона. При этом особенно характерны нарушения васкуляризации вплоть до полного отсутствия сосудов; нарастающая гидрорическая дегенерация стромы вплоть до формирования лакун; гипопластические и атрофические изменения хориального эпителия.

Эндометрий при хромосомной патологии эмбриона обычно имеет относительно полноценную гравидарную трансформацию с типичной для раннего срока беременности структурой светлых плацентарных желез, клубками спиральных артерий и завершённой децидуальной трансформацией стромы.

Диагностические признаки неразвивающейся беременности.

Диагноз неразвивающейся беременности устанавливается на основании данных ультразвукового сканирования при отсутствии сердцебиения плода. При УЗИ определяется несколько вариантов неразвивающейся беременности.

Наиболее часто встречается анэмбриония. Плодное яйцо меньшего размера, 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.

Другая эхографическая картина неразвивающейся беременности – "замерший плод", при котором визуализируется плодное яйцо и эмбрион обычной формы и размеров без признаков жизнедеятельности плода. Как правило, такие признаки характерны для недавней смерти эмбриона, что может еще не сопровождаться клиническими признаками угрозы прерывания.

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 хоуструктур.

Особенное значение имеет установление варианта эхографической картины неразвивающейся беременности, когда у нормального плода может отмечаться проходящая брадикардия или синкопальное отсутствие сердцебиения, поэтому необходимо наблюдение в течение нескольких минут.

При УЗИ можно выявить особую форму неразвивающейся беременности – многоплодие в ранние сроки [15]. 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 смерти одного из плодов.

При гистологическом исследовании тканей плодного яйца выявляются изменения, характерные для той или иной причины его гибели. По данным цитогенетического исследования можно будет судить о хромосомном наборе неразвивающегося эмбриона.

Реабилитация женщины, с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

1. Выявление патогенетических факторов смерти эмбриона (плода).

2. Устранение или ослабление действия выявленных факторов вне и во время беременности: скрининговое обследование пациенток, планирующих беременность, а также женщин в ранние сроки гестации на урогенитальную инфекцию; медико-генетическое консультирование с целью выявления групп высокого риска по врожденной и наследственной патологии; дифференцированная индивидуально подобранная гормональная терапия при эндокринном генезе неразвивающейся беременности; определение аутоиммунных нарушений (определение волчаночного антикоагулянта, анти-ХГ, антикардиолипидных 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).

Выводы

1. Неразвивающаяся беременность является широко распространенной патологией 20-25%.

2. Основными патоморфологическими причинами являются воспалительные, эндокринные, аутоиммунные, хромосомные и сочетанные факторы.

3. Определение доминирующего патогенетического механизма НБ предопределяет дальнейшие адекватные алгоритмы обследования и прегравидарной терапии женщин. ■

Меньшенина Т.А. - врач акушер-гинеколог женской консультации ЦГКБ 24, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Меньшенина Татьяна Александровна, 620000, г. Екатеринбург, ул. Агрономическая, д. 18а, кв. 17; тел. 89086321648

Литература:

