

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В. Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГУЛИЕВА Залина Сайдовна

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

ГЕРАСИМОВ Алексей Михайлович;

доктор медицинских наук, профессор

ПЕРЕТЯТКО Любовь Петровна

Иваново – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Невынашивание беременности как медико-социальная проблема	11
1.2. Полиэтиологичность проблемы невынашивания беременности	12
1.3. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как основа формирования патологии	18
1.4. Структура соединительной ткани в норме и её особенности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани	21
1.5. Роль магния в функционировании соединительной ткани	24
1.6. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как одна из причин формирования акушерской патологии	26
1.7. Морфологические изменения в провизорных и репродуктивных органах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани	28
Глава 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Характеристика объекта исследования	34
2.2. Методы исследования	35
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	46
Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И УРОВНЯ МАГНИЯ НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЕ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ	

БЕРЕМЕННОСТИ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	61
4.1. Фибринолитическая активность в периферической крови и эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	61
4.2. Содержание магния в периферической крови и эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	64
Глава 5. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ	67
5.1. Особенности морфологических характеристик эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани	67
5.2. Структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности	86
5.3. Ультраструктурные изменения эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности	95
Глава 6. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	114
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Одной из важнейших проблем акушерства и гинекологии является привычное невынашивание беременности (ПНБ) [58]. В 15–50% случаев клинически диагностированные беременности заканчиваются самопроизвольными выкидышами [48, 100, 104, 118, 123]. Около 80% этих потерь происходит до 12 недель беременности. В 2% случаев самопроизвольное прерывание беременности происходит два и более раз подряд. В структуре невынашивания беременности частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20% [4, 69, 123].

Причины, приводящие к ПНБ, чрезвычайно разнообразны. Несмотря на то что современные диагностические возможности позволяют верифицировать их с большой точностью [58, 69], не всегда удается достичь желаемого результата. Это делает необходимым поиск новых факторов, отрицательно влияющих на течение беременности в ранние сроки, а также методов их ранней диагностики [4, 10, 68, 87]. Одной из причин развития ПНБ является нарушение формирования соединительной ткани [15, 74, 118]. Достаточно полно изучено значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в формировании ПНБ в поздние сроки [71, 81, 118], однако исследований по влиянию НДСТ на развитие невынашивания в ранние сроки крайне мало. Частота моногенных дефектов соединительной ткани в популяции сравнительно невелика, большую распространенность имеют так называемые НДСТ [41]. По некоторым данным, среди лиц молодого возраста частота выявления НДСТ достигает 80% [41, 43]. С учетом жестких критериев (шесть и более внешних фенотипов) этот показатель снижается до 20–25%, а клиническая значимость выявленных аномалий возрастает [41, 43].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) служит основой развития многих патологических процессов в организме [22, 90]. Клинические признаки заболевания очень вариабельны и складываются из многих симптомов. Больные предъявляют большое количество разнообразных неспецифических жалоб, что в свою очередь затрудняет постановку диагноза ДСТ и, как следствие, в большинстве случаев не рассматриваются как факторы, осложняющие течение беременности [72, 81]. Многочисленными исследованиями показано влияние НДСТ на формирование акушерско-гинекологической патологии, а также на течение беременности в поздние сроки, в частности на развитие таких осложнений, как недонашивание беременности, задержка роста плода [23, 81, 92]. При этом влияние НДСТ в ранние сроки беременности в достаточной мере до сих пор не изучено.

В последних исследованиях показана ведущая роль эндометрия в ранних процессах гестации [58, 79]. Детально изучены иммунологические показатели, воспалительные факторы, эндокринные влияния, представлена их роль в патогенезе невынашивания [2, 4, 19, 68, 172, 176], тогда как влияние самой ДСТ на состояние эндометрия не исследовано. Одна из важнейших функций эндометрия – его ферментная активность (активный фибринолиз предотвращает образование тромбов в полости матки и развитие внутриматочной адгезии, эстрогены влияют на фибринолиз путем его стимулирования, прогестерон подавляет этот процесс за счет повышения концентрации ингибиторов фибринолиза) [49], показана вовлеченность фибринолиза в процессы имплантации и плацентации [86], однако особенности ферментной активности эндометрия при ПНБ и ДСТ не изучены.

В поддержании целостности структуры соединительной ткани важную роль играют ионы магния, которые необходимы для нормального течения многих физиологических процессов в организме. Магний играет не последнюю роль в нормальной физиологии соединительной ткани, а изменение его содержания тесно связано с такой патологией, как НДСТ. В связи с этим интерес

представляет определение особенностей уровня ионов магния в эндометрии, так как в литературе описано неблагоприятное влияние дефицита элемента на развитие акушерско-гинекологической патологии и структуру соединительной ткани лишь в периферической венозной крови (в эритроцитах) [116].

До настоящего времени в литературе отсутствуют публикации о влиянии НДСТ на структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с ПНБ на ранних сроках. Поскольку НДСТ представляет собой аномалию тканевой структуры и является системной патологией, было бы логично предположить, что эндометрий не может не отреагировать на неё своими характеристиками. Все это и стало предметом наших исследований.

Цель исследования – на основании изучения биохимических и структурно-функциональных особенностей эндометрия установить новые патогенетические механизмы привычного невынашивания беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, на основании чего разработать диагностические критерии данной патологии.

Задачи научного исследования

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья пациенток с привычным невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе, имеющих недифференцированную дисплазию соединительной ткани.
2. Выявить особенности содержания магния и уровня фибринолитической активности периферической венозной крови и эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

3. Установить структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основании изучения общей морфологии, экспрессии виментина, коллагена IV типа, металлопротеиназ 9 типа и ингибитора металлопротеиназ в эндометриальных фрагментах спиральных артерий, базальных мембранах и строме слизистой матки.
4. На основании анализа полученных данных разработать новые диагностические критерии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Научная новизна исследования

Установлено, что привычное невынашивание беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани сочетается с повышением содержания магния в эндометрии и снижением фибринолитической активности эндометрия, которые не зависят от степени выраженности заболевания.

Показано, что для женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани характерны особенности эндометрия, проявляющиеся на тканевом уровне несоответствием его структуры фазе менструального цикла с гипоплазией сосудов, нарушениями спирализации гипоплазированных спиральных артерий и соотношениями мышечного и стромального компонентов в их стенках с мускулинизацией и стенозом, незавершенным ремоделированием эндометриальных фрагментов сосудов, отставанием дифференцировки и нарушением трансформации фибробластоподобных клеток в прецедуальные на фоне гиповаскуляризации стромы.

Впервые показано, что для женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани характерно увеличение экспрессии металлопротеиназы 9-го типа в стромальных клетках эндометрия наряду с количественным снижением содержания коллагена IV типа в спиральных артериях, базальных мембранах капилляров и железистых структур, а также увеличение экспрессии ингибитора металлопротеиназ в эпителиальных структурах эндометриальных желез, клеток стромы и сосудистом эндотелии.

Практическая значимость исследования

Разработаны новые диагностические критерии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности, связанные с определением уровня фибринолитической активности эндометрия (патент № 2013116097 от 09.04.2013 г.), содержания магния в эндометрии, уровня экспрессии в стромальных клетках металлопротеиназы 9-го типа, ингибитора металлопротеиназ, в эндотелии артерий и артериол эндометрия – ингибитора металлопротеиназ.

Положения, выносимые на защиту

Привычное невынашивание беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ассоциируется с нарушениями биохимических и структурно-функциональных изменений эндометрия проявляющимися повышением уровня магния, угнетением фибринолитической активности, уменьшением его васкуляризации, несоответствием фазе менстру-

ального цикла, дезорганизацией соединительной ткани (снижением содержания коллагена IV типа), повышением экспрессии металлопротеиназы 9-го типа, ингибитора коллагеназы I типа.

Определение содержания фибринолитической активности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет диагностировать недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

Внедрение результатов в практику

Для применения в клинической практике разработан «Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с потерей беременности в анамнезе» (патент № 2013116097 от 09.04.2013 г.), который прошел предрегистрационное испытание в гинекологической клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Предложены дополнительные критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проводились отбор пациенток в группы, их клиническое обследование и лечение; статистико-математическая обработка полученных данных, анализ и описание полученных результатов; сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследования докладывались на XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2011), XXV Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2012), 92-й ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Неделя науки – 2012» в рамках областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области» (Иваново, 2012), научной практической конференции «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2012), научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Неделя науки – 2013» в рамках областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области» (Иваново, 2013), монотематической конференции по диспластикоассоциированным состояниям в рамках «Недели науки» (Иваново, 2013, 2014), XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 208 источников, в том числе 155 отечественных и 53 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 39 рисунками.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Невынашивание беременности как медико-социальная проблема

Невынашивание беременности как один из вариантов нарушений репродуктивной функции остается одной из самых актуальных проблем современного акушерства [1, 2, 4, 13, 15, 58, 66, 68, 130]. Это связано с ее влиянием на здоровье как самой женщины, так и детей, которые рождаются от последующих беременностей [14, 130], с отсутствием снижения частоты невынашивания беременности, несмотря на достигнутые успехи в диагностике причин и разработки новых методов лечения и профилактики [26, 59, 130, 132]. В результате невынашивание беременности остается наиболее частым осложнением гестационного процесса [19, 26, 66, 130]. Именно уменьшение числа репродуктивных потерь вследствие снижения распространенности невынашивания беременности является одной из значимых задач акушерства на современном этапе. Большинство (около 80–85%) спонтанных абортов происходит в первом триместре [66, 203], они могут остаться нераспознанными, воспринимаемыми как нарушения менструальной функции. Остальные 15–20% случаев прерываний манифестируют во втором и третьем триместрах [66]. В определенном проценте случаев беременность прерывается несколько раз подряд. Несмотря на то что ПНБ встречается всего у 2–5% женщин детородного возраста [100], оно имеет существенную значимость, поскольку ухудшает прогноз для последующей беременности [100, 202].

В современной литературе репродуктивные потери объединяют под понятием «синдром потери плода» (СПП), который является следствием различных этиологических факторов [100, 104, 130, 202]. Структура СПП помимо ПНБ включает несостоявшийся выкидыш и неразвивающуюся беремен-

ность [100, 130]. В первом триместре репродуктивные потери обусловлены преимущественно (в 45–89% случаев) именно неразвивающейся беременностью [100, 104].

Другой немаловажной проблемой при невынашивании беременности является определение причины, вызвавшей развитие этого осложнения. Несмотря на то что за последние десятилетия описаны чёткие этиологические причины потери беременности, в клинической практике не всегда удаётся выявить ведущую причину [58, 69, 104, 193]. Часто у одной пациентки имеют место несколько факторов, приводящих к формированию угрозы прерывания беременности [104], что затрудняет ее диагностику и лечение [104, 130, 196].

1.2. Полиэтиологичность проблемы невынашивания беременности

Несмотря на многочисленность и разнородность причин, вызывающих развитие угрозы прерывания беременности на раннем этапе, все их можно объединить в две больших группы: те, которые определяются образом жизни, чаще всего экзогенные, и те, которые требуют активного врачебного вмешательства – эндогенные [122, 135, 150, 158, 174, 183, 192, 195].

К экзогенным факторам, которые могут быть скорректированы самой женщиной, относятся вредные привычки, особенно курение, употребление алкоголя, наркотиков. При беременности курение повышает частоту отслойки и предлежания плаценты, выкидышей, задержки развития плода, является причиной перинатальной смертности [91]. Влияние никотина дозозависимо: чем больше сигарет в день выкуривается, тем значительнее его неблагоприятное воздействие на беременность.

Влияние алкоголя так же, как никотина, является дозозависимым [91]. Употребление его даже в небольшом количестве приводит к росту частоты

выкидышей и преждевременных родов. Особенно тяжело хронический алкоголизм сказывается на течении беременности и состоянии плода [91]. Наркомания также значительно повышает риск формирования перинатальной патологии: самопроизвольного аборта, внутриутробной задержки развития плода, внутриутробной гипоксии, преждевременных родов и возникновения у новорожденного абстинентного синдрома. Сообщается, что у 15% детей, матери которых во время беременности употребляли кокаин, развился синдром внезапной детской смерти и был повышен риск врожденных пороков (преимущественно аномалий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и мочевых путей) [10, 151, 153].

В ранние сроки беременности не последнюю роль в формировании угрозы прерывания играют особенности питания женщины [29, 34, 135]. В силу определённых ограничений в рационе в организме формируется микронутриентный дефицит [29], который может лежать в основе развития различных нарушений репродукции: угрозы прерывания беременности в ранние сроки, врождённых аномалий развития [32, 128].

Из эндогенных причин ПНБ, не зависящих от поведения и образа жизни женщины, наиболее частыми являются генетические (хромосомные) дефекты [16, 190], эндокринные нарушения репродуктивной системы, наиболее значимыми являются недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [57], гиперсекреция ЛГ, гиперандрогения, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет [38, 135, 149, 156]; хронический эндометрит [79, 99, 119, 136]; патология системы гемостаза [70, 77], истмико-цервикальная недостаточность; дефекты развития матки; внутриматочные синехии; антифосфолипидный синдром (АФС) [176, 197] и другие аутоиммунные нарушения; особенности системы лейкоцитарных антигенов человека (HLA) [130, 197, 202].

Пожалуй, невынашивание беременности вследствие хромосомных аномалий – единственная причина, не вызывающая сомнений. Так, патологическое развитие зиготы может привести к гибели эмбриона [16, 113, 167, 173].

В этиологии невынашивания беременности особая роль отводится хромосомным aberrациям. Основные потери эмбрионов с aberrантным кариотипом приходятся на первые недели беременности. В первые 6–7 недель беременности аномалию кариотипа имеют 60–75% абортусов, в 12–17 – 20–25%, в 17–28 – только 2–7% [113, 190, 202].

Частота гормональной недостаточности яичников в структуре невынашивания беременности, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 20% [123, 130]. У женщин с невынашиванием беременности в большинстве случаев наблюдается нормогонадотропная недостаточность яичников, проявляющаяся НЛФ или чередованием ановуляции и НЛФ [1, 58, 68, 130, 202].

Среди гормональных нарушений немаловажное место занимают гиперандрогении различного генеза [1, 38, 68, 110, 202]. Заболевание развивается вследствие генетически обусловленной, связанной с системой HLA неполноценностью ферментных систем в коре надпочечников или яичников либо их одновременного нарушения. В результате увеличивается продукция андрогенов и снижается уровень нормальных продуктов стероидогенеза [3, 4, 68, 130, 145, 202].

Нарушения функции щитовидной железы, как и гиперандрогения, приводят к недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, что требует гормональной коррекции [3, 4, 130, 202].

Причиной гибели эмбриона (плода) нередко может стать наличие сахарного диабета, что также необходимо учесть в период предгравидарной подготовки [130].

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) занимает особое место в структуре причин невынашивания беременности и выявляется у 4,5–84,5% женщин с нарушениями репродуктивной функции [199]. У 21,0% больных с НГЭ в анамнезе имеется невынашивание беременности. Общеизвестна связь НГЭ и бесплодия, тогда как роль его в патогенезе невынашивания беремен-

ности является спорной. По данным одних авторов [170], наличие эндометриоза не влияет на исход беременности. В других работах [175] имеются сведения, что даже после оперативного и медикаментозного лечения НГЭ частота угрозы прерывания, самопроизвольного выкидыша по-прежнему остается высокой [157].

АФС встречается у 27% женщин с ПНБ [130, 172]. В предшествующие годы АФС главным образом ассоциировался с поздними потерями беременности (антенатальной гибелью плода) и такими осложнениями второго и третьего триместров, как раннее развитие преэклампсии и задержка развития плода, т. е. с нарушениями, прежде всего связанными с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [3, 4, 70, 77, 88, 130]. В настоящее время с открытием новых патогенетических механизмов воздействия аутоантител на фосфолипиды и кофакторы становится ясным, что поражение эндотелия и трофобласта начинается с самых ранних этапов беременности, задолго до возникновения клинических проявлений [84, 88].

Одной из основных причин потери беременности являются наследственные тромбофилии [3, 40, 44, 84, 140, 160, 162, 163, 171, 182]. В их основе лежит неполноценная или слабая инвазия цитотрофобласта, что является морфологическим субстратом раннего самопроизвольного выкидыша [5, 46, 131, 140]. При пролонгировании беременности в условиях неполноценной инвазии трофобласта складываются условия для развития осложнений беременности, таких как плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста плода [4, 5, 131]. Наличие тромбофилии у беременной обуславливает активацию прокоагулянтного потенциала крови, в том числе омывающей формирующиеся ворсины хориона, в связи с чем в комплекс лечебных мер, направленных на сохранение беременности, все более широко включается антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами [84].

К потере беременности часто приводят латентно и хронически протекающие (тонзиллит, воспаление половых органов, инфекции мочевыводящих

путей) или острые инфекционные заболевания, включая вирусные инфекции (грипп и парагриппозные заболевания, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, вирус простого герпеса) [3, 87, 89, 114, 130]. Чаще всего при исследовании инфекционных причин потерь беременности выявляют условнопатогенные микроорганизмы, уреоплазму, микоплазмы, эшерихии, клебсиеллы, энтеробактерии, стрептококки группы А и В, трихомонады, хламидии [75, 89, 95], а также TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес I и II), грибковые инфекции, листериоз [3, 75, 97, 130].

Инфекции, передающиеся половым путем, могут быть причиной антенатального инфицирования плода, самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, преждевременных родов [75, 87, 198]. При неразвивающейся беременности условнопатогенные микроорганизмы выявляются у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации – у 70% [87, 177]. По данным литературы, у женщин с плацентарной недостаточностью вне беременности в 73,1% случаев гистологически верифицирован хронический эндометрит и в 86,7% выявлена персистенция в эндометрии условнопатогенных микроорганизмов, что, несомненно, может служить причиной активации иммунных процессов [75, 130]. Смешанная персистентная вирусная инфекция (вирус простого герпеса, Коксаки А, Коксаки В, энтеровирусы 68–71, цитомегаловирус) при привычном выкидыше встречается достоверно чаще, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом. Некоторые исследователи считают вирусы основной причиной развития хронического эндометрита, особенно у женщин с неразвивающейся беременностью [1, 79, 87, 136, 193].

Частота потерь беременностей в результате воздействия иммунных факторов составляет 40–50%. При изучении роли иммунного фактора в клинике ПНБ выявлены две группы нарушений – в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета [7, 44, 60, 130, 138, 193]. АФС может стать причиной нарушений в гуморальном звене. В клеточном звене они проявляются ответной реакцией организма матери на отцовские антигены эмбриона [75, 130]. У этих пациен-

ток взаимосвязь между гормональными и иммунными факторами прослеживается наиболее четко. Полагают, что среди этих механизмов прогестерон оказывает значительное влияние на нормализацию иммунного ответа на ранних стадиях беременности [1, 87, 120, 138].

Не последнее место в структуре невынашивания беременности отводится органической патологии самой матки [69, 208]. Однако ее этиологическая роль признаётся не всеми авторами [4]. Так, у большинства женщин миома матки не оказывает негативного влияния на фертильность и течение беременности, однако особенности ее локализация и размеров могут спровоцировать самопроизвольный выкидыш [4]. При подслизистом расположении миомы матки наиболее вероятно самопроизвольное прерывание беременности [4].