1. Автореф. Липовенко Л.Н., Клиническое значение эндометриальных факторов в генезе развивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Кан. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Липовенко Л.Н. – 2004
2. Салов И.А., Гемостазиологические нарушения при развивающейся беременности – 2000 (Пробл. Беременности. №1. С. 21-26)
3. Саркисов С.Э., Случай диагностики развивающейся трубной беременности – 2000 (Ультразвуковая диагностика. №3. С. 98-100)
4. Автореф. Мещерякова А.В., Иммуноморфологические аспекты развивающейся беременности первого триместра. Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук. 14.00.01. Моск. Мед. Акад. Им. И.М. Сеченова – 2000
5. Маринкин И.О., Профилактика острых неспецифических эндометритов у женщин с развивающейся беременностью с использованием геллазы – 2000 (Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. С. 136-138)
6. Маринкин И.О., Преимущества сорбционной терапии в профилактике эндометритов у женщин с развивающейся беременностью – 2000 (Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. С. 143-144)
7. Азаян М.Г. Тактика ведения супружеских пар, перенесших развивающуюся беременность – 2000 (Материалы II Российского форума «Мать и дитя», Москва, 18-22 сентября 2000г. С. 461-462)
8. Серова О.Ф., Основные патоморфологические причины развивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии – 2001 (Акушерство и гинекология. №1. С. 19-23)
9. Мезин Е.В., значение биохимических маркеров в диагностике клинических форм развивающейся беременности в I триместре гестации на фоне гиперандрогении. дис. канд. Мед. Наук: 03.00.04 – 2001
10. Волощук И.Н., Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при развивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции – 2—1 (Акушерство и гинекология №3. С. 22-24)
11. Коробкова Е.С., Значение адаптивных изменений антиокислительных механизмов у женщин с развивающейся беременностью в анамнезе – 2001 (Общая патология. С. 221-224)
12. Автореф. Мезин Е.В., значение биохимических маркеров в диагностике клинических форм развивающейся беременности в I триместре гестации на фоне гиперандрогении. автореф. Дис. канд. Мед. Наук: 03.00.04. Рязан. Гос. Ун-т им. И.П. Павлова – 2001
13. Коробкова Е.С., Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших развивающуюся беременность. Дис. канд. мед. наук: 14.00.01 – 2002
14. Барановская Е.И., Внутриматочная инфекция при спонтанном выкидыше и развивающейся беременности – 2001 (Здравоохран. №4. С.43-45)
15. Мамыкин Е.П., Случай ультразвуковой диагностики многоплодной развивающейся беременности, врожденного порока развития – 2001 (Ультразвуковая и функционал. Диагностика №4. с. 135-136)
16. Барановская Е.И., Латентно протекающие инфекции при спонтанных абортках и развивающейся беременности – 2001 (Эпидемиология и инфекц. Болезни №6. с. 42-44)
17. Смирнова А.Ю., Аномалии кариотипа у арбортусов при развивающейся беременности в Приморском крае – 2002 (Тихоок. Мед. Журн № 1. с. 66-67)
18. Автореф. Лебедев И.Н., Молекулярно-цитогенетическая характеристика хромосомных аномалий при анэмбрионии и развивающейся беременности. Автореф. Дис. Канд. биол. Наук: 03.00.15. НИИ мед. Генетики Том. Науч. Центра СО Рос. АМН – 2001
19. Болтовская М.Н., Экспрессия эндометриальных белков в маточных железах при физиологической и развивающейся беременности – 2002 (Арх. Патологии. Т. 64 № 5. с. 25-28)
20. Диссертация Мукова Б.Б., Оптимизация тактики ведения и восстановительного лечения женщин с развивающейся беременностью в первом триместре. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Мукова Б.Б. – 2003
21. Автореф. Андреева Н.А., Обоснование применения лазерного излучения, янтарной кислоты и эмоксилина в лечении эндотоксикоза и расстройств регионарной гемодинамики при развивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01., 14.00.16. Андреева Н.А. – 2004
22. Диссертация Яковлева И.Г., Связь перекисного окисления липидов с состоянием гуморального иммунитета у женщин с развивающейся беременностью. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01, 14.00.16. Яковлева И.Г. – 2003
23. Автореферат Димитрова В.И., Оздоровление женщин после развивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. наук. Код спец. 14.00.01. Димитрова В.И. – 2006
24. Автореферат Черткова Н.Р., Патофизиологическое обоснование применения инфракрасного лазерного излучения и влагаллишного дозированного электрофореза при развивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. наук. Код спец. 14.00.01, 14.00.16. Черткова Н.Р. – 2006
25. Автореферат Попов Г.Д., Морфофункциональные особенности децидуальной ткани при развивающейся беременности у женщин включенных в программу ЭКО. Автореф. Дис. на соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 03.00.25, 14.00.01. Попов Г.Д.
26. Диссертация Андреева Н.А., Обоснование применения лазерного излучения, янтарной кислоты и эмоксилина в лечении эндотоксикоза и расстройств регионарной гемодинамики при развивающейся беременности. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.16, 14.00.01. Андреева Н.А. – 2004
27. Диссертация Липовенко Л.Н., Клиническое значение эндометриальных факторов в генезе развивающейся беременности. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Липовенко Л.Н. – 2004
28. Автореф. Заякин В.А., Плацентарное ложе матки при развивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Заякин В.А. – 2004
29. Диссертация Попов Г.Д., Морфофункциональные особенности децидуальной ткани при развивающейся беременности у женщин, включенных в программу ЭКО. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 03.00.25, 14.00.01. Попов Г.Д.
30. Автореф. Маркдорф А.Г., Выявление факторов риска и причин формирования пороков развития плода и развивающейся беременности на основе клинических и цитогенетических исследований. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Маркдорф А.Г. – 2004
31. Милованов А.П., Морфологическая диагностика и