Причиной повторного невынашивания беременности как первого, так и второго триместра являются патология развития матки (от 10 до 15%). Невынашивание беременности в данном случае развивается в силу неадекватной адаптации полости матки к растущему плоду [200, 207], неадекватной рецепции к половым стероидам [130, 200] либо нарушения перфузии матки кровью [130, 200, 207].

Между 16-й и 18-й неделями беременности к выкидышу может приводить истмико-цервикальная недостаточность [85, 130]. Ее причинами могут быть врожденные пороки развития, предшествующие травматические повреждения шейки матки при различных внутриматочных вмешательствах (роды, осложнившиеся разрывом шейки матки, аборты, выскабливания полости матки) и повышение уровня андрогенов [37, 85, 130].

В основном все этиологические факторы, ведущие к потере беременности, реализуются полностью или отчасти через неполноценное формирование эндометрия [1, 3, 114, 130]. Причём чем дольше воздействуют патологические факторы на слизистую оболочку полости матки, тем неблагоприятнее прогноз восстановления фертильной функции [1, 2, 130]. Поэтому так важна предграavidарная подготовка, которая, воздействуя на этиологические моменты, вос-

становливает адекватную реакцию эндометрия [69, 119, 123]. Однако это не всегда приводит к положительному эффекту [130]. Поэтому продолжается поиск новых причин ПНБ. Одной из них является НДСТ, которая в настоящее время привлекает пристальное внимание как фактор формирования хронической патологии различных органов и систем [65, 124].

1.3. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как основа формирования патологии

В литературе последних лет появились данные о значении патологии соединительной ткани в формировании ПНБ [65, 83, 124, 155]. Внимание ученых сконцентрировано на проблемах наследственных нарушений и заболеваний соединительной ткани [9, 42, 102] и их влияния на формирование и течение патологических процессов [28, 102, 112, 134, 185]. Термином, используемым для обозначения данной патологии, является ДСТ.

ДСТ развивается вследствие нарушений формирования соединительной ткани во внутриутробном и постнатальном периодах. Генетически измененный фибриллогенез внеклеточного матрикса приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что проявляется различными изменениями висцеральных и локомоторных органов и систем [42, 137, 203]. Наследственные заболевания соединительной ткани подразделяются на дифференцированные и недифференцированные [54, 62, 67, 203].

Для дифференцированных ДСТ характерен определенный тип наследования, отчетливая клиническая картина, а в ряде случаев выявленные и достаточно хорошо изученные генные или биохимические дефекты. Среди них наиболее часто встречаются синдром Марфана, 10 типов синдрома Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез и синдром вялой кожи (Cutis laxa) [9, 45,

159, 164, 165, 166, 181, 187]. Они относятся к группе наследственных заболеваний коллагена и диагностируются генетиками довольно быстро.

НДСТ диагностируются в том случае, если набор фенотипических признаков не соответствует ни одному из дифференцированных заболеваний [63]. По некоторым данным, среди лиц молодого возраста НДСТ диагностируется в 80% случаев [63, 76]. При использовании жестких критериев частота выявления НДСТ снижается до 20–25%, а клиническая значимость возрастает [15, 20, 50, 63, 76]. Доказана роль НДСТ в развитии патологии верхних дыхательных путей (ВДП), сердечно-сосудистой (ССС), мочевыделительной системы [20, 22, 28, 51, 105, 184]. Исследованиями последних лет показана связь НДСТ с патологией гестационного процесса [65, 71]. Наличие НДСТ следует рассматривать как фактор риска развития акушерских осложнений [8, 15]. Поражения соединительной ткани носят генерализованный характер, что отражается на патологическом развитии органов репродуктивной системы и в дальнейшем провоцирует появление ряда акушерских проблем [12, 65, 118]. Так, у женщин с НДСТ значительно чаще возникают такие осложнения беременности, как преждевременные роды [65, 71], кровотечения в послеродовом и послеродовом периодах [64, 65, 81]. Заболеваемость новорожденных от матерей с НДСТ, по данным литературы, достаточно высока, многие из них рождаются маловесными, с врожденными аномалиями развития, причем у каждого пятого ребенка это был порок сердца [8].

Внешнее проявление НДСТ – так называемые стигмы дизэмбриогенеза, которые проявляются как явными уродствами, так и малозаметными признаками [62, 63]. НДСТ той или иной степени выраженности имеют до 35% практически здоровых людей, среди них 70% составляют женщины [62, 63, 76].

Не существует универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые бы формировали конкретный фенотип. Для ДСТ характерна полиорганность поражений. В связи с этим используются классификации с обособлением синдромов, связанных с диспластикозависимыми изме-

нениями и патологическими состояниями, основанные на органно-системном принципе.

Так, выделяют синдром неврологических нарушений, астенический, клапанный, торакодиафрагмальный, сосудистый, аритмический синдромы, синдром внезапной смерти (смерть вследствие морфофункциональных изменений сердца и сосудов), бронхолегочный, висцеральный синдромы, синдром иммунологических нарушений, патология органа зрения, стопы, геморрагические гематомезенхимальные дисплазии, синдром гипермобильности суставов, вертеброгенный и косметический синдромы, изменения артериального давления [21, 41, 43, 51, 52, 55, 62, 76, 90, 101, 105, 111, 112, 142, 148, 178, 179, 186].

Практически все клинические проявления ДСТ отражены в Международном классификаторе болезней (МКБ-10). Именно полиорганность поражений при НДСТ и легла в основу диагностических критериев данной патологии [21]. Соединительная ткань составляет строму всех органов, чем и обусловлена системность их поражения, а его характер зависит от собственных паренхиматозно-стромальных взаимоотношений [21, 41, 63].

Чрезвычайно важным диагностическим признаком НДСТ являются малые аномалии развития (МАР), особенно когда их насчитывается более трех. Это свидетельствует о высокой вероятности наличия серьезных нарушений морфогенеза, проявляющихся врожденными пороками развития, которые требуют специальной диагностики и даже хирургических вмешательств. МАР выступают в роли стигм дизэмбриогенеза. Согласно общепринятому определению, врожденный порок развития – морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате генетически детерминированного нарушения эмбриональной дифференцировки [63, 148].

Критическое число признаков (маркеров), позволяющее выставить диагноз ДСТ, по данным разных авторов, составляет от трех до шести. По сведениям литературы, для диагностики соединительнотканной дисплазии

критическим количеством является наличие 6 и более стигм дизэмбриогенеза [148].

Для диагностики ДСТ также применяются критерии Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашева [148], которые подразделяют фенотипические признаки на главные (плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, патология органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы) и второстепенные (аномалии ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов и др). При этом наличие двух главных признаков указывает на легкую степень ДСТ, трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырех главных и одного-двух второстепенных – на среднюю, пяти главных и трех второстепенных – на тяжелую [148].

Для оценки совокупности и тяжести клинических проявлений ДСТ разработаны шкалы, в которых каждому фенотипическому признаку соответствует определенный балл. При сумме баллов до 9 у больного диагностируется ДСТ легкой степени тяжести (маловыраженная), от 10 до 16 баллов – средней степени тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше – тяжелой степени (выраженная) [106, 154].

1.4. Структура соединительной ткани в норме и её особенности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Главной особенностью соединительной ткани является избыток в ее составе внеклеточной матрицы (ВКМ). В молекулярной биологии ВКМ определена сложной сетью, которая состоит из многочисленных структурных макромолекул (таких как протеогликаны, коллагены и эластин) [53, 168, 169].

Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают структурную целостность тканей [36]. Все составляющие ВКМ макромолекулы производятся клетками в матрице. Матричные макромолекулы в большинстве соединительных тканей синтезируются фибробластами, в специализированных же, таких как кость и хрящ, – остео- и хондробластами [169, 206].

В состав ВКМ входят коллагеновые, эластиновые волокна и гелеобразная среда. Наиболее важным компонентом является гелеобразная среда, которая формируется протеогликанами [36, 53, 62, 169].

Деструкция коллагеновых волокон ВКМ происходит под действием матричных металлопротеиназ (ММП). ММП являются Zn^{2+} - и Ca^{2+} -зависимыми эндопептидазами. Разрушая органические компоненты соединительной ткани, ММП участвуют в ее ремоделировании. ММП гидролизуют основные белки межклеточного матрикса [121, 189, 205]. В структуру всех ММП входят сигнальный пептид, необходимый для успешной секреции из клетки; пропептидный участок, при отщеплении которого ММП активируется; каталитический домен и шарнирный регион [36, 205].

Все ММП обладают специфичностью субстратов: представители подсемейства коллагеназ отвечают за разрушение коллагена I, II и III типов, стромелизины и желатиназы расщепляют коллаген IV, V типов, эластин, ламинин, фибронектин и желатин [93]. Активаторы и ингибиторы регулируют активность ферментов, которая зависит от уровня экспрессии их генов [94, 141]. На транскрипцию ММП влияет целый ряд факторов (стероидные и тиреоидные гормоны, цитокины, факторы роста, химические агенты и др.) [62, 121, 205]. Избыточная активность ММП приводит к несбалансированному протеолизу компонентов ВКМ и к таким заболеваниям, как артрит, рак, атеросклероз, аневризма аорты и фиброз [94, 141]. На посттрансляционном уровне активность ферментов регулируется тканевыми ингибиторами ММП (TIMP белки) или активацией зимогенов [121, 205]. Предшественники ММП в основном активируются плазмином

и другими протеиназами, в том числе и MMP. Активировать MMP могут также перекисное окисление липидов, низкая pH, гипертермия [121, 205]. MMP регулируют действие сосудистого эндотелиального, эпителиального и инсулиноподобного факторов роста, рецептора фактора роста фибробластов [121]. Деструкция межклеточного матрикса (ММ) необходима для эмбрио-, морфо-, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции, адгезии и др. [103, 121]. Многие патологические состояния развиваются вследствие нарушения регулируемой деградации ММ. Выявлена взаимосвязь между изменением баланса протеолитической активности MMP и TIMP и накоплением ВКМ [121].

Основным структурным компонентом базальных мембран, которые представляют собой особую форму ММ, является коллаген IV типа. Он секретируется эпителиальными, эндотелиальными, мышечными, нервными, жировыми клетками. Повторяющиеся спирализованные участки коллагена IV типа часто прерываются короткими неспиральными сегментами. Это, вероятно, увеличивает его гибкость и способствует образованию на его основе сетчатых структур [31, 109, 194, 201].

Одним из компонентов соединительной ткани является виментин – белок промежуточных филаментов цитоскелета, свойственный клеткам мезенхимального происхождения, в том числе макрофагам и фибробластам, которые содержатся в синовиальной оболочке суставов в большом количестве [18]. Виментин в норме выполняет структурную роль, т. к. относится к промежуточным нитевидным структурам. Специфических ингибиторов полимеризации белков промежуточных филаментов пока не найдено. Поэтому процесс формирования этих элементов цитоскелета в живой клетке остается неясным. Скорее всего, они деполимеризуются под воздействием цитоплазматических киназ, которые приводят к их фосфорилированию. Выделенные промежуточные филаменты могут распадаться и деполимеризоваться под влиянием фосфорилаз [18].

1.5. Роль магния в функционировании соединительной ткани

Для поддержания целостности структуры соединительной ткани немало важную роль играют микроэлементы. В составе ферментов содержится большое количество (более 200) металлов в виде протетической группы, обеспечивающих их биологическую активность. К тому же ионы микроэлементов активируют некоторые ферментативные превращения, способствуя формированию и сохранению нативной структуры биополимеров [32]. Одним из главных металлов жизни является магний. Он необходим для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов, являясь важнейшим регулирующим фактором [119].

Общее содержание в организме одного из главных макроэлементов – магния – составляет 0,027%, что у взрослого человека соответствует около 21–28 г [32]. Потребность в магнии для взрослых составляет около 400 мг/сут, максимально – до 800 мг/сут. Всасывается в среднем до 35–50%, а с мочой выводится в среднем 30% магния, поступившего с пищей. В костной ткани концентрируется до 53%, в тканях с высокой метаболической активностью (в мозге, сердце, мышцах, надпочечниках, почках, печени, в том числе в плаценте) – около 20% элемента [32, 36, 116].

Наиболее вероятные механизмы взаимосвязи между Mg^{2+} и ДСТ: дестабилизация транспортной РНК (тРНК) и сплайсеосом; деактивация гиалуронансинтетаз и повышение активности гиалуронидаз; активация ММР, трансглутаминазы и лизилоксидазы; инактивация эластаз; аутоиммунные реакции, обусловленные аллелем bw35 гена HLA-B. Ионы Mg^{2+} стабилизируют структуру тРНК. Следствием дефицита магния является повышение количества дисфункциональных молекул тРНК. При этом снижается и замедляется синтез белка [36, 146]. Тормозится синтез всех структурных молекул (включая протео-, глюкозаминогликаны, коллагены и эластин), замедляются процессы восстановления и, как следствие, ухудшаются механические характеристики ткани [36, 146].

Ионы Mg^{2+} модулируют активность таких ферментов, как гиалуронансинтетаза HAS1, HAS2 и HAS3, которые содержат в активном центре ион магния. Снижению активности гиалуронансинтетаз и повышению активности гиалуронидаз способствует дефицит магния, следствием чего может стать частичная деградация геля ВКМ [36, 150].

В экспериментах нашло подтверждение влияние магния на биологическую активность MMP. Искусственно вызванный дефицит магния у мышей привел к значительному истончению стенки аорты. Существенные структурные изменения коллагена и эластина коррелировали с повышением общей активности MMP-2 и MMP-9 [36, 146]. У экспериментальных животных при добавлении магния в клетках гладкой мускулатуры сосудов было отмечено снижение общей активности MMP-2 прямо пропорционально дозе элемента [36].

Дефицит Mg^{2+} способствует повышению активности MMP, в результате структурные компоненты ВКМ (коллагеновые, эластиновые волокна, а также полисахаридные нити гиалурона) разрушаются с более высокой скоростью [36]. Усиление поперечных сшивок приводит к грануляризации соединительной ткани, а следовательно, к уменьшению ее механической прочности. При нормальном уровне Mg^{2+} секреция MMP снижается, тем самым ускоряя синтез белка и уменьшая деградацию коллагена.

ДСТ может обуславливать наличие антигена Bw35. Так, у пациентов с пролапсом митрального клапана часто обнаруживается антиген Bw35 системы HLA, который взаимосвязан с нарушением метаболизма соединительной ткани [36] и дефицитом магния [32, 150].

Вследствие гипوماгнемии формируются такие нарушения, как кальцификация плаценты, суставов, связочного аппарата, атеросклеротических бляшек аорты и других сосудов; старение кости [32, 180].

Дефицит магния во время беременности может провоцировать формирование не только инсулинорезистентности и диабета, но и артериальной гипертензии, в частности у женщин с гиперальдостеронизмом. Последствием гипوماгнемии является повышенная склонность крови к тромбообразованию, что мо-

жет привести к ПНБ и гестозу [32, 33, 35]. Ткани с максимальной плотностью митохондрий: плацента, матка, мозг, миокард – больше нуждаются в магнии, чем мышечная ткань [32, 35]. Однако известно, что гипермагниемия оказывает токсическое действие на эмбрион, нарушая минерализацию костей [34].

По некоторым данным, длительные курсы сохраняющей терапии с введением сульфата магния вызывают у новорожденных гипермагниемия до $4,5 \pm 0,2$ мг/дл, гипокальциемию – до $6,0 \pm 0,3$ мг/дл, повышение активности щелочной фосфатазы – до 574 ± 96 U/L, диффузную остеопению длинных костей, переломы ребер, что ставит перед необходимостью учитывать риск развития гипермагниемии, чтобы предотвратить её последствия [34].

Таким образом, накопленный опыт показывает, что ионы магния играют не последнюю роль в нормальной физиологии соединительной ткани, а изменения их содержания тесно связаны с такой патологией, как НДСТ.

1.6. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как одна из причин формирования акушерской патологии

Число известных научных работ, посвященных сочетанию НДСТ и беременности, крайне ограничено. В имеющихся исследованиях освещаются лишь некоторые аспекты этой проблемы. В литературе ведется обсуждение вопросов относительно проявления НДСТ в органах репродуктивной системы. Актуальность изучения НДСТ в акушерстве и гинекологии определяется тем, что данная патология зачастую приводит к развитию urgentных ситуаций, повышающих распространенность осложнений беременности и родов, репродуктивных и неонатальных потерь [72, 124].

Генерализованный характер повреждений соединительной ткани, при которых в патологический процесс вовлечены органы репродуктивной системы, каким-то образом отражается на течении беременности и родов. Немно-

гочисленные работы, посвященные изучению сочетания НДСТ и беременности, освещают фрагментарно некоторые аспекты проблемы [15].

Скудные данные о влиянии НДСТ на исход беременности поздних сроков связаны с широкой распространенностью дисплазии в популяции (1,8–38,0%) и тяжестью осложнений (нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболия и внезапная смерть) [23, 24, 65, 71]. Наиболее изученным проявлением НДСТ является пролапс митрального клапана (ПМК). Чаще ПМК протекает с маловыраженной клинической картиной и имеет благоприятный прогноз. Однако ПМК в сочетании с нарушениями сердечного ритма, недостаточностью кровообращения, тромбоэмболией, присоединением инфекционного эндокардита завершается и смертью. Во время беременности возникает дополнительная нагрузка на ССС с увеличением сердечного выброса, объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, что способствует развитию перечисленных осложнений [12, 15]. Вместе с тем ряд исследователей не зарегистрировали существенного увеличения их количества у женщин с ПМК [107].

Из осложнений беременности у пациенток с НДСТ встречаются преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды, родовой травматизм (разрывы промежности и влагалища) и большие по объему кровопотери в родах [72, 81, 118]. Установлена взаимосвязь между количеством и выраженностью фенотипических проявлений ДСТ и частотой истмико-цервикальной недостаточности [17, 37, 56, 85].

Возможным объяснением акушерских осложнений у пациенток с НДСТ служит диагностируемый эндокринный дисбаланс. Единичные работы свидетельствуют о распространенности нейроэндокринных расстройств, проявляющихся гипоестрогенным гормональным фенотипом, нарушениями менструального цикла и предменструального синдрома, овариальными дисфункциями у пациенток с фенотипическими признаками ДСТ [101]. Существует мнение о том, что по мере прогрессирования беременности усиливаются проявления НДСТ [80, 101]. Не случайно у женщин с НДСТ преэклампсия,

угроза прерывания, плацентарная недостаточность чаще диагностируются в третьем триместре.

В последах, полученных от женщин с НДСТ, в частности в плодных оболочках плаценты и пуповине, обнаруживают такие морфологические изменения, как расслоение базального и уменьшение компактного слоя, хаотичность расположения коллагеновых фибрилл, повреждение органелл в миоцитах и фиброцитах всех возможных локализаций, деструкция эндотелиоцитов в капиллярах [74].

Дети, рожденные от матерей с НДСТ, характеризуются низкой массой тела, наличием фенотипических признаков, входящих в группу стигм дизэмбриогенеза (дисплазия ушных раковин и тазобедренного сустава, сужение носовых каналов, плосковальгусные или плосковарусные стопы, МАР сердца), нарушением ранней адаптации, сопровождающейся большей потерей массы тела и поздним ее восстановлением [8, 24, 65].