- патогенез неразвивающейся беременности при антифосфолипидном синдроме – 2005 (Архив патологии 2005 – Т. 67, № 1 – С. 9-13)
32. Несяева Е.В., Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика – 2005 (Акушерство и гинекология 2005 № 2 – С. 3-7)
 33. Диссертация Заякин В.А., Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Заякин В.А. – 2004
 34. Автореф. Шаклеин А.В., Морфо-клинические аспекты неразвивающейся беременности, роль местных и физических методов в профилактике послеабортных осложнений. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Д-ра мед. Наук. Код спец. 03.00.25. 14.00.01. Шаклеин А.В. – 2003
 35. Автореф. Несяева Е.В., Сравнительная характеристика клинических и лабораторных особенностей неразвивающейся беременности с нормальным и aberrantным кариотипом эмбриона. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Несяева Е.В. – 2005
 36. Диссертация Маркдорф А.Г., Выявление факторов риска и причин формирования пороков развития плода и неразвивающейся беременности на основе клинических и цитогенетических исследований. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Маркдорф А.Г. – 2004
 37. Автореф. Бакотина И.В., Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Бакотина И.В. – 2005
 38. Диссертация Бакотина И.В., Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Бакотина И.В. – 2005
 39. Диссертация Шаклеин А.В., Морфо-клинические аспекты неразвивающейся беременности, роль местных и физических методов в профилактике послеабортных осложнений. Дис. На соиск. Учен. Степ. Д-ра мед. Наук. Код спец. 03.00.25. 14.00.01. Шаклеин А.В. – 2003
 40. Автореф. Мамонова И.П. Неразвивающаяся беременность и оптимизация ее прерывания с использованием синтетического аналога простагландина Е1. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Мамонова И.П. – 2005
 41. Диссертация Несяева Е.В., Сравнительная характеристика клинических и лабораторных особенностей неразвивающихся беременностей с нормальным и aberrantным кариотипом эмбриона. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Несяева Е.В. – 2005
 42. Доброхотова Ю.Э., Инфекционно-иммунологические аспекты неразвивающейся беременности: возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде – 2006 (Проблемы репродукции 2006 – Т. 12 № 1 – С. 15-20)
 43. Кириллова Е.А., Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности – 2006 (Акушерство и гинекология 2006 № 2 – С. 22-24)
 44. Друккер Н.А., Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности – 2005 (Российский вестник акушера-гинеколога 2005 – Т. 5 № 3 – С. – 7-9)
 45. Диссертация Мамонова И.П., Неразвивающаяся беременность и оптимизация ее прерывания с использованием синтетического аналога простагландина Е1. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Мамонова И.П. – 2005
 46. Автореф. Джобавя Э.М., Роль молекулярных и генетических факторов тромбофилии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.01. 14.00.16. Джобавя Э.М. – 2005
 47. Автореф. Долженко Т.А., Патоморфологическая диагностика антифосфолипидного синдрома как причины неразвивающейся беременности по соскобам эндометрия. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. мед. Наук. Код спец. 14.00.15. Долженко Т.А. – 2006
 48. Хабарова М.В. Особенности терапии бактериального вагиноза у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности I триместра: Автореф. дис. – ... канд. мед. наук. М 2002; 16.
 49. Серова Л.Д., Манишкя Т.В. и др. Иммунологический HLA-статус у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии (обследование супружеских пар): Метод. рекомендации # 98/195. М 1998; 11.
 50. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М: РАМН 2003; 400.27. Самородина Л.А., Кормакова Т.Л. Журн акуш и жен бол 2002; 2: 28-32.
 51. Илизарова Н.А., Аппликационно-сорбционная и ферментативная санация полости матки как метод профилактики острых неспецифических эндометритов у женщин с неразвивающейся беременностью – 2000 (Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Вып. 7. С. 412-421)