Итак, НДСТ свойственна разнообразная клиническая симптоматика, отсутствие четких диагностических критериев, противоречивые мнения о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной патологии, особенно у женщин репродуктивного возраста, как вне, так и при беременности.

1.7. Морфологические изменения в провизорных и репродуктивных органах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Согласно скудным сведениям литературы, фрагментарно изучены морфологические изменения при НДСТ у женщин в таком провизорном органе, как послед, и в репродуктивном органе – матке, точнее, в области рубца на матке после операции кесарева сечения при его несостоятельности.

Данная проблема значима и интересна, поскольку изменения в эндометрии во время беременности и в прегравидарный период, осложнения беременности и родов, а также особенности течения раннего неонатального периода изучены явно недостаточно [15, 62, 63, 146].

В последних исследованиях показана ведущая роль эндометрия в ранних процессах гестации [147]. Детально изучены иммунологические показатели, воспалительные факторы, эндокринные влияния, их значение в патогенезе невынашивания беременности [1], тогда как влияние самой ДСТ на состояние эндометрия не исследовано. Одна из важнейших функций эндометрия – его ферментная активность (в полости матки активный фибринолиз предупреждает образование тромбов и формирование внутриматочной адгезии, эстрогены стимулируют фибринолиз, прогестерон подавляет этот процесс за счет увеличения концентрации его ингибиторов [47], показана вовлеченность фибринолиза в процессы имплантации и плацентации) [88]. Все это свидетельствует о важной роли плазминовой системы эндометрия в развитии беременности на ранних сроках. Благодаря адекватности состояния эндометрия в фертилизующем цикле и в последующем на протяжении беременности в материнском организме формируется и совершенствуется сложная многокомпонентная система «мать – плацента – плод», в которой уникальным провизорным и полифункциональным органом является послед, изменяющийся структурно и функционально на протяжении всего срока. Морфофункциональная система обеспечивает физиологическое течение беременности и внутриутробное развитие плода. Содружественная, в ряде случаев взаимозаменяемая функциональная связь компонентов системы в конечном итоге направлена на достижение единственного результата – рождение доношенного здорового ребенка, не только соответствующего по антропометрическим параметрам гестационному сроку, но и зрелого в морфофункциональном плане [5]. Принимая во внимание обозначенное выше, становится понятным, что роль функциональной системы чрезвычайно велика

не только при физиологическом течении беременности, но и при заболеваниях матери, которые наряду с изменениями внешней среды осложняют течение беременности, родов и создают неблагоприятные условия для внутриутробного развития ребенка. Возникает угроза недонашивания плода до 37 недель гестации. Донашивание беременности до родов в срок, наряду с гармоничным внутриутробным развитием плода, адаптированного к изменившимся условиям, обеспечиваются благодаря неограниченным потенциальным возможностям сложной, функционирующей как единое целое системы. В компонентах этой системы, в первую очередь в последе, осуществляются адаптационные изменения и компенсаторные перестройки, изменяющиеся в условиях НДСТ у матерей.

В связи с развитием преэклампсии, эклампсии, преждевременных родов, родового травматизма [65], раннего излития околоплодных вод (38,1%), urgentных ситуаций, связанных с послеродовыми гипотоническими кровотечениями [101] у пациенток с НДСТ частота осложненного течения беременности и родов достигает 87,5% ($p < 0,001$). Нарушения структуры соединительной ткани [56, 101] провоцируют развитие патологии прикрепления плаценты и истмико-цервикальной недостаточности, которые в ряде случаев сочетаются.

Плоды и новорожденные, родившиеся от женщин с НДСТ, в 42,9% случаев недоношены ($p < 0,001$), имеют синдром задержки развития плода, хроническую гипоксию, ишемические и гипоксические повреждения центральной нервной системы, тканевые врожденные пороки развития, более низкую массу при рождении ($p < 0,001$) [8, 24, 65]. НДСТ у детей пубертатного возраста проявляется задержкой формирования вторичных половых признаков [62, 101, 118].

Изучение последствий с использованием обзорных и иммуногистохимических методик (ММР-2 и ММР-9) при плацентарной недостаточности у пациенток с НДСТ установило снижение средней массы плаценты, увеличение количества петрификатов и фибриноида, псевдоинфарктов, нарушение созре-

вания ворсинчатого хориона в виде варианта промежуточных ворсин. Выявлены высокие значения экспрессии MMP-2 и MMP-9 в синцитиотрофобласте терминальных ворсин и децидуальных клетках. Интенсивность иммуногистохимической реакции MMP снижена в цитотрофобласте, расположенном в базальной пластинке. Повышение экспрессии MMP в структурах плацент при плацентарной недостаточности сопровождается нарушением межклеточной кооперации, вызванным деградацией компонентов внеклеточного матрикса. Протеолиз сопровождается дисфункцией и нарушениями структур послета. Морфологические изменения в материнских децидуальных и трофобластических клетках, в плодовых тканях свидетельствуют о развивающейся патологии в компонентах системы «мать – плацента – плод». Структурная патология приводит к таким осложнениям беременности, как преэклампсия (35%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) с формированием ретроплацентарной гематомы (7%), угроза прерывания (36%), истмико-цервикальная недостаточность [118].

Этиология и патогенез плацентарной недостаточности до настоящего времени актуальны и противоречивы. Изучены механизмы плацентарной недостаточности, связанные с инфекционным, гипертензивным, тромбофилическим факторами [133]. Определенное значение в развитии патологии беременности, в том числе плацентарной недостаточности, имеют нарушения формирования и структуры соединительной ткани [62]. Результатом генетических дефектов коллагеновых волокон, нарушений биосинтеза, секреции, сборки и ремоделирования коллагенов является НДСТ [62]. Известно, что деградация интерстициальных, расположенных в базальных мембранах коллагеновых волокон, наряду с другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса, такими как декорин, фибромодулин, фибронектин, протеогликаны [161, 188] происходит при участии MMP.

Изучение с помощью морфологических и иммуногистохимических методик соединительной ткани в зоне рубца на матке, сформированного после

операции кесарево сечение у женщин с НДСТ, показало следующее. Во-первых, в рубцовой области диагностированы дезорганизация соединительной ткани, воспаление и атрофия мышечных и соединительнотканых волокон. Во-вторых, в соединительной ткани рубца обнаружен баланс между коллагеном IV типа и ламинином, кроме этого, уменьшение экспрессии VEGF [15, 74]. В соединительной ткани рубцовой зоны гистологическими методами выявлены очаги мукоидного набухания в сочетании с фибриноидными изменениями коллагеновых волокон, диффузная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и присоединившимися лейкоцитами, а также единичные зоны новообразованных сосудов и признаки патологии в сосудистых стенках микроциркуляторного русла. Кроме этого, в связи с дезорганизацией соединительной ткани диагностированы атрофия и истончение рубцовой ткани. Морфологические изменения в миометрии сводились к очаговым некрозам, заключенным в рубцовую ткань, к перифокальной воспалительной реакции вокруг некротических зон, к интрамуральным гематомам и множеству мелкоточечных или петехиальных кровоизлияний. Иммуногистохимическими методами подтверждено уменьшение экспрессии коллагена IV типа в рубцовой ткани и в базальных мембранах сосудов, а в строме – ламинина. Во всех структурах рубцовой ткани остаётся стабильной экспрессия коллагена III типа и VEGF.

Кроме этого, дезорганизацию соединительной ткани в рубцовой зоне связывают с дефектами репарации, вызванными генетически детерминированным полиморфизмом гена эндоплазматического ретикулума [74]. Сделано заключение о том, что у определенного процента женщин существует предрасположенность к прогностически неблагоприятным для акушеров структурным изменениям органов репродуктивной системы, к которым следует отнести дезорганизацию соединительной ткани и патологию сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, анализ ранее полученных результатов научных исследований НДСТ, проведенных в области акушерства и гинекологии, свидетельст-

вует о минимальном количестве публикаций, имеющих отношение к органам репродуктивной системы. Опубликованные в научной литературе сведения недостаточны и фрагментарны. Клинические или морфологические исследования, касающиеся одного из структурных компонентов матки – эндометрия, до настоящего времени не проводились, поэтому в доступных литературных источниках отсутствуют какие-либо данные по этому вопросу. Не изучены и особенности ферментной активности эндометрия при ПНБ и ДСТ, так же как не исследовано влияние НДСТ на течение беременности в ранние сроки. В немногочисленных публикациях имеется лишь констатация увеличения частоты невынашивания беременности у женщин с НДСТ с объяснением формирования этих процессов развитием истмико-цервикальной недостаточности [85, 101]. Влияние же НДСТ на состояние эндометрия не изучено.

Глава 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика объекта исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения России (директор – д-р мед. наук А. И. Малышкина). Отбор пациенток осуществлялся в гинекологической клинике на базе II и III гинекологических отделений. Лабораторные исследования проводились в лабораториях патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лабораторией – д-р мед. наук, проф. Л. П. Перетятко) и клинической биохимии (зав. лабораторией – д-р мед. наук Г. Н. Кузьменко). На каждую пациентку заполнялась специально разработанная «Карта обследования женщин», в которую вносили результаты клинических наблюдений, дополнительных исследований и основные анамнестические сведения, выкопированные из истории болезни.

Под наблюдением находилось 160 женщин. Были сформированы следующие клинические группы:

1. Контрольная группа ($n = 30$) – женщины без репродуктивных потерь в анамнезе, без НДСТ, обратившиеся с целью подбора метода контрацепции (удаление внутриматочного контрацептива). Группа набрана для сравнения уровня фибринолитической активности (ФА) и содержания ионов магния в эндометрии.
2. Пациентки с ПНБ ранних сроков ($n = 130$) в анамнезе, которые были распределены на две подгруппы:
 - подгруппа сравнения ($n = 57$) – женщины с ПНБ ранних сроков в анамнезе без НДСТ;
 - основная подгруппа ($n = 73$) – пациентки с ПНБ ранних сроков в анамнезе и НДСТ.

Критерии включения в основную подгруппу: наличие двух и более выкидышей ранних сроков (до 12 недель) в анамнезе, у пациенток с НДСТ, согласно классификации Т. Милковской-Дмитровой (2010), включающей: плоскостопие, расширение вен, гипермобильность суставов, патологию органа зрения, деформацию позвоночника, увеличенную растяжимость кожи, длинные тонкие пальцы, аномалию ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов.

Критерии включения в подгруппу сравнения: наличие двух и более выкидышей ранних сроков (до 12 недель) в анамнезе, без НДСТ.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие бесплодия, невынашивания беременности и эктопической беременности.

Критерии исключения из групп исследования: хромосомные аномалии, антифосфолипидный синдром, пороки развития гениталий, гиперандрогения, гиперпролактинемия, тромбофилии.

2.2. Методы исследования

Материалом для исследования у пациенток служили периферическая венозная кровь, биоптаты эндометрия.

Методы исследования:

- клинические, в том числе общепринятое лабораторно-клиническое обследование;
- ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате «Aloka SSD-1700» («Aloka», Япония) с рабочей частотой 3,5 МГц (трансабдоминальное сканирование) и 5,0 МГц (трансвагинальное сканирование);
- морфологические методы исследования включали обзорную гистологию с окраской препаратов гематоксилином и эозином; PAS-реакцию; иммуноги-

- стохимические методы с целью выявления экспрессии MMP-9, TIMP-1, коллагена-IV и виментина; электронную микроскопию;
- биохимические – исследование ФА эндометрия, концентрация магния в эндометрии и в периферической венозной крови.

Клинические методы

Клиническое обследование начиналось с изучения анамнеза. Особое внимание обращалось на заболевания детского возраста, бактериальные и вирусные инфекции, патологию гениталий и других органов и систем, наличие генетической патологии. Уточнялась информация о становлении и характере менструальной, реализованности репродуктивной функции, способах и методах контрацепции, оперативных вмешательствах.

На следующем этапе обследования совместно с терапевтом отделения экстрагенитальной патологии осуществлялся общий осмотр с целью уточнения наличия сопутствующих заболеваний на момент поступления в клинику. При проведении гинекологического осмотра оценивалось состояние слизистой влагалища и шейки матки, общие размеры матки и придатков, характер влагалищных выделений.

В ходе обследования проводились общепринятые лабораторно-клинические исследования: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы и резус-фактора, определение антикоагулянта волчаночного типа, реакция Вассермана и иммуноферментный анализ на выявление ВИЧ-инфицированности и других инфекций, передающихся половым путем (вируса простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции, хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза), общий анализ мочи, бактериоскопия содержимого цервикального канала, влагалища и уретры.

В схему обследования пациенток входило электрофизиологическое исследование для уточнения наличия сердечно-сосудистой патологии и ультра-

звуковое исследование с целью диагностики и исключения патологии матки и эндометрия (анатомической патологии и злокачественных новообразований), размеров и структуры яичников и шейки матки.

Проявления НДСТ оценивали по заключениям профильных специалистов (терапевта, ортопеда, хирурга, стоматолога, офтальмолога, лор-врача), результатам клинического осмотра, данным антропометрического исследования, а также из дополнительных сведений, полученных при инструментальном обследовании, рентгенографии и ультразвуковом исследовании. При осмотре пациенток выявляли внешние признаки, т. е. стигмы дизэмбриогенеза костной, соединительной, мышечной тканей [148].

В данной работе использовали критерии диагностики НДСТ, представленные в классификации Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашева [148]: легкая степень – при регистрации двух главных признаков; средняя – при выявлении трех главных и одного-двух второстепенных, либо четырех главных и одного второстепенного; выраженная – при наличии пяти и более главных признаков и трех второстепенных [148].

Биохимические методы

Исследование уровня магния в периферической крови проводилось на биохимическом анализаторе «SAPPIRE 400» реактивами «Biolabo» (France). Концентрацию ионов магния в эндометрии исследовали методом мокрого озоления в концентрированной азотной кислоте [27]. После определения массы биоптата ткань вносили в 2 мл концентрированной химически чистой азотной кислоты. Пробы выдерживали до полного исчезновения твёрдых частиц. Затем пробы помещали в водяную баню до получения прозрачного раствора. Объём полученного раствора доводили до 7 мл дистиллированной деионизированной водой, после чего в полученном растворе определяли кон-

центрацию ионов магния колориметрическим способом на аппарате «Micro Vitalab» фирмы «Merck» реактивами «Biolabo» (France). Расчёт содержания магния в тканях производился по формуле:

$$x = \frac{c}{m} y, \quad (1)$$

где x – содержание магния в 1 мг ткани,

c – полученная концентрация магния в рабочем растворе,

m – масса биоптата эндометрия,

y – коэффициент, соответствующий массе биоптата, в котором требуется рассчитать содержание магния.

ФА в периферической крови определялась общепринятым лабораторно-клиническим методом.

ФА ткани эндометрия устанавливалась методом фибриновых пластинок [139, 144]. Принцип метода состоит в визуальной регистрации степени растворения фибрина, имеющего вид тонкой пластинки, нанесенной на стеклянную поверхность, с добавлением на пластинку приготовленной к исследованию пробы. В том случае, когда плазма или сыворотка крови, а также тканевый экстракт или серозная жидкость обладают ФА, на пластине, в фибриновом субстрате вокруг внесенной пробы образуется зона лизиса, площадь которой пропорциональна активности.

Для определения общей ФА пользуются непрогретой пластинкой, содержащей плазминоген. Последний в качестве примеси присутствует в субстрате фибриногена и реагирует с активатором исследуемой пробы при нанесении ее на пластинку.

Методика исследования предполагала три этапа:

I этап – приготовление стандартных фибриновых пластинок. В химическом стаканчике осторожно, без образования пены, смешиваются 9 мл раствора фибриногена с 0,2 мл раствора тромбина. Приготовленная смесь выливается в чашку Петри с внутренним диаметром 10 см. Перемещением чашки относительно горизонтальной поверхности добиваются равномерного распределе-

ния полученной смеси по стеклянной плоскости. Далее чашку Петри оставляют на горизонтальной плоскости до полного свертывания фибриногена.

II этап – нанесение материала на пластинку. Исследуемая проба в объеме 3 мг наносится на поверхность холодной пластинки. Чашку Петри помещают в термостат с температурой 37°C на 20 часов. По истечении указанного срока в каждой зоне лизиса измеряют два перпендикулярных диаметра и рассчитывают лизированные площади.

III этап – оценка результатов. Площадь зоны прямо пропорциональна величине ФА исследуемой пробы. ФА рассчитывается по формуле:

$$S = \pi R^2, \quad (2)$$

где S – площадь круга,

π – математическая константа, равная отношению длины окружности к длине ее диаметра и являющаяся постоянной величиной (значение $\pi \approx 3,14$),

R – радиус круга.

Морфологические методы

Материалом исследования служил эндометрий женщин, находящихся на обследовании в гинекологической клинике, полученный на 23–26-й день менструального цикла методом пайпель-биопсии.

С целью комплексного изучения эндометрия материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, в забуференном 10%-ном нейтральном формалине и в фиксаторе Караганова.

Использованный набор фиксаторов позволил выполнить обзорную окраску тканей эндометрия гематоксилином и эозином. Дополнительно оценивали состояние и нарушения соотношения компонентов соединительной ткани, выявленные методом PAS-реакции, предназначенной для диагностики мукополиса-

харидов, простых, таких как гликоген, и сложных мукополисахаридных комплексов, содержащих полисахариды в соединении с белками (гликопротеины).

В ходе гистологических исследований осуществляли качественную сравнительную оценку состояния стромы, железистых структур, эпителия в железах, перестройку спиральных артерий, изменения количества клеток и других компонентов соединительной ткани, коллагеновых и эластических волокон в сосудах эндометрия, а также изменения ультраструктур.

Биопсийный материал делили на части и заключали в различные фиксаторы с целью применения комплекса запланированных методик, начиная с обзорной методики и заканчивая электронной микроскопией. Материал, фиксированный в 10%-ном формалине, проводили согласно общепринятой методике [96]. Объекты доводили до блоков, с которых готовили срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и осуществляли PAS-реакцию.

Выявление гликогена и сложных мукополисахаридов осуществлялось следующим образом. Готовые срезы из дистиллированной воды переносили на предметное стекло, на срез наносили 10 капель раствора йодной кислоты и оставляли на 10 минут. Затем срезы промывали в дистиллированной воде, и на поверхность среза наносили 10 капель реактива Шиффа, приготовленного по Хочкису – Мак-Манусу. Через 20 минут срезы промывали в дистиллированной воде и добавляли на 2 минуты 10 капель раствора метабисульфита калия. После отмывки срезов от красителя в дистиллированной воде, образцы просушивали и на поверхность срезов на 2 минуты наносили 10 капель раствора фиксатора. После очередного полоскания стекол со срезами в дистиллированной воде на поверхность среза на 3 минуты наносили 10 капель красителя – реактива гематоксилина Майера. Затем срезы подсинивали в течение 5 минут, дегидрировали в этаноле, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам под покровные стекла. PAS-реакция позволили выявить в тканях присутствие гликопротеина, полисахаридов, некоторых мукополисахаридов, гликолипидов и ряда жирных кислот [96].

Гистологические и иммуногистохимические методики сочетали с электронной микроскопией стромы и стромальных сосудов и железистого компонента эндометрия. Структурные изменения стромальных и железистых клеток и оргanelл в клетках эндометрия изучали в электронном трансмиссионном микроскопе («ЭВМ-100АК»). Для получения полутонких и ультратонких срезов кусочки тканей эндометрия размером $0,5 \times 0,5$ см фиксировали в растворе Каранова [143]. Фиксирующим началом в растворе является 25%-ный глутаровый альдегид. После фиксации кусочки переносили на пробковую площадку и дополнительно измельчали до объектов величиной 1 мм^3 . Постфиксационная обработка включала: отмывку объектов дважды в $0,1 \text{ М}$ буфере Миллонинга, дополнительную фиксацию 1%-ным раствором четырехоксида осмия на фосфатном буфере в течение 1–1,5 ч. Далее кусочки обезвоживались в этанолах и ацетонах восходящей концентрации. Для предотвращения резкого уменьшения объема кусочков и деформаций структур обезвоживание начинали с 50° этанола, затем проводили через батарею возрастающих по концентрации спиртов и ацетона – 70° , 90° , 96° , 100° . Завершали обезвоживание в абсолютном ацетоне. Материал после обезвоживания переносили в смесь ацетона с эпоксидными смолами.

На последнем этапе кусочки заключали в смесь эпоксидных смол фирмы «Fluka» (Швейцария). Полимеризация объектов проводилась поэтапно при комнатной температуре в течение суток, затем в термостате с возрастающей температурой от $+30^\circ\text{C}$ до $+60^\circ\text{C}$ в течение двух суток. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме «Leica ultracut UCT-7». Предварительно под микроскопом ($\text{CM} \times 100; 400$) оценивали полутонкие срезы, окрашенные метиленом-азур II-фуксином с целью выбора структуры, необходимой для изучения в электронном микроскопе. Далее на блоках проводили прицельную заточку пирамиды таким образом, чтобы интересующая структура или комплекс необходимых клеток находились в центре пирамиды. С прицельно ориентированной на определенный клеточный или стромальный ком-

понент пирамиды в последующем готовили ультратонкие срезы. Срезы по общепринятой методике контрастировали 3%-ным раствором уранилацетата, приготовленном на 100%-ном метиловом спирте с цитратом свинца [96, 143], изучали и фотографировали в электронном микроскопе «ЭВМ-100 АК».

Иммуногистохимическими методами изучали экспрессию основного компонента соединительной ткани – коллагена IV типа, MMP-9, контролирующей деградацию коллагена, TIMP-1, и виментина – фактора межклеточной адгезии фибронектина, относящегося к коллагеновым гликопротеинам и являющегося ключевым белком межклеточного матрикса.

Для выявления функциональных изменений в структурных компонентах эндометрия (клетки стромы, межклеточный матрикс, стромальный компонент, эндометриальные фрагменты спиральных артерий, базальные мембраны, клетки желез) осуществляли иммуногистохимическое исследование запланированных факторов [126, 152]. Реакцию осуществляли на парафиновых срезах после предварительной демаскировки антигена путем двукратного кипячения в цитратном буфере по 5 минут в СВЧ-печи при мощности 650 Вт. Эндogenous пероксидазу блокировали 1%-ным раствором перекиси водорода. В качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела к тканевому ингибитору металлопротеиназы 1-го типа (anti-TIMP-1, клон VT7, Dako, рабочее разведение 1 : 50). Использовали моноклональные мышинные антитела к виментину (anti-Vimentin, клон Vim 3B4, Dako, рабочее разведение 1 : 100) и моноклональные мышинные антитела к коллагену 4-го типа (anti-Collagen IV, клон CIV 22, Dako, рабочее разведение 1 : 40). Визуализацию комплексов антиген – антитело проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом с помощью системы детекции «LSAB2 System, HRP» («ДАКО», Германия) согласно протоколу производителя. Контроль неспецифического окрашивания осуществляли замещением первичных антител 0,1%-ным раствором бычьего сывороточного альбумина с исключением вторичных антител. Результаты иммуногистохимической реакции

оценивали в 10 полях зрения микроскопа по 100 клеток в каждом при увеличении в 400 раз. Индекс экспрессии изучаемых факторов высчитывали по формуле:

$$\text{индекс экспрессии} = \sum P(i) \cdot i / 100, \quad (3)$$

где i – интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3;

$P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Характеристика антител, применяемых в данном исследовании, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика специфических антител,
используемых в исследовании

Антитело	Тип	Изотип	Разведение	Клон	Метод демаскировки	Фирма	Специфичность
Anti-MMP-9	Поликлональные кроличьи антитела	–	1:50	–	Цитратный буфер pH 6,0	Thermo Scientific Дания	Эпителий желез, строма эндометрия, сосуды
Anti-TIMP-1	Моноклональные мышинные антитела	IgG1, kappa	1:50	VT7	Цитратный буфер pH 6,0	Dako Cytomation, Дания	Эпителий желез, строма эндометрия, сосуды
Anti-Vimentin	Моноклональные мышинные антитела	IgG2a, kappa	1:100	Vim3 B4	Цитратный буфер pH 6,0	Dako Cytomation, Дания	Клетки стромы эндометрия, эндотелий сосудов
Anti-Collagen IV	Моноклональные мышинные антитела	IgG1, kappa	1:40	CIV22	Цитратный буфер pH 6,0	Dako Cytomation, Дания	Коллаген 4-го типа – сосуды, строма эндометрия

Примечание. MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа (коллагеназа); TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа.

Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0», «Microsoft Office 2007», «GenStat» и «Open Epi» [125]. Выполнялась проверка распределений на нормальность. Принимая во внимание нормальное распределение признаков, использовались параметрические методы оценки с установлением достоверности различий по t-критерию Стьюдента. При отклонениях от нормального распределения применялись непараметрические методы с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни. Связанные между собой показатели оценивались по парному критерию Вилкоксона. Качественные признаки оценивались с помощью критерия χ^2 . Для малых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Для оценки клинической значимости новых биохимических и морфологических показателей эндометрия применялись интерактивные диаграммы и ROC-анализ с использованием программы «MedCalc».

Общее количество методов и исследований по каждой методике представлено в таблице 2.

Таблица 2

Общее количество проведенных исследований

Методы исследования	Абсолютное число исследований (n = 160)
Клинические	
УЗС	160
ЭКГ	160
Биохимические	
ФА периферической венозной крови	160
ФА эндометрия	133
Уровень магния в эндометрии	80
Уровень магния в крови	64

Патоморфологические	
Обзорные и элективные методики:	
окраска гематоксилином и эозином,	95
PAS-реакция.	29
Иммуногистохимические:	
COLL-IV,	31
ММР-9,	31
TIMP-1,	31
виментин	31
Электронная микроскопия:	
полутонкие срезы,	7
ультратонкие срезы на сетках	7
Всего:	1179

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

В условиях гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России были обследованы 160 женщин. Сравнительная характеристика пациенток представлена в таблицах 3–12.

Возраст женщин во всех группах колебался от 18 до 43 лет (табл. 3). Средний возраст не различался и составил $31,9 \pm 1,2$ года в контрольной группе, $30,7 \pm 0,48$ года – у женщин с ПНБ: в подгруппе сравнения – $29,21 \pm 0,74$ года, в основной – $31,9 \pm 0,6$ года ($p > 0,05$). Основная часть женщин была в возрасте 20–35 лет: в контрольной группе – 63,2%, в группе с ПНБ – 76,87%: в подгруппе сравнения – 82,4%, в основной подгруппе – 72,6%, что также не имело достоверной разницы ($p > 0,05$), причем в подгруппе сравнения достоверно чаще, чем в контрольной, встречались женщины в возрастных пределах 26–30 лет ($p < 0,05$), а в основной подгруппе достоверно чаще, чем в подгруппе сравнения, в пределах 20–25 лет ($p < 0,05$).

Таблица 3

Распределение обследованных женщин по возрасту, абс. (%)

Средний возраст	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ подгруппа сравнения (n = 57)	с НДСТ основная подгруппа (n = 73)
До 20 лет	1 (3,33%)	0	0	0
20–25 лет	5 (16,67%)	28 (21,54%)	17 (29,82%)	11 (15,07%)**
26–30 лет	5 (16,67%)	42 (32,30%)	21 (36,84%)*	21 (28,77%)
31–35 лет	9 (30,0%)	30 (23,08%)	9 (15,80%)	21 (28,77%)
Старше 35 лет	10 (33,33%)	30 (23,08%)	10 (17,54%)	20 (27,39%)

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с контрольной группой, ** – между основной подгруппой и подгруппой сравнения.

Анализ социального положения также не выявил достоверных различий между группами (табл. 4). Подавляющее большинство женщин состояли в браке: в контрольной группе – 73,33%, среди женщин с ПНБ – 81,54%: в подгруппе сравнения – 84,2%, в основной – 79,45% ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 4

Распределение обследованных женщин по социальному положению, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Семейное положение				
В браке	22 (73,33%)	106 (81,54%)	48 (84,2%)	58 (79,45%)
Одинокие	8 (26,67%)	24 (18,46%)	9 (15,8%)	15 (20,55%)
Образование				
Высшее	9 (30,0%)	67 (51,54%)*	30 (52,63%)*	37 (50,68%)
Неоконченное высшее	5 (16,66%)	7 (5,385%)	2 (3,51%)	5 (6,85%)
Среднее специальное	12 (40,0%)	33 (25,385%)	12 (21,05%)	21 (28,77%)
Среднее	2 (6,67%)	15 (11,54%)	11 (19,30%)	4 (5,48%) [×]
Начальное	2 (6,67%)	8 (6,15%)	2 (3,51%)	6 (8,22%)
Род занятий				
Работающие	11 (36,6%)	96 (73,8%)*	39 (68,4%)*	57 (78,08%)*
Служащие	3 (10%)	4 (3,07%)	1 (1,75%)	3 (4,1%)
Медицинские работники	3 (10%)	6 (4,61%)	2 (3,5%)	4 (5,48%)
Студентки	5 (16,6%)	7 (5,38%)	6 (10,5%)	1(1,37%)* [×]
Безработные	8 (26,6%)	17 (13,08%)	9 (15,8%)	8 (10,96%)

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между основной подгруппой и подгруппой сравнения: [×] – $p < 0,05$, ^{xx} – $p < 0,02$.

Высшее образование имели 30,0% женщин контрольной группы, 51,54% пациенток с ПНБ ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой): 52,63% – в подгруппе сравнения, что достоверно чаще, чем в контрольной ($p < 0,05$), 50,68% – в основной подгруппе. Незаконченное высшее образование получили 16,66% женщин контрольной группы и 5,385% пациенток с ПНБ: 3,51% – в подгруппе сравнения и 6,85% – в основной ($p > 0,05$ во всех случаях); среднее и среднеспециальное: 46,67% – в контрольной группе, 36,925% женщин с ПНБ: в подгруппе сравнения – 40,35%, в основной – 34,25% ($p > 0,05$ во всех случаях).

При анализе социального положения (табл. 4) выявлено, что к категории работающих принадлежало 36,6% женщин контрольной группы и 73,8% пациенток с ПНБ ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой): в подгруппе сравнения – 68,4%, в основной – 78,08% ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Средний возраст наступления менархе в контрольной группе составил $13,4 \pm 0,2$ года, у женщин с ПНБ – $13,3 \pm 0,13$ года, причем в подгруппе сравнения – $13,16 \pm 0,21$ года, а в основной подгруппе – $13,4 \pm 0,17$ года, без статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях), что соответствует среднепопуляционным показателям. Раннее становление менструальной функции (до 11 лет) отмечалось у 6,7% женщин контрольной группы и у 8,46% пациенток с ПНБ: в подгруппе сравнения – 5,26%, в основной подгруппе – 10,96% ($p > 0,05$ во всех случаях).

Позднее (после 16 лет) становление менструальной функции отмечалось у 3,3% женщин контрольной группы, у пациенток с ПНБ достоверно чаще – в 16,15% случаев ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), преимущественно за счет основной подгруппы – 19,18% ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), в подгруппе сравнения частота позднего менархе составила 12,28% ($p > 0,05$) (табл. 5).

Менструальная функция в виде регулярных менструальных циклов продолжительностью от 21 до 35 дней выявлена у 100% женщин контрольной группы со среднегрупповой длительностью менструального цикла

28,4 ± 0,3 дня, у 96,15% пациенток с ПНБ со среднегрупповой длительностью менструального цикла 28,3 ± 0,2 дня: у 92,7% женщин подгруппы сравнения и у 98,6% женщин основной подгруппы (средняя длительность менструального цикла 28,3 ± 0,4 и 28,4 ± 0,3 дня соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Лишь у 3,5% пациенток подгруппы сравнения и у 1,4% женщин основной встречались циклы по типу опсоменореи с длительностью от 36 до 42 дней, в среднем составив 38,6 ± 0,3 дня ($p > 0,05$).

Таблица 5

Становление и характер менструальной функции у обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Средний возраст менархе, лет	13,4 ± 0,2	13,3 ± 0,13	13,16 ± 0,21	13,4 ± 0,17
Menarche, абс. (%):				
раннее	2 (6,7%)	11 (8,46%)	3 (5,26%)	8 (10,96%)
своевременное	27 (90%)	98 (75,39%)*	47 (82,46%)	51 (69,86%)**
позднее	1 (3,3%)	21 (16,15%)* **	7 (12,28%)	14 (19,18%)* **
Средняя продолжительность менструального цикла, дней	28,4 ± 0,3	28,4 ± 0,2	28,3 ± 0,4	28,4 ± 0,3
Средняя длительность менструальных кровотечений, дней	4,96 ± 0,2	4,9 ± 0,11	4,95 ± 0,18	4,8 ± 0,15
Опсоменорея, абс. (%)	0	3 (2,3%)	2 (3,5%)	1 (1,4%)
Альгоменорея, абс. (%)	0	18 (13,8%)* **	6 (10,52%)* **	12 (16,4%)* **
Гиперполименорея, абс. (%)	0	2 (1,54%)	2 (3,5%)	0

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,001$.

Длительность менструального кровотечения не превышала 7 дней у всех женщин контрольной и основной подгруппы. Лишь у 3,5% пациенток подгруппы сравнения менструации носили характер меноррагий, их длительность превышала 7 дней и составила в среднем $8,5 \pm 0,5$ дня соответственно ($p > 0,05$).

Средний возраст начала половой жизни в группах не различался и составил $18,5 \pm 0,3$ года у женщин контрольной группы; $18,4 \pm 0,2$ года – у пациенток с ПНБ: $18 \pm 0,23$ года в подгруппе сравнения и $18,6 \pm 0,28$ в основной ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Средний возраст начала половой жизни, лет	$18,5 \pm 0,3$	$18,4 \pm 0,2$	$18 \pm 0,23$	$18,6 \pm 0,28$
Беременности в анамнезе, абс. (%)	30 (100%)	130 (100%)	57 (100%)	73 (100%)
Среднее количество беременностей	$1,8 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,13$	$3,28 \pm 0,21$	$3,31 \pm 0,16$
Медицинские аборт, абс. (%)	7 (23,3%)	45 (34,6%)	19 (33,3%)	26 (35,6%)
Ранние выкидыши, абс. (%)	0	130 (100%)*	57 (100%)*	73 (100%)*
Поздние самопроизвольные выкидыши, абс. (%)	0	3 (2,3%)	0	3 (4,1%)
Эктопическая беременность, абс. (%)	0	2 (1,54%)	1 (1,7%)	1 (1,4%)
Бесплодие, абс. (%), в том числе:	0	47 (36,15%)*	15 (26,3%)*	32 (43,8%)* [×]
первичное	0	3 (2,3%)	1 (1,75%)	2 (2,7%)
вторичное	0	44 (33,8%)*	14 (25%)*	30 (41,09%)* [×]
Средняя длительность бесплодия, годы	0	$3,02 \pm 0,4$	$2,28 \pm 0,32$	$3,36 \pm 0,5$

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой:

* – $p < 0,001$; между основной подгруппой и подгруппой сравнения: [×] – $p < 0,05$.

Выявлены существенные различия между группами в характере генеративной функции (табл. 6). В контрольной группе отсутствовали женщины с ПНБ ($p < 0,001$). Поздние выкидыши были только у 4,1% женщин основной группы ($p > 0,05$).

В анамнезе женщин с ПНБ бесплодие встречалось у 36,15% ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Первичное бесплодие встречалось с частотой 2,3% (в подгруппе сравнения – у 1,75%, в основной – у 2,7%; $p > 0,05$ во всех случаях), а вторичное бесплодие – у 33,8% женщин с ПНБ ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), причем достоверно чаще, чем в других группах в основной – 41,09% ($p < 0,05$). В контрольной группе бесплодие не зафиксировано.

Средняя длительность бесплодия у женщин с ПНБ составила $3,02 \pm 0,4$ года: в подгруппе сравнения – $2,28 \pm 0,32$, в основной – $3,36 \pm 0,5$ ($p > 0,05$).

В среднем на одну пациентку контрольной группы и группы с ПНБ приходилось $1,8 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,13$ беременности соответственно (в подгруппе сравнения – $3,28 \pm 0,21$, в основной – $3,1 \pm 0,16$) ($p > 0,05$).

Медицинскими абортами беременность прерывали 23,3% женщин контрольной группы (в среднем $1,5 \pm 0,24$ аборта) и 34,6% пациенток с ПНБ: в подгруппе сравнения – 33,3%, в основной – 35,6% ($p > 0,05$) (в среднем $1,4 \pm 0,1$ аборта: в подгруппе сравнения – $1,5 \pm 0,2$, в основной – $1,37 \pm 0,16$) ($p > 0,05$).

У 1,54% женщин с ПНБ встречалась эктопическая беременность (трубная), достоверно не различаясь в подгруппе сравнения и основной: 1,7 и 1,4% соответственно ($p > 0,05$). В контрольной группе данная патология отсутствовала.

Контрацепцию применяли 89,4% женщин (табл. 7). Женщины контрольной группы применяли внутриматочную спираль (ВМС) – 13,33%, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 33,33%, барьерную контрацепцию – 30,0%; сочетали различные методы 6,67% женщин ($p > 0,05$).

Женщины с ПНБ использовали ВМС в 6,92% случаев: 3,51 и 9,59% в подгруппе сравнения и основной соответственно ($p > 0,05$). КОК – 40,77% пациенток: 36,84 и 43,83% – в подгруппе сравнения и основной соответственно

($p > 0,05$). Барьерную контрацепцию – 19,23% женщин: 22,81 и 16,44% соответственно ($p > 0,05$). Сочетали различные методы планирования семьи 12,31% пациенток: 8,77 и 15,07% соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 7

Распределение обследованных женщин по способам контрацепции, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
ВМС	4 (13,33%)	9 (6,92%)	2 (3,51%)	7 (9,59%)
КОК	10 (33,33%)	53 (40,77%)	21 (36,84%)	32 (43,83%)
Барьерный метод	9 (30,0%)	25 (19,23%)	13 (22,81%)	12 (16,44%)
Coitus interruptus	3 (10,0%)	12 (9,23%)	7 (12,28%)	5 (6,85%)
Сочетание различных методов	2 (6,67%)	16 (12,31%)	5 (8,77%)	11 (15,07%)
Не использовали контрацепцию	2 (6,67%)	15 (11,54%)	9 (15,79%)	6 (8,22%)

Структура гинекологических заболеваний в анамнезе представлена в таблице 8. В контрольной группе хронический эндометрит встречался в 13,3% случаев, тогда как у женщин с ПНБ – в 54,6%, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В подгруппе сравнения – у 75,4%, что достоверно чаще, чем в контрольной ($p < 0,001$). В основной подгруппе хронический эндометрит был выявлен у 38,3% женщин, что также достоверно чаще, чем в контрольной ($p < 0,01$), однако достоверно реже, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$).

Хронический воспалительный процесс придатков матки имел место у 36,6% пациенток контрольной группы и у 42,3% женщин с привычным невынашиванием беременности: 36,8 и 46,6% в подгруппе сравнения и основной подгруппе соответственно ($p > 0,05$). Заболевания шейки матки (эктопия, эндоцервицит) отмечали 23,3% женщин контрольной группы и 26,15% пациенток с ПНБ: 21,05 и 30,13% соответственно ($p > 0,05$). Кистозно изменённые

яичники встречались у 10% женщин контрольной группы и у 11,5% пациенток с ПНБ: у 7,0 и у 15,07% в подгруппе сравнения и основной подгруппе соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Также не было достоверной разницы в частоте спаечного процесса в полости малого таза. Так, у женщин с ПНБ частота данной патологии составила 4,6%: 1,75 и 6,87% в подгруппе сравнения и основной подгруппе соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 8

Частота гинекологической патологии в анамнезе, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Хронический сальпинго-офорит (аднексит)	11 (36,6%)	55 (42,3%)	21 (36,8%)	34 (46,6%)
Хронический эндометрит	4 (13,3%)	71 (54,6%)**	43 (75,4%**)	28 (38,3%)* [×]
Эктопия шейки матки	7 (23,3%)	34 (26,1%)	12 (21,05%)	22 (30,13%)
Кистозно изменённые яичники	3 (10%)	15 (11,5%)	4 (7,0%)	11 (15,07%)
Спаечный процесс малого таза	0	6 (4,6%)	1 (1,75%)	5 (6,8%)

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$; между основной подгруппой и подгруппой сравнения: [×] – $p < 0,001$.

В таблице 9 представлена структура гинекологических заболеваний на момент обследования. Эктопия шейки матки была выявлена у 3,3% женщин контрольной группы и у 4,6% пациенток с ПНБ ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой), в подгруппе сравнения – у 10,5%, что достоверно чаще, чем в основной ($p < 0,01$). Хронический воспалительный процесс придатков матки диагностирован у 6,6% женщин контрольной группы и у 8,46% пациенток с ПНБ: у 8,7% больных без НДСТ и у 8,2% женщин с НДСТ

($p > 0,05$ во всех случаях). Не было выявлено достоверной разницы по частоте встречаемости хронического эндометрита. Так, данная патология была диагностирована у 4,6% женщин с ПНБ: у 5,26% в подгруппе сравнения и у 4,1% – в основной ($p > 0,05$ во всех случаях). В контрольной группе хронический эндометрит выявлен не был. Достоверно чаще, чем в контрольной группе, у женщин с ПНБ встречалась миома матки – в 9,23% случаев ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой): в подгруппе сравнения – у 8,7% ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой), в основной – у 9,6% ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной).

Таблица 9

Частота гинекологической патологии на момент обследования, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Эктопия шейки матки	1 (3,3%)	6 (4,6%)	6 (10,5%) [×]	0
Хронический сальпингоофорит (аднексит)	2 (6,6%)	11 (8,46%)	5 (8,7%)	6 (8,2%)
Хронический эндометрит	0	6 (4,6%)	3 (5,26%)	3 (4,1%)
Миома матки	0	12 (9,23%)**	5 (8,7%)*	7 (9,6%)**
Параовариальные кисты	0	1 (0,77%)	1 (1,75%)	0
Функциональные кисты яичников	0	5 (3,85%)	3 (5,26%)	2 (5,5%)

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; между основной подгруппой и подгруппой сравнения: [×] – $p < 0,01$.

При анализе частоты вирусно-бактериальной инфекции, выявленной методом ИФА (табл. 10), установлено, что у женщин с ПНБ достоверно чаще

встречалась микоплазменная, уреоплазменная, хламидийная, герпетическая и цитомегаловирусная инфекция ($p < 0,05$). При сравнении частоты случаев инфицирования в подгруппе сравнения и основной достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 10

Частота инфицированности урогенитальными инфекциями, абс. (%)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 30)	Группа женщин с ПНБ (n = 130)
HSV 1,2 IgM	0	7 (5,38%)**
HSV 1,2 IgG	14 (46,67%)	90 (69,23%)*
CMV IgM	0	5 (3,85%)*
CMV IgG	12 (40%)	83 (63,85%)*
Chlamydia trachomatis IgM	0	5 (3,85%)*
Chlamydia trachomatis IgG	1 (3,3%)	16 (12,31%)*
Ureaplasma urealyticum IgA	0	12 (9,23%)***
Ureaplasma urealyticum IgG	3 (10%)	31 (23,85%)*
Mycoplasma Hominis IgA	0	9 (6,92%)***
Mycoplasma Hominis IgG	2 (6,67%)	25 (19,23%)*

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$.

Нами проанализированы данные о характере экстрагенитальной патологии в анамнезе обследованных женщин (табл. 11). У 13,3% женщин контрольной группы встречалась патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический гастроуденит). На втором месте по частоте стояли заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит) – у 10,0% женщин контрольной группы ($p > 0,05$ во всех случаях). На третьем месте – заболевания ССС преимущественно в виде вегетососудистой дистонии: у 6,6% пациенток контрольной группы, что достоверно реже, чем в основной подгруппе ($p < 0,01$).

Структура экстрагенитальной патологии в анамнезе, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Артериальная гипертензия	0	11 (8,46%)**	1 (1,75%)	10 (13,69%)** ^{xx}
Вегетососудистая дистония	2 (6,6%)	14 (10,77%)	2 (3,5%)	12 (16,4%)** ^{xx}
Варикозное расширение вен	0	23 (17,7%)*	0	23 (31,5%)*
Хронический бронхит	0	12 (9,23%)**	4 (7,02%)*	8 (10,9%)*
Бронхиальная астма	0	4 (3,07%)	0	4 (5,48%)* ^x
Хронический тонзиллит	1 (3,33%)	1 (0,77%)	0	1 (1,4%)
Эутиреоз	1 (3,33%)	3 (2,31%)	0	3 (4,1%)
Гипотиреоз	0	1 (0,77%)	0	1 (1,4%)
Хронический гастрит	4 (13,3%)	22 (16,92%)	6 (10,53%)	16 (21,9%)
Хронический холецистит	0	1 (0,77%)	1 (1,75%)	1 (1,4%)
Хронический панкреатит	1 (3,33%)	3 (2,31%)	0	3 (4,1%)
Рефлюксная болезнь	3 (10%)	5 (3,85%)	0	5 (6,8%) ^x
Дискинезия желчевыводящих путей	0	2 (1,54%)	0	2 (2,7%)
Хронический пиелонефрит	0	17 (13,08%)*	4 (7,02%)	13 (17,8%)*
Хронический цистит	3 (10%)	10 (7,69%)	4 (7,02%)	6 (8,2%)
Мочекаменная болезнь	0	2 (1,54%)	0	2 (2,7%)
Аллергические реакции	0	34 (26,15%)*	0	34 (46,57%)*
Частые ОРВИ	5 (16,6%)	40 (30,8%)	9 (15,9%)	31 (42,5%)* ^{xx}
Детские инфекции	26 (86,6%)	108 (83,07%)	48 (84,21%)	60 (82,19%)
Оперативные вмешательства	0	37 (28,46%)*	11 (19,3%)*	26 (35,6%)* ^x

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой:
 * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между основной подгруппой и подгруппой
 сравнения: ^x – $p < 0,05$, ^{xx} – $p < 0,01$, ^{xxx} – $p < 0,001$.

Пациентки с ПНБ достоверно чаще, чем женщины контрольной, имели в анамнезе артериальную гипертензию – 8,46% ($p < 0,01$), варикозное расширение вен 17,7% ($p < 0,001$), хронический бронхит – 9,23% ($p < 0,01$), хронический пиелонефрит – 13,08% ($p < 0,01$), аллергические реакции – 26,15% ($p < 0,01$). Причем патология ССС, преимущественно в виде варикозного расширения вен нижних конечностей, встречалась только в основной подгруппе с частотой 31,5% ($p < 0,001$).

При сравнительной характеристике хронической соматической патологии ССС у женщин подгруппы сравнения и основной подгруппы второй по частоте была выявлена вегетососудистая дистония – у 3,5 и 16,4% соответственно, причем в основной подгруппе достоверно чаще, чем в других группах ($p < 0,01$). На третьем месте была зафиксирована артериальная гипертензия, которая достоверно чаще встречалась в основной подгруппе – 13,69% ($p < 0,01$).

Бронхолегочная патология преимущественно в виде хронического бронхита встречалась у 7,02 и 10,9% женщин подгруппы сравнения и основной подгруппы соответственно ($p > 0,05$). У 5,48% женщин основной подгруппы встречалась бронхиальная астма ($p < 0,05$ по сравнению с другими группами).

Патология желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастрита встречалась у 10,53 и 21,9% женщин соответственно ($p > 0,05$). Не выявлено достоверной разницы среди заболеваний мочевыделительной системы (диагностирован хронический пиелонефрит у 7,02 и 17,8% женщин соответственно в подгруппе сравнения и основной подгруппе и цистит у 7,02 и 8,21%, $p > 0,05$). Значительно реже в исследуемых группах встречались хронический тонзиллит, хронический холецистит, хронический панкреатит, мочекаменная болезнь ($p > 0,05$ во всех случаях).

Аллергические реакции в виде непереносимости антибиотиков группы пенициллина, витаминов группы В, новокаина и некоторых пищевых продуктов, бытовую аллергию отмечали 46,6% женщин основной подгруппы ($p < 0,001$ по сравнению с другими группами).

Частыми простудными заболеваниями в виде острых респираторно-вирусных инфекций, включая грипп, ангину, обострения хронических тонзиллитов, достоверно чаще страдали женщины основной подгруппы ($p < 0,01$): в подгруппе сравнения – 15,9%, в основной подгруппе – 42,5%.

Женщины с ПНБ достоверно чаще подвергались оперативному лечению, показаниями к которому послужили острый аппендицит, кесарево сечение, папириций, фурункулез ($p < 0,001$), причем чаще в основной подгруппе ($p < 0,05$): 19,3 и 35,6% в подгруппе сравнения и основной подгруппе соответственно.

Экстрагенитальная патология на момент обследования (табл. 12) достоверно чаще встречалась в основной подгруппе преимущественно в виде патологии ССС ($p < 0,001$) и желудочно-кишечного тракта ($p < 0,02$).

Таблица 12

Экстрагенитальная патология на момент обследования, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 57)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 73)
Артериальная гипертензия	0	11 (8,46%)***	1 (1,75%)	10 (13,7%)*** ^{xxx}
Вегетососудистая дистония	2 (6,6%)	13 (10%)	2 (3,5%)	11 (15,07%) ^{xx}
Варикозное расширение вен	0	23 (17,7%)****	0	23 (31,5%)**** ^{xxxx}
Бронхиальная астма	0	4 (3,07%)	0	4 (5,48%)* ^x
Хронический гастрит	1 (3,3%)	16 (12,3%)*	3 (5,26%)	13 (17,8%)** ^{xx}
Хронический цистит	0	6 (4,6%)**	1 (1,75%)	5 (6,85%)*

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,001$; между основной подгруппой и подгруппой сравнения: ^x – $p < 0,05$, ^{xx} – $p < 0,02$, ^{xxx} – $p < 0,01$, ^{xxxx} – $p < 0,001$.

У женщин основной подгруппы была оценена частота встречаемости признаков НДСТ (табл. 13). Наиболее часто встречающимися были признаки, составляющие основу диспластического статуса: деформация позвоночника –

71,2%, патология стопы – 53,4%, миопия – 57,5%, гиперрастяжимость кожи – 34,2%, варикозное расширение вен нижних конечностей – 31,5%, вывихи – 30,1%. По совокупности признаков диспластического статуса были диагностированы следующие степени тяжести НДСТ: легкая степень была у 47,9%, средняя – у 42,6%, тяжелая – у 9,5%.

Таблица 13

**Распространенность признаков
недифференцированной дисплазии соединительной ткани, абс. (%)**

Анализируемый показатель	Группа женщин с ПНБ и НДСТ (основная подгруппа) (n = 73)
Деформация позвоночника	52 (71,2%)
Патология стопы	39 (53,4%)
Миопия	42 (57,5%)
Вывихи	22 (30,1%)
Гиперрастяжимость кожи	25 (34,2%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	23 (31,5%)
Приходящие суставные боли	20 (27,4%)
Искривление носовой перегородки	17 (23,3%)
Патология зубов	14 (19,2%)
Длинные пальцы	12 (16%)
Аномалия прикуса	11 (15,06%)
Дисплазия ушных раковин	10 (13,7%)
Гипермобильность суставов	8 (10,9%)
Грыжи различной локализации	7 (9,6%)

Таким образом, при сравнении клинической характеристики было выявлено, что среди пациенток с ПНБ в отличие от женщин с ненарушенной репродуктивной функцией (контрольная группа) достоверно чаще встречались женщины с высшим образованием, работающие. По характеру и становлению менструальной функции у женщин с ПНБ достоверно чаще выяв-

лено позднее menarche, альгоменорея. У них достоверно чаще встречалось вторичное бесплодие, хронический эндометрит, миомы матки и вирусно-бактериальное инфицирование. В структуре экстрагенитальной патологии как в анамнезе, так и на момент обследования у женщин с ПНБ достоверно чаще встречались хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, а также аллергические реакции и оперативные вмешательства, патология ССС преимущественно в виде артериальной гипертензии и варикозного расширения вен нижних конечностей,

Сравнительная клиническая характеристика пациенток с ПНБ и НДСТ (основная подгруппа) и женщин контрольной группы показала, что в основной подгруппе достоверно чаще встречались пациентки категории работающих. По характеру репродуктивной функции женщин основной подгруппы от лиц контрольной отличало позднее menarche, наличие альгоменарей, вторичного бесплодия. Достоверно чаще в основной подгруппе был выявлен хронический эндометрит в анамнезе и миома матки на момент обследования. Существенные отличия были отмечены при анализе экстрагенитальной патологии: так, в основной подгруппе достоверно чаще встречалась патология ССС, бронхолегочной систем, желудочно-кишечного тракта. Частота аллергических реакций и оперативных вмешательств в основной группе также была достоверно выше.

**Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
И УРОВНЯ МАГНИЯ НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЕ
У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

**4.1. Фибринолитическая активность в периферической крови
и эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности
и недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

Проведенное исследование показало, что ФА сыворотки крови у женщин контрольной группы составила 12%, с колебаниями индивидуальных показателей от 9 до 13% (табл. 14). У женщин с ПНБ независимо от наличия НДСТ ФА достоверно не отличалась от соответствующего показателя контрольной группы ($p > 0,5$).

Таблица 14

Фибринолитическая активность в сыворотке крови женщин
с привычным невынашиванием беременности, %

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 130)	без НДСТ подгруппа сравнения (n = 57)	с НДСТ основная подгруппа (n = 73)
Me	12	12	12	12
C ₂₅ – C ₇₅	11–13	10–13	10–12	10–13
Min – max	9–13	8–14	8–14	8–14

Анализ ФА в эндометрии выявил, что у женщин без репродуктивных потерь в анамнезе (контрольная группа) этот показатель составил 47,1 мм², с колебаниями индивидуальных значений от 28,26 до 626,4 мм² (табл. 15).

У женщин с ПНБ ФА в эндометрии составила 23,55 мм², что достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,02$) с колебаниями индивидуальных показателей от 7,06 до 94,2 мм².

У пациенток с ПНБ без НДСТ (подгруппа сравнения) ФА составила 56,5 мм² и достоверно не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы ($p > 0,05$) с колебаниями индивидуальных показателей от 23,55 до 94,2 мм² (табл. 15).

У женщин с ПНБ и НДСТ (основная подгруппа) ФА эндометрия составил 15,7 мм², что достоверно ниже аналогичного показателя как группы контроля ($p < 0,001$), так и подгруппы сравнения ($p < 0,001$). Индивидуальные показатели колебались в пределах от 7,06 до 28,26 мм².

Таблица 15

Фибринолитическая активность эндометрия
женщин с привычным невынашиванием беременности, мм²

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 103)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 40)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 63)
Me	47,1	23,55*	56,5	15,7** [×]
C ₂₅ – C ₇₅	28,26–63,60	12,56–50,24	32,97–78,10	9,42–19,62
Min – max	28,26–626,40	7,06–94,20	23,55–94,20	7,06–28,26

Примечание. Статистическая значимость различий: с контрольной группой: * – $p < 0,02$, ** – $p < 0,01$; между основной подгруппой и подгруппой сравнения: [×] – $p < 0,01$.

На основании полученных данных был разработан способ диагностики НДСТ у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе, суть которого заключается в том, что у женщины в биоптате эндометрия методом фибриновых пластинок определяют ФА и при значениях ниже

23,55 мм² диагностируется НДСТ с точностью 92,6%, чувствительностью 82,9%, специфичностью 88,0% (патент № 2013116097).

Связи выраженности НДСТ и ФА эндометрия выявлено не было (табл. 16). Так, данный показатель у женщин с НДСТ лёгкой степени составил 14,1 мм² с колебаниями индивидуальных значений от 7,06 до 28,26 мм²; с НДСТ средней степени – 15,7 мм² с колебаниями от 7,06 до 28,26 мм²; с НДСТ тяжелой степени – 12,56 мм², с колебаниями от 9,42 до 28,26 мм² (p > 0,05).

Таблица 16

Фибринолитическая активность эндометрия
в зависимости от выраженности недифференцированной дисплазии
соединительной ткани, мм²

Показатель	I степень (n = 32)	II степень (n = 24)	III степень (n = 7)
Me	14,1	15,7	12,56
C ₂₅ – C ₇₅	9,42–19,62	9,42–23,55	12,56–15,7
Min – max	7,06–28,26	7,06–28,26	9,42–28,26

Корреляционной связи между ФА крови и эндометрия во всех группах не выявлено (табл. 17).

Таблица 17

Корреляционная связь
между фибринолитической активностью
эндометрия и сыворотки крови

Группа	Коэффициент корреляции, r	p
Контрольная группа	0,4	0,16
Подгруппа сравнения	-0,25	0,14
Основная подгруппа	0,03	0,86

4.2. Содержание магния в периферической крови и эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Концентрация магния в крови в контрольной группе составила 0,85 ммоль/л с колебаниями индивидуальных значений от 0,7 до 1,02 ммоль/л (табл. 18); в подгруппе сравнения – 0,8 ммоль/л с колебаниями от 0,5 до 1,08 ммоль/л; в основной подгруппе – 0,72 ммоль/л с колебаниями от 0,05 до 1,14 ммоль/л ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 18

Уровень магния в периферической крови у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, ммоль/л

Показатель	Контрольная группа (n = 14)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 50)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 30)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 20)
Me	0,85	0,77	0,8	0,72
C ₂₅ – C ₇₅	0,78–0,98	0,69–0,92	0,67–0,94	0,69–0,80
Min – max	0,70–1,02	0,05–1,14	0,50–1,08	0,05–1,14

Анализ уровня магния в эндометрии выявил, что данный показатель в контрольной группе составил 0,012 моль/л с колебаниями индивидуальных значений от 0,002 до 0,06 моль/л (табл. 19).

В группе женщин с ПНБ уровень магния в эндометрии был выше, чем в контрольной группе, и составил 0,03 моль/л с колебаниями индивидуальных показателей от 0,004 до 0,24 моль/л ($p < 0,05$).

При этом в подгруппе сравнения среднее содержание магния в эндометрии достоверно не отличалось от аналогичного показателя группы контроля и

составило 0,02 моль/л с колебаниями индивидуальных показателей от 0,004 до 0,21 моль/л ($p > 0,05$).

В группе женщин с ПНБ и НДСТ (основная подгруппа) содержание магния в эндометрии было достоверно выше, чем в контрольной группе, и составило 0,04 моль/л, что сопоставимо с подгруппой сравнения, однако достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,05$). Индивидуальные показатели колебались в пределах от 0,007 до 0,24 моль/л.

Таблица 19

Уровень магния в эндометрии
у женщин с недифференцированной дисплазией
соединительной ткани, моль/л

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Женщины с ПНБ		
		все (n = 50)	без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 18)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 32)
Me	0,012	0,03*	0,02	0,04*
C ₂₅ – C ₇₅	0,004–0,030	0,009–0,077	0,008–0,040	0,012–0,080
Min – max	0,002–0,060	0,004–0,240	0,004–0,210	0,007–0,240

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой:
* – $p < 0,05$.

В таблице 20 представлено содержание магния в эндометрии женщин основной подгруппы, которое достоверно не различалось у женщин с различной степенью выраженности НДСТ.

При исследовании сывороточной концентрации магния и содержания магния в эндометрии не установлено корреляционной связи между ними у здоровых фертильных женщин и у пациенток с ПНБ без НДСТ (табл. 21). У женщин основной подгруппы имеется умеренная прямая связь между уровнем сывороточного магния и его концентрацией в эндометрии ($p < 0,01$).

Таблица 20

Уровень магния в эндометрии в зависимости от выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани, моль/л

Показатель	I степень (n = 14)	II степень (n = 11)	III степень (n = 6)
Me	0,055	0,04	0,013
C ₂₅ – C ₇₅	0,025–0,090	0,010–0,080	0,009–0,080
Min – max	0,007–0,240	0,007–0,202	0,008–0,150

Таблица 21

Корреляционная связь между концентрацией магния в эндометрии и сыворотке крови

Группа	Коэффициент корреляции, r	p
Контрольная группа	0,2	0,5
Подгруппа сравнения	-0,05	0,8
Основная подгруппа	0,5	0,006

Следовательно, эндометрий у женщин с ПНБ и НДСТ претерпевает существенные изменения по своим биохимическим параметрам, проявляющиеся снижением уровня ФА и повышением концентрации магния в эндометрии, что может служить усугубляющим фактором при развитии угрозы невынашивания беременности.

Глава 5. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

5.1. Особенности морфологических характеристик эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Проведено морфологическое исследование биопсий эндометрия, полученных на 23–26-й дни менструального цикла от 40 пациенток с ПНБ без НДСТ (подгруппа сравнения) и 55 женщин с ПНБ и НДСТ (основная подгруппа).

Морфологическое исследование эндометрия выявило несоответствие между предполагаемыми и фактическими структурными изменениями. Так, в подгруппе сравнения лишь у 27,5% пациенток слизистая оболочка полости матки согласно морфологической картине соответствовала поздней стадии лютеиновой фазы цикла, в основной подгруппе соответствие полученных данных предполагаемым имело место в 10,9% случаев ($p < 0,05$).

В эндометрии женщин подгруппы сравнения в позднюю стадию секреции совершаются следующие структурные преобразования. Уменьшается отёк стромы, поэтому происходит сближение стромальных клеток и железистого компонента (рис. 5.1.1, *а*). Расположенные периваскулярно клетки стромы, как и эндотелий сосудов, начинают пролиферировать (рис. 5.1.1, *б*). Пролиферация эндотелия служит одним из стимулирующих факторов спирализации радиальных и базальных артерий эндометрия, завершающейся образованием сосудистых пучков или «клубков» спиральных артерий, расположенных в спонгиозном слое (рис. 5.1.2, *а*). Активируется и завершается первоначально только периваскулярная, а затем перитубулярная трансформация фибробластоподобных клеток эндометрия в предецидуальные (рис. 5.1.2, *б*).

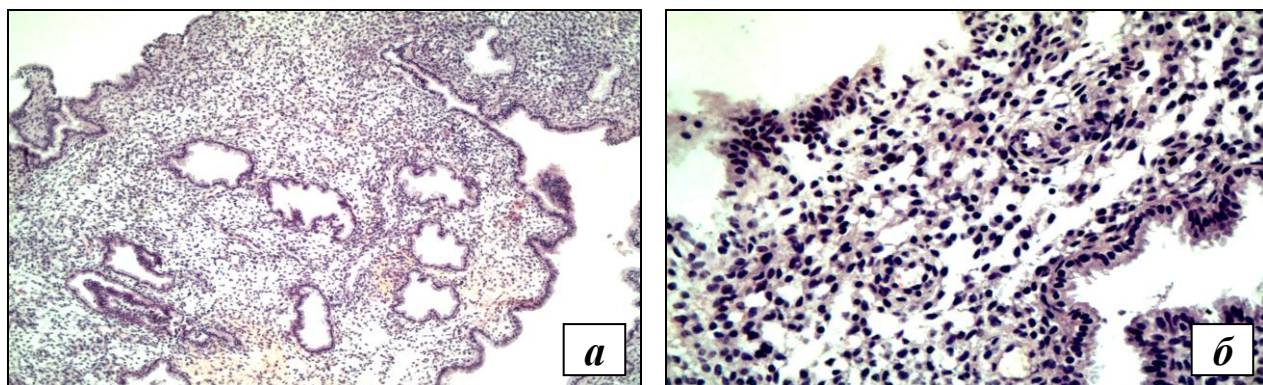


Рис.5.1.1. Морфологические изменения эндометрия поздней стадии секреции: *a* – уменьшение отёка стромы, сближение стромального и железистого компонентов (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 150); *б* – пролиферация эндотелия и стромальных клеток с пераваскулярной локализацией (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 600)

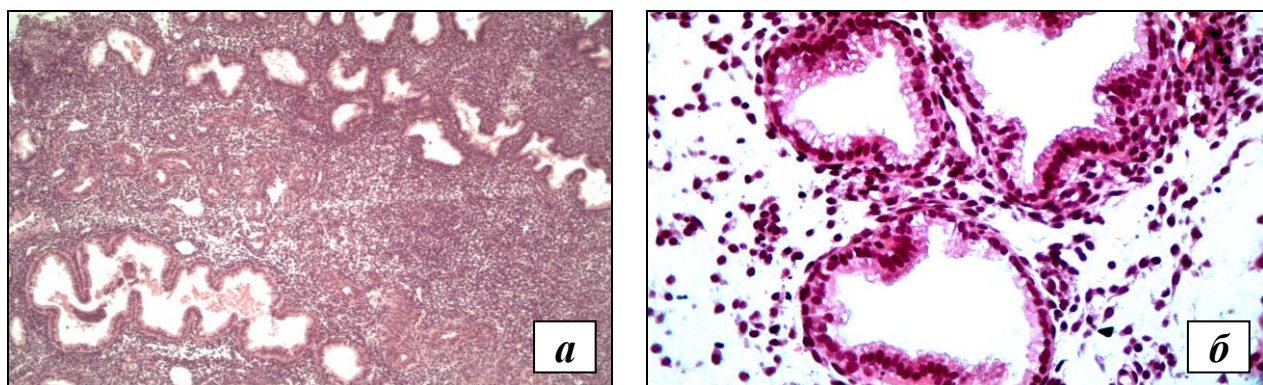


Рис.5.1.2. Структурные изменения в эндометрии поздней стадии секреции: *a* – «клубки» спиральных артерий в спонгиозном слое эндометрия (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 150); *б* – перитубулярная локализация и трансформация фибробластоподобных клеток стромы эндометрия в предецидуальные (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 600)

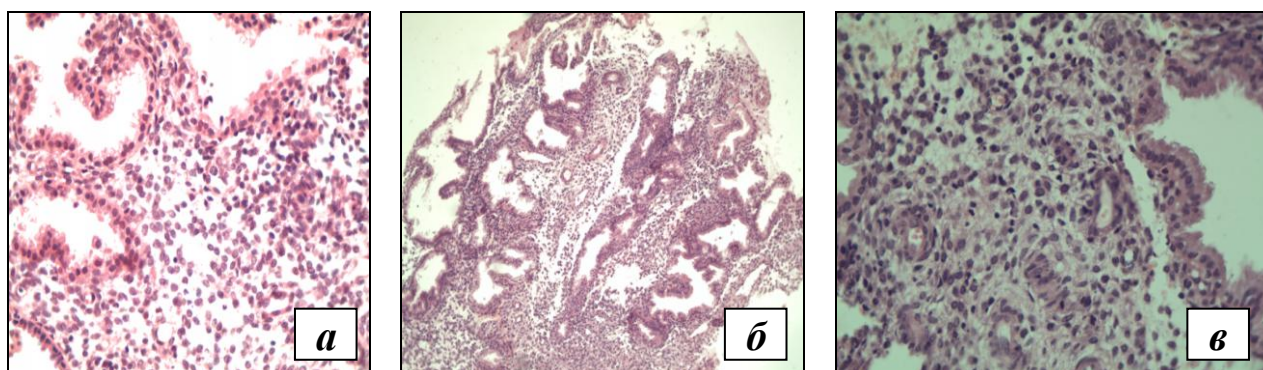


Рис. 5.1.3. Патоморфологические изменения в эндометрии в позднюю стадию секреции: *a* – локальный отёк стромы (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 400); *б* – сближение основных структурных компонентов эндометрия стромального и железистого на фоне уменьшения отека (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 150); *в* – уменьшение спирализации горизонтальных ветвей спиральных артерий с нарушением формирования «клубков» (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 150)

В зонах расположения предецидуальных клеток встречаются эндометриальные гранулоциты, отличающиеся гетерохромным ядром и эозинофильными гранулами в цитоплазме.

Предецидуальные клетки имеют большие размеры, полигональную форму и относительно крупные ядра, в которых равномерно распределен гетеро- и эухроматин. Клетки на промежуточных этапах трансформации напоминают эпителиоидные не только своими размерами, но и овальной формой клеток и ядер. Подобно эндотелиальным, предецидуальные клетки начинают пролиферировать, морфологическим признаком пролиферации является митотическое деление их ядер.

В эндометрии в спонгиозном слое преобладают частично спавшиеся, извитые, крупные, причудливо-звездчатые по форме железы, эпителий которых образует множественные псевдососочки. Между железами располагается стромальный компонент. Поверхностный эпителий эндометрия трансформируется в кубический. Многочисленные субэпителиально расположенные капилляры полнокровные, с дилатированным просветом. К 26-му дню лютеиновой фазы в компактном слое эндометрия прогрессивно продолжается дицидуолизация клеток стромы и уменьшение объема желез спонгиозного слоя за счет сужения их просвета и сближения железистого эпителия.

В эндометрии, полученном от женщин основной подгруппы (ПНБ и НДСТ), по сравнению с подобным эндометрием от пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ), замедляется формирование очагового отека стромы и его распространенность (см. рис. 5.1.3, а). За счет уменьшения отека в строме происходит сближение двух основных структурных компонентов эндометрия – стромального и железистого (см. рис. 5.1.3, б). Активируется пролиферация клеток стромы и сосудистого эндотелия, однако она существенно отстает от пролиферации в группе сравнения. Структурные изменения сосудов преимущественно проявляются перестройкой ветвей артерий эндометрия.

Первой особенностью является спирализация в основном сосудов, образующих горизонтальные ветви (см. рис. 5.1.3, в). Вертикальные сосудистые ветви не подвергаются спирализации, следовательно, в морфологических пре-

паратах артериолы лежат изолированно и визуализируются как один-два сосуда в поперечных срезах. Нарушение спирализации вертикальных ветвей артериол сопровождается анемизацией поверхностных отделов функционального слоя с последующими нарушениями трансформации стромы и железистого компонентов, причиной которых является гиповаскуляризация. Более того, не происходит разделения преобразованного базального слоя на клеточно-стромальный и спонгиозный.

Второй особенностью является неполноценная спирализация горизонтальных ветвей сосудов, проявляющаяся формированием единичных сосудистых пучков, чаще формирующих сосудистые пучки, а не очаговые скопления сосудов. Однако отличием таких «псевдоклубков» является минимальное количество сосудов (от 2 до 4), уменьшение их диаметра и, соответственно, просвета, а также отсутствие каких-либо преобразований мышечно-эластической ткани в стенках сосудов.

В-третьих, на горизонтальных срезах в эндометрии прослеживается морфологическая картина пролиферации сосудов микроциркуляторного русла на фоне гипоплазии ветвей спиральных артерий с нарушением их спирализации и фибриноидным некрозом стенок (рис. 5.1.4, *а*).

Согласно классическим морфологическим канонам, с учетом морфологической картины в эндометрии пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) в позднюю стадию секреции завершается очаговая трансформация фибробластоподобных клеток в прецидуальные, преимущественно в зонах их периваскулярной локализации. При НДСТ трансформация клеток стромы существенно замедляется и формируются промежуточные формы фибробластоподобных клеток, по форме и размерам несущественно отличающиеся от исходных, не имеющих определенной, в том числе периваскулярной, локализации (рис. 5.1.4, *б*). Вместе с тем в строме эндометрия наряду с лимфоцитами увеличивается количество гранулоцитов, формирующих очаговые скопления (рис. 5.1.4, *в*).

Клетки так называемых промежуточных форм располагаются группами или формируют клеточные пласты в строме. Клетки имеют продолговатую

или округлую форму со светлой цитоплазмой и смешанными по распределению хроматина эу- и гетерохроматичными овальными ядрами, расположенными чаще в центре цитоплазмы. Поскольку трансформация стромальных клеток в прецидуальные до 26-го дня цикла не завершена, следовательно, пролиферативная активность промежуточных форм стромальных клеток снижена, что подтверждается отсутствием митотически делящихся ядер.

В связи с отсутствием в лютеиновую фазу четкого разграничения слоев эндометрия на компактный и спонгиозный в биопсийном материале чередуются фрагменты эндометрия с повышенной клеточностью стромы и с преобладанием железистого компонента. Железы имеют умеренно извитую форму, просветы желез частично спавшиеся, в просвете ряда структур содержится флоккулят. В строме под поверхностным эпителием имеются многочисленные функционирующие капилляры. Капилляризация стромы распространяется в подлежащие слои, что расценивается как компенсаторный процесс в ответ на нарушение спирализации и формирование сосудистых «клубков» вертикальными ветвями спиральных артерий.

Эндометрий ранней стадии секреции диагностирован в 27,5% случаев в подгруппе сравнения и в 16,4% – в основной, что в 1,2 раза реже ($p < 0,05$). Для эндометрия ранней стадии секреции, полученного от женщин подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ), характерны следующие преобразования железистого компонента эндометрия. В извитых железах слизистой матки расширяются просветы (рис. 5.1.5, *а*), с завершением фазы пролиферации прекращается митотическое деление ядер железистого эпителия и появляются первые базальные «гликогеновые» вакуоли в цитоплазме клеток (рис. 5.1.5, *б*). Количество базальных вакуолей быстро увеличивается и к 18-му дню в эпителии всех железистых структур визуализируются подобные вакуоли (рис. 5.1.6, *а*). При этом гиперхромные ядра железистого эпителия располагаются на одном уровне дистальнее сформированных вакуолей. Из эпителиальных структур не подвергается вакуольной трансформации только поверхностный эпителий, который остается цилиндрическим.

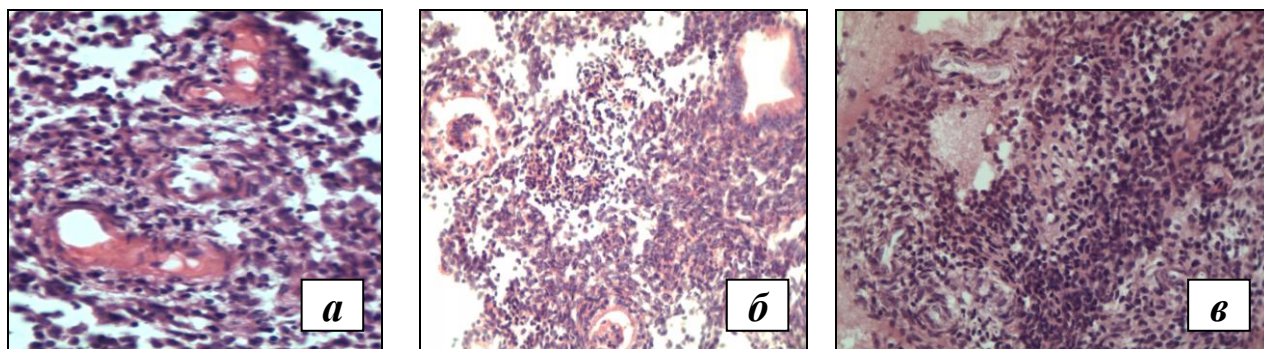


Рис. 5.1.4. Патоморфологические изменения в эндометрии в позднюю стадию секреции: *а* – гипоплазии ветвей спиральных артерий с нарушением их спирализации и фибриноидным некрозом стенок (окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 400$); *б* – промежуточные формы фибробластоподобных клеток без периваскулярной локализации (окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 400$); *в* – увеличение количества лимфоцитов и гранулоцитов с образованием очаговых скоплений, окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 400$)

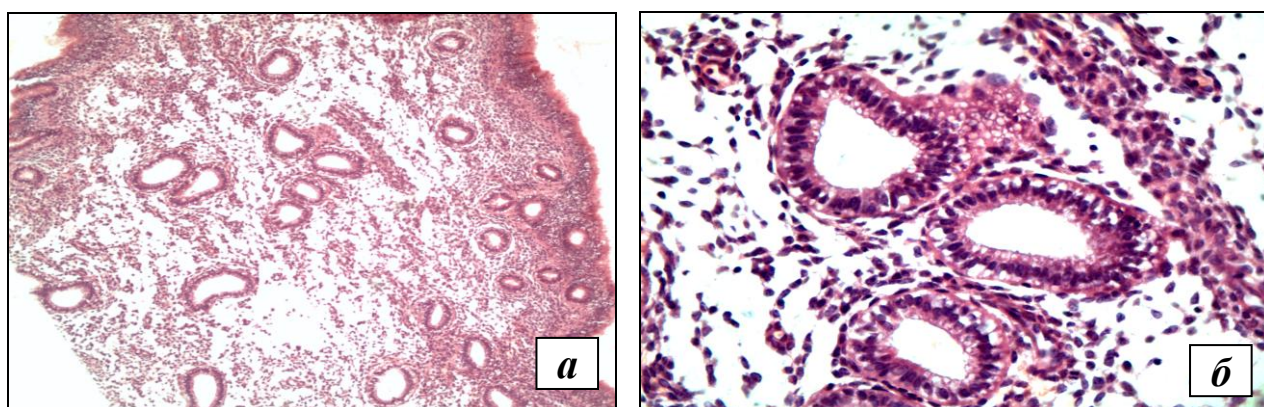


Рис. 5.1.5. Морфологические изменения в эндометрии ранней стадии секреции: *а* – расширение просветов желез в эндометрии (окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 150$); *б* – апикальные и базальные «гликогеновые» вакуоли в цитоплазме призматического эпителия желёз (окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 600$)

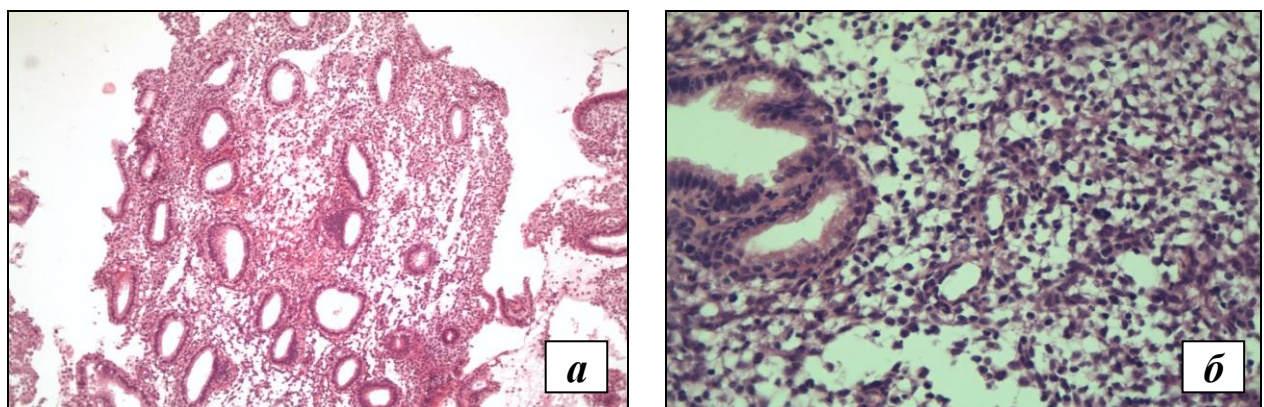


Рис. 5.1.6. Структурные изменения в эндометрии ранней стадии секреции: *а* – базальные вакуоли в эпителии железистых структур эндометрия (окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 150$); *б* – неравномерный очаговый отёк стромы (окр. гематоксилином и эозином, $CM \times 600$)

Стромальный компонент эндометрия находится в состоянии неравномерного очагового отёка (см. рис. 5.1.6, б) с очаговыми физиологическими овуляторными кровоизлияниями, возникающими в результате резкого снижения уровня эстрогенов. В строме имеется достаточное количество мелких полнокровных сосудов, расположенных под эпителием. К 17-му дню цикла (третий день после овуляции) базальные вакуоли железистого эпителия увеличиваются в объёме и перемещаются в апикальную часть клеток из базальной. Перемещение вакуолей сопровождается смещением округлых эухроматичных ядер клеток к базальной мембране желез.

Для эндометрия женщин основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) характерны следующие особенности: замедлением структурных изменений в железистом компоненте эндометрия. Железы слизистой матки в раннюю стадию секреции недостаточно извиты, имеют умеренно расширенные просветы (рис. 5.1.7, а). В цитоплазме железистого эпителия появляются единичные базальные вакуоли наряду с встречающимися митозами в клетках (рис. 5.1.7, б). Количество вакуолей, расположенных базально относительно ядер, увеличивается медленно. К 18-му дню, т. е. к завершению ранней стадии, только в одной трети желез визуализируются описанные вакуоли. Цитоплазматические вакуоли увеличиваются в объёме, однако перемещение их в апикальный край клеток задерживается. Ядра железистого эпителия, содержащие в основном гетерохроматин, располагаются относительно вакуолей и базальной мембраны на разных уровнях (рис. 5.1.7, в). Цитоплазма поверхностного эпителия, как и у пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ), не подвергается вакуолизации. Строма эндометрия находится в состоянии очагового отека, с кровоизлияниями и расположенными под эпителием сосудами микроциркуляторного русла (рис. 5.1.7, г).

У 5,0% пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) и у 25,4% женщин основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) по морфологической картине эндометрий соответствует средней стадии секреции ($p < 0,01$).

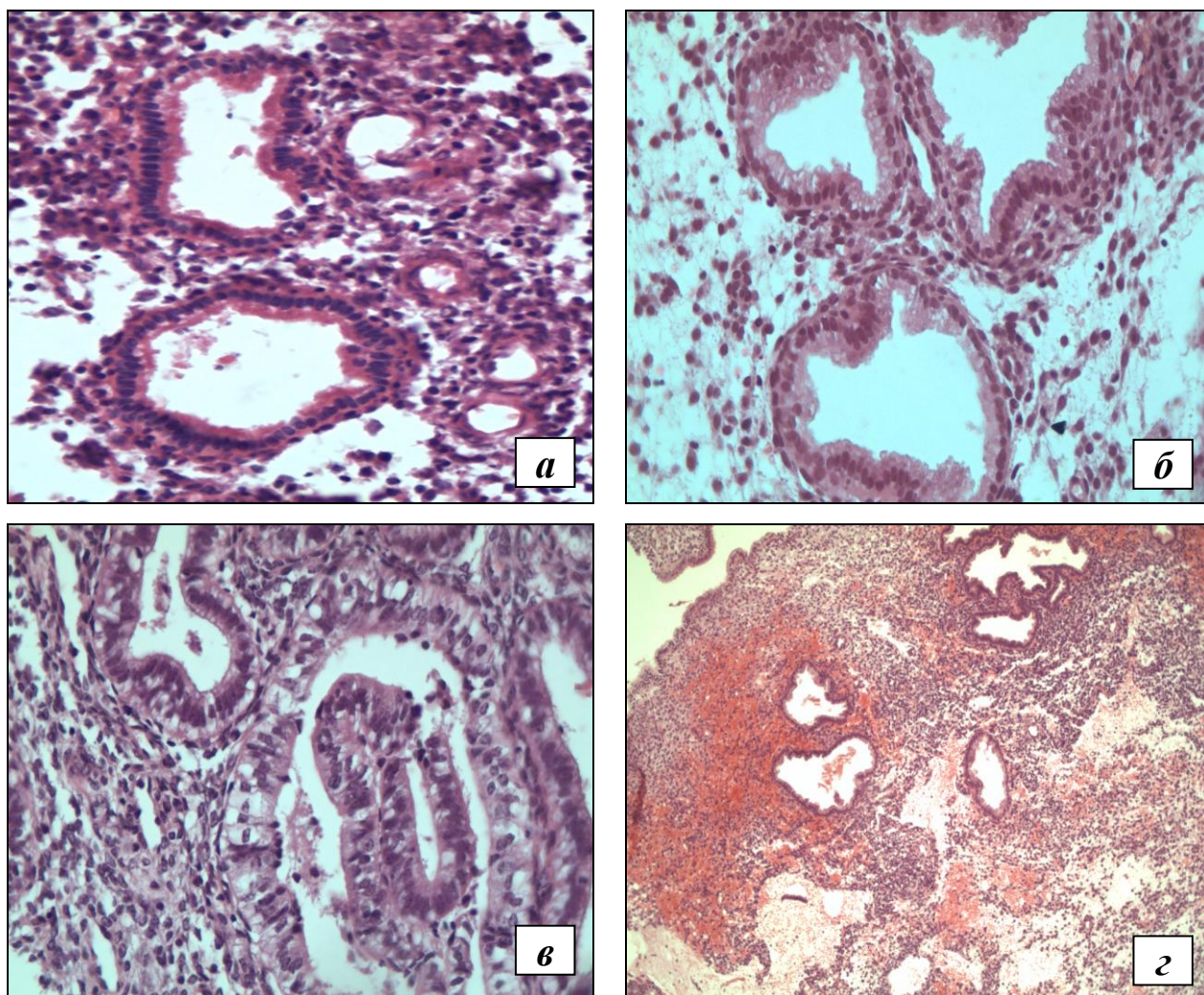


Рис. 5.1.7. Патоморфологические изменения в эндометрии в раннюю стадию секреции: *а* – недостаточная извитость и умеренное расширение просвета желез слизистой матки (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 400); *б* – единичные базальные вакуоли наряду с митозами в железистом эпителии (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 600); *в* – расположение гетерохромных ядер эпителия на разных уровнях относительно вакуолей и базальной мембраны (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 600); *г* – отек, кровоизлияния, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 400)

Морфологическими признаками такого эндометрия в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ) являются извитые с широким просветом железы, находящиеся в состоянии апокриновой секреции (рис. 5.1.8, *а*). В просвете желез содержится переменное количество эозинофильного секрета (рис. 5.1.8, *б*). Ядра железистого эпителия округлые, эухромные, расположены базально (рис. 5.1.8, *в*). Нередко в цитоплазме эпителия желёз встречаются субнуклеарные или апикальные вакуоли (рис. 5.1.8, *г*).

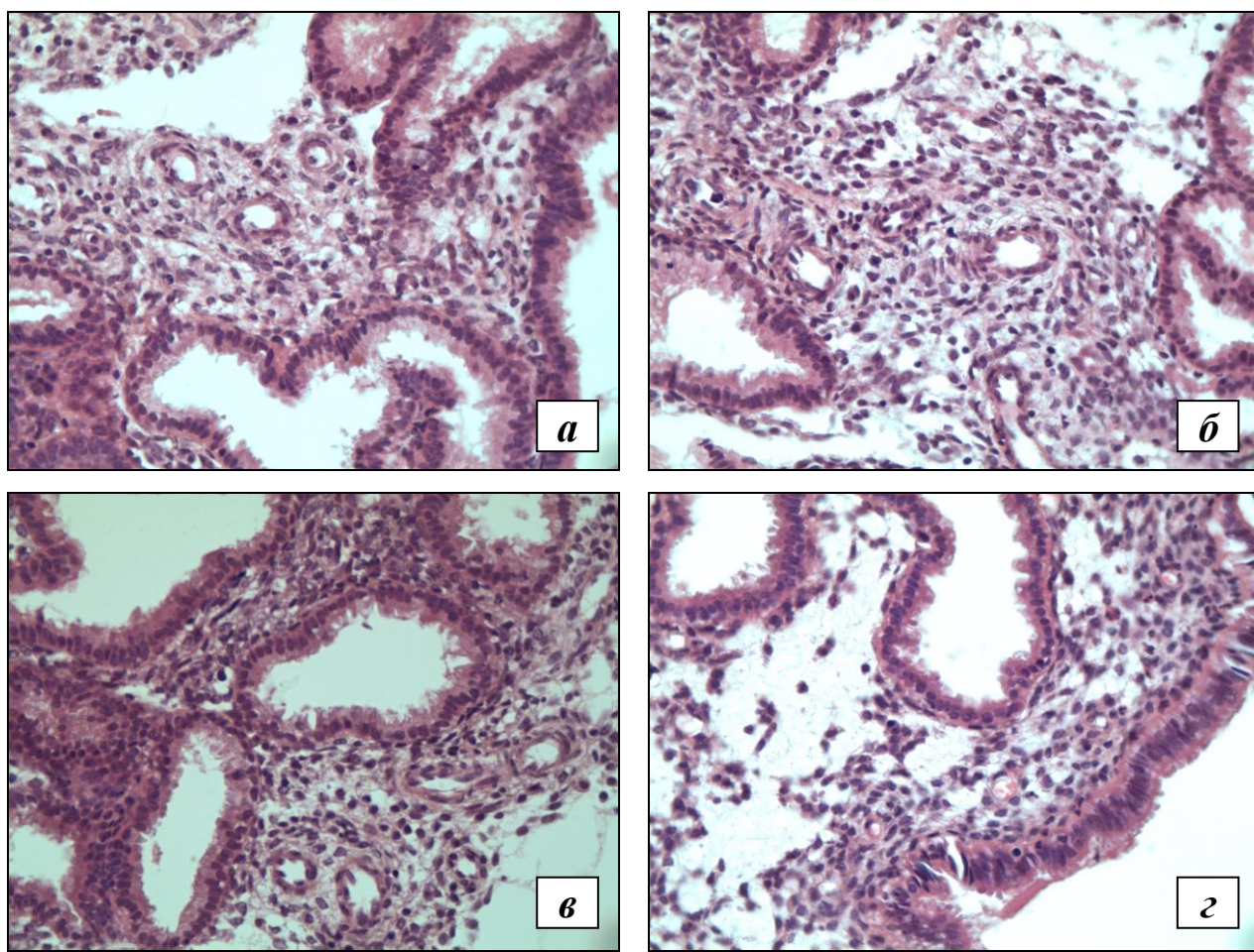


Рис. 5.1.8. Морфологические изменения в эндометрии средней стадии секреции: *а* – извитые с расширенным просветом железы эндометрия в состоянии апокриновой секреции (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$); *б* – эозинофильный секрет в просвете желез (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$); *в* – базальная локализация округлых ядер железистого эпителия (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$); *г* – единичные субнуклеарные вакуоли в цитоплазме клеток (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$)

В строме, первоначально в поверхностном отделе функционального слоя, нарастает отек (рис. 5.1.9, *а*), вызванный повышенной проницаемостью капилляров. Часть стромальных клеток на начальных стадиях своей трансформации приобретает полигональную или округлую форму (рис. 5.1.9, *б*). Фоном для такой перестройки являются прогрессирующий отек и, соответственно, гелеобразное состояние стромы. Вертикальные и горизонтальные ветви базальных артерий эндометрия максимально спирализуются, становятся извитыми и формируют сосудистые «клубки» (рис. 5.1.9, *в*).

Своего наивысшего развития достигает микроциркуляторное русло в строме эндометрия, о чем свидетельствует появление большого количества функционирующих, полнокровных капилляров (рис. 5.1.9, *з*).

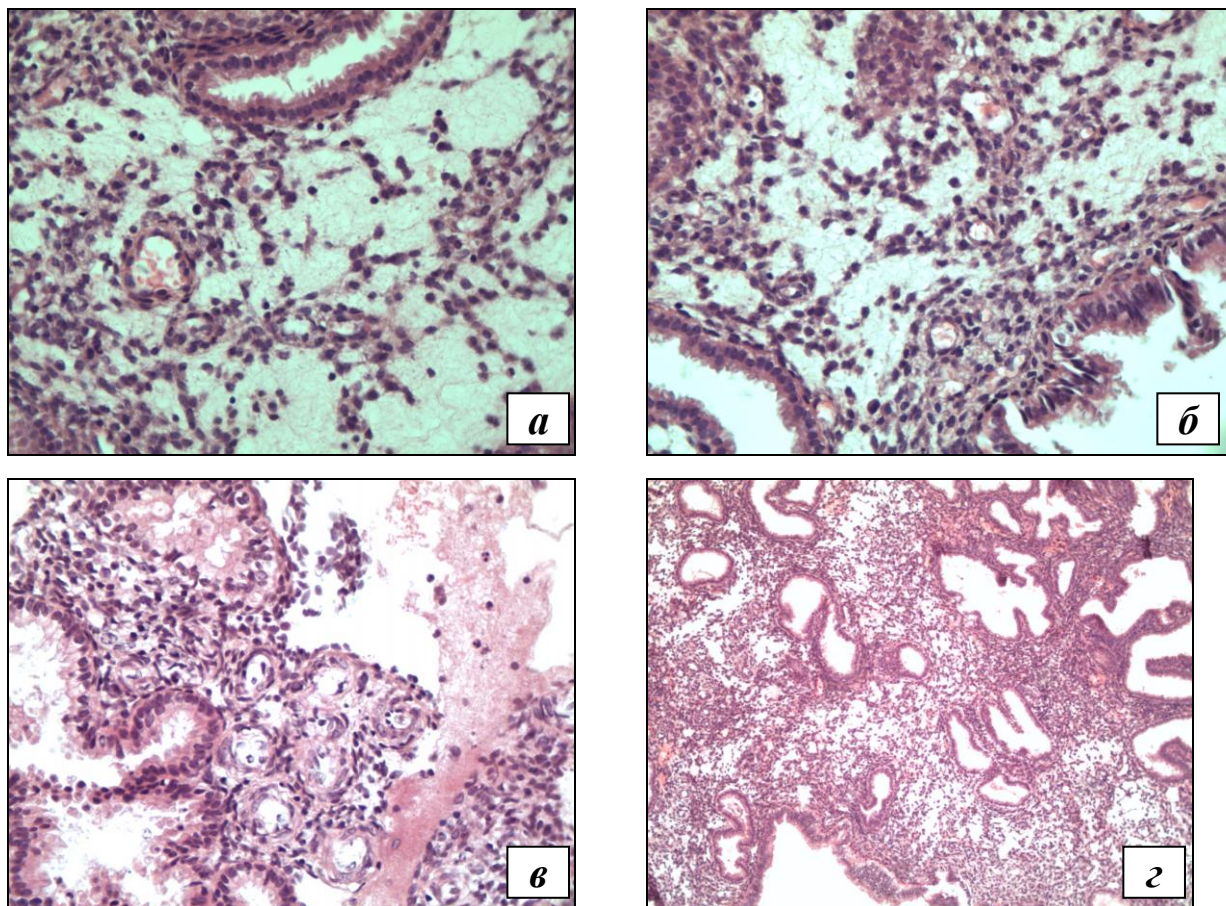


Рис. 5.1.9. Структурные изменения в эндометрии средней стадии секреции: *а* – прогрессирование отека в поверхностном отделе функционального слоя эндометрия (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$); *б* – трансформация стромальных клеток с изменением формы (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$); *в* – спирализация и формирование сосудистых «клубков» (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$); *з* – полнокровие функционирующих капилляров микроциркуляторного русла (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 100$)

К структурным особенностям эндометрия средней стадии секреции от женщин основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) следует отнести сочетание двух типов желез. Одни – с завершившейся вакуолизацией цитоплазмы в эпителии и перемещением вакуолей в апикальный край, другие – с расширенным просветом и выраженной в разной степени апокриновой секрецией эпителия (рис. 5.1.10, *а*). Цитоплазма железистого эпителия, особенно в апикальных отделах, как и различное количество секрета в просвете желез, эозинофильны.

Ядра железистого эпителия секретирующих желез округляются, эухроматизируются и смещаются к базальным отделам.

В строме, наряду с увеличением очагового отёка, меняют свою форму стромальные клетки, постепенно преобразуясь в промежуточные формы. Трансформации клеток способствует прогрессирующий отёк и преобразования в строме. Вертикальные ветви базальных артерий эндометрия не спирализуются, поэтому не формируют компактные клубки из сосудов. Недостаточно извитые горизонтальные ветви артерий формируют изолированно лежащие мелкие по калибру сосуды (рис. 5.1.10, б). Образующиеся скопления сосудов существенно уменьшены по количеству. Кроме этого, сосуды отличаются структурно. Сосуды тонкие и зачастую дилатированные за счёт гипоплазии или очаговой аплазии стромально-мышечного компонента. Сосуды микроциркуляторного русла — в умеренном количестве, их просветы оптически пусты или умеренно полнокровны.

Несмотря на то что весь морфологический материал получен от пациентов в лютеиновую фазу цикла, структурные изменения эндометрия у 10,0% пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) соответствовали стадии пролиферации: у 7,5% — ранней и у 2,5% — поздней, в основной подгруппе — у 7,3%: у 3,6% — ранней, у 1,8% — средней и у 1,8% — поздней ($p > 0,5$).

С морфологических позиций, в единичных фрагментах эндометрия ранней стадии пролиферации сочетаются два, а в ряде случаев три последовательных процесса. После отторжения некротизированных фрагментов стромального и железистого компонентов поверхностных слоев в раннюю фазу пролиферации с целью восстановления клеточных структур осуществляется процесс регенерации, который более выражен в поверхностном эпителии. Регенерации подвергаются компактно расположенные и имеющие гиперхромные ядра фибробластоподобные клетки стромы, которые начинают пролиферировать. Проллиферирующие клетки стромы постепенно окружают с периферии регенерирующие эпителиальные комплексы. Перичеллюлярно расположены клетки с просветленной цитоплазмой и крупными овальными ядрами, относящиеся, по мнению ряда авторов [82], к регенераторным.

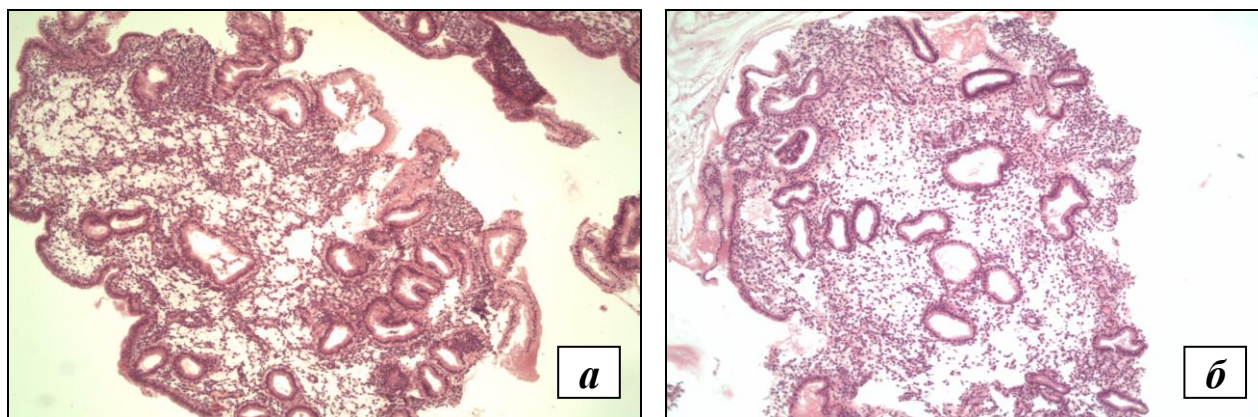


Рис. 5.1.10. Морфологические изменения в эндометрии в среднюю стадию секреции: *а* – апикальные вакуоли в цитоплазме эпителия, апокриновый секрет в просвете желез (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 150); *б* – отсутствие спирализации вертикальных ветвей базальных артерий и гипоспирализация горизонтальных ветви артерий, с формированием мелких сосудов (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 150)

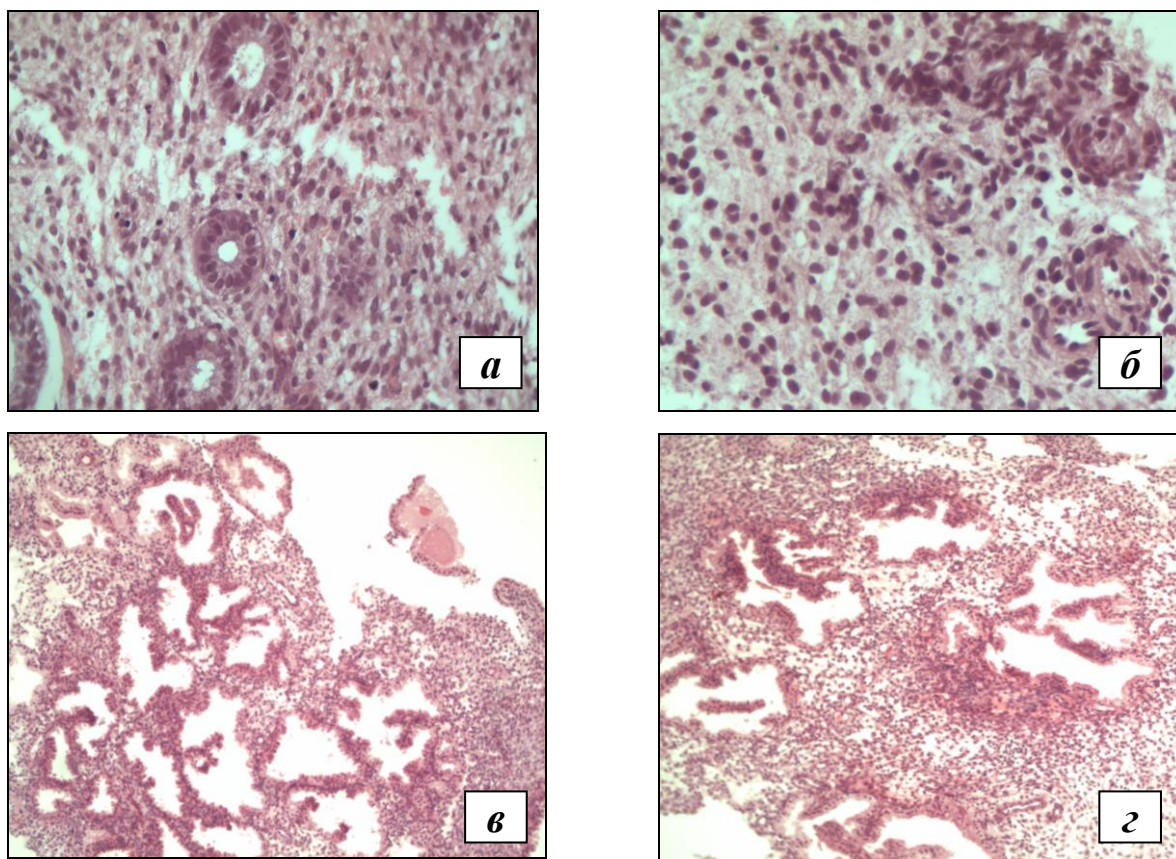


Рис. 5.1.11. Морфологические изменения в эндометрии ранней фазы пролиферации: *а* – единичные прямые с узким просветом железы, выстланные однорядным цилиндрическим эпителием с гиперхромными ядрами (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 600); *б* – компактно расположенные ядра фибробластоподобных клеток (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 600); *в* – незавершенная инволюция глубоких слоев функционального слоя эндометрия, окр. гематоксилином и эозином, СМ × 100); *з* – однорядный цилиндрический эпителий с овальными ядрами, расположенными суббазально (окр. гематоксилином и эозином, СМ × 100)

Постепенно пролиферируют стромальный и железистый компоненты. Железистый компонент представлен редко расположенными и равномерно распределенными прямыми с узким просветом железами, выстланными однорядным цилиндрическим эпителием с гиперхромными ядрами, занимающими 2/3 цитоплазмы клеток. Ядра эпителия расположены на одном уровне, митозы не встречаются (см. рис. 5.1.11, *а*). В стромальном компоненте эндометрия наряду с преобладающими компактно расположенными ядрами фибробластоподобных клеток (см. рис. 5.1.11, *б*) встречаются очаговые лимфоцитарные инфильтраты.

Третьим процессом является незавершившаяся инволюция глубоких слоев функционального эндометрия в виде спавшихся желез с суженным просветом (см. рис. 5.1.11, *в*) и рыхлой стромой, содержащей фибробластоподобные клетки. Железы выстланы однорядным цилиндрическим эпителием с ядрами овальной формы, расположенным вдоль базальной мембраны (см. рис. 5.1.11, *г*). Поверхностный цилиндрический эпителий с очаговой метаплазией уплощён.

При морфологическом исследовании эндометрия в 2,5% наблюдений диагностирована поздняя фаза пролиферации. Основанием для морфологического диагноза, подтверждающего поздние пролиферативные изменения в эндометрии, являются преобладающая пролиферация железистого компонента с формированием извитых желез (рис. 5.1.12, *а*), а также многорядность железистого эпителия, находящегося в состоянии многочисленных физиологических и патологических митозов (рис. 5.1.12, *б*). Эпителий имеет гиперхромные, расположенные на различных уровнях ядра и визуализируемые ядрышки (рис. 5.1.12, *в*). Компактная строма включает в свой состав фибробластоподобные клетки с увеличенным объёмом цитоплазмы, находящиеся среди ретикулиновых волокон (рис. 5.1.12, *г*), мелкие спиральные артерии и полнокровные тонкостенные венулы, а также периваскулярные скопления лимфоцитов. Среди железистого эпителия расположены крупные со светлой цитоплазмой и округлым ядром клетки, приближенные к апикальному краю и даже несколько выступающие в просвет желез, которые относят к мерцательным.

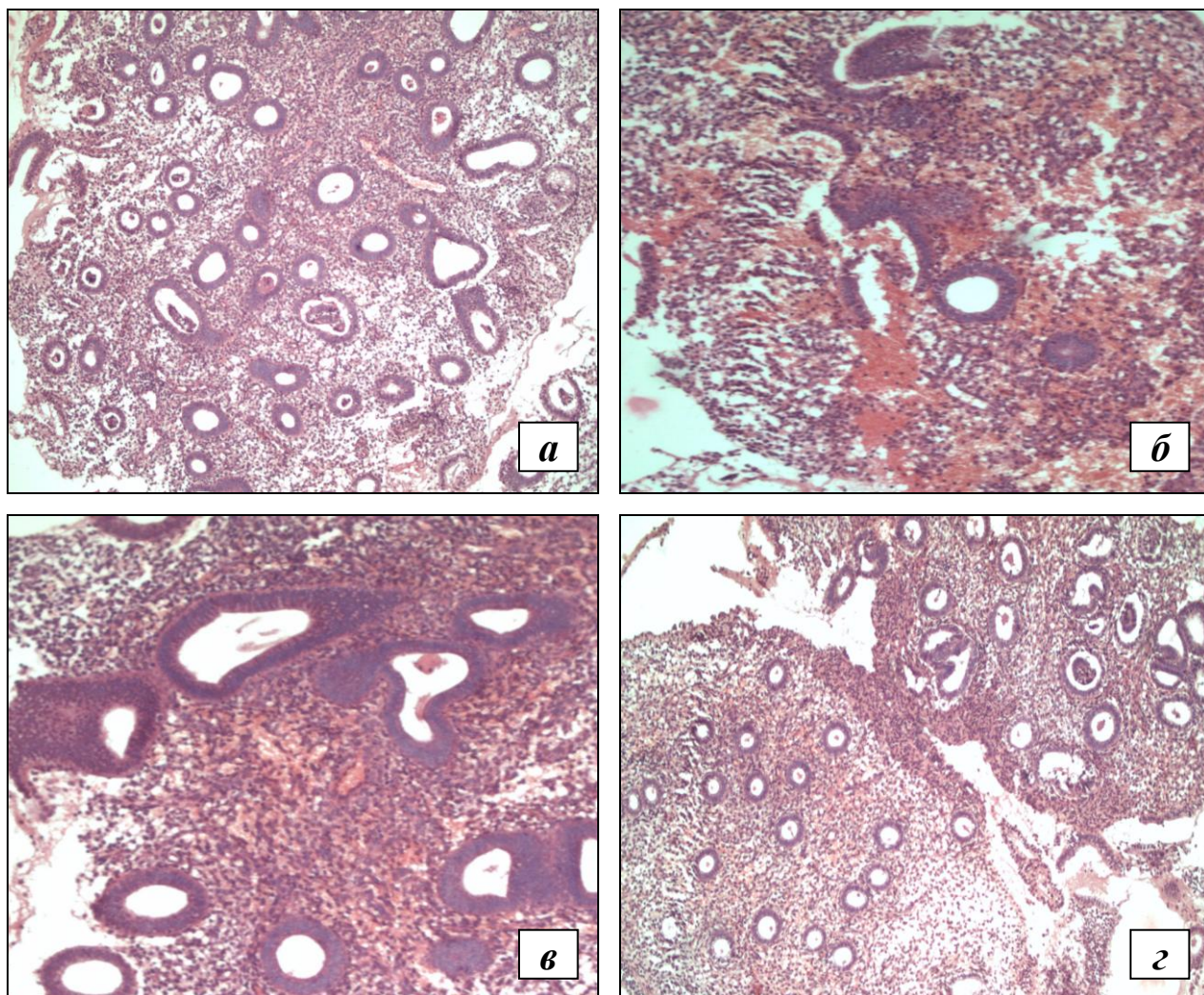


Рис. 5.1.12. Структурные изменения в эндометрии поздней фазы пролиферации: *а* – пролиферация железистого компонента, с увеличением количества желез (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 100); *б* – многорядность железистого эпителия, обусловленная многочисленными митозами (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 150); *в* – гиперхромные, расположенные на различных уровнях, ядрами железистого эпителия (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 150); *г* – компактная строма с фибробластоподобными клетками и ретикулиновыми волокнами (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 100)

Учитывая минимальный объём полученного биологического материала, морфологическое заключение о ранней стадии пролиферации в эндометрии базировалось на визуализации мелких, прямых, равномерно распределенных в строме желез, выстланных однорядным цилиндрическим эпителием. Очаговая пролиферация эпителия в железах морфологически реализуется его многорядностью. Строма компактная, представлена мелкими фибробластоподоб-

ными клетками с гиперхромными ядрами и единичными горизонтальными и вертикальными ветвями спиральных артерий.

Структурные изменения в эндометрии женщин с НДСТ при средней (1,8%) и поздней (1,8%) стадиях пролиферации несколько отличались от изменений эндометрия подгруппы сравнения. В среднюю фазу пролиферации в эндометрии, несмотря на усиление митотической активности клеток эпителия желез, в железистых структурах замедляется формирование многорядного эпителия, представленного цилиндрическими клетками с гиперхромными ядрами (рис. 5.1.13, *а*). Среди клеток железистого эпителия появляются крупные со светлой цитоплазмой и округлым ядром мерцательные клетки, ядра которых смещены к апикальному краю (рис. 5.1.13, *б*). Клетки несколько выступают в просвет желез.

Эндометрию поздней фазы пролиферации, формирующемуся в фолликулярную фазу менструального цикла и диагностированному в 1,8% случаев, свойственны прогрессирующая пролиферация железистого компонента с образованием желез, имеющих извитой ход. Эпителий желез с гиперхромными ядрами преобразуется в многорядный за счет многочисленных физиологических и патологических митозов.

Стромальный компонент представлен различными по форме, с начальными признаками трансформации фибробластоподобных клеток (рис. 5.1.13, *в*), находящихся среди ретикулиновых волокон, и единичными мелкими ветвями спиральных артерий. В железистом эпителии встречаются крупные клетки со светлой эозинофильной цитоплазмой и округлым ядром, относящиеся к мерцательным.

У 10,0% женщин подгруппы сравнения выявлена очаговая простая гиперплазия эндометрия без атипии клеток, расположенная в функциональном слое. У пациенток основной подгруппы частота диагностики простой очаговой гиперплазии эндометрия без атипии клеток, которая также располагается в функциональном слое, увеличена в 3,7 раза ($p > 0,05$).

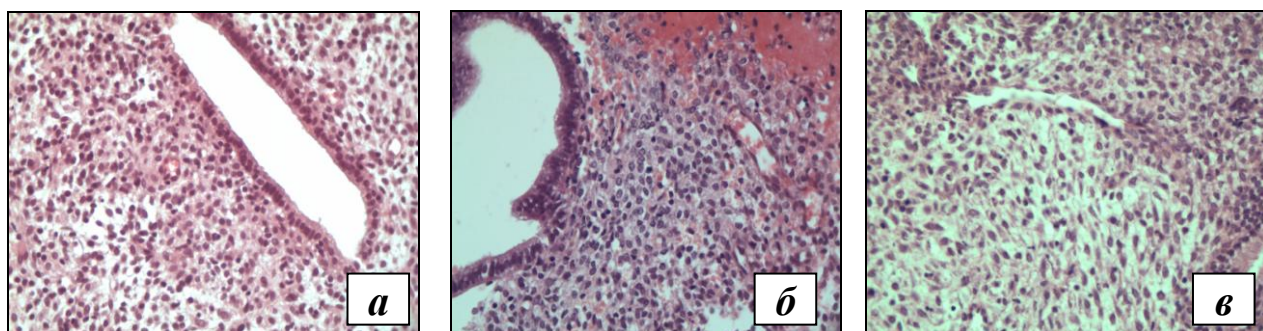


Рис. 5.1.13. Морфологические изменения в эндометрии в среднюю и позднюю стадию пролиферации: *а* – замедленное формирование многорядного эпителия в среднюю стадию пролиферации (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 200); *б* – крупная со светлой цитоплазмой и округлым ядром мерцательная клетка в среднюю стадию пролиферации (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 200); *в* – различные с признаками трансформации фибробластоподобные клетки в позднюю стадию пролиферации (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 200)

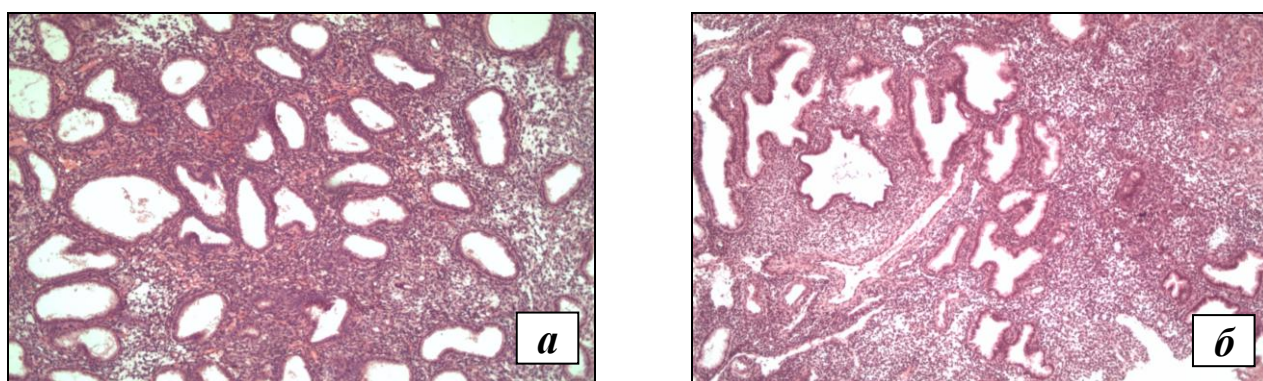


Рис. 5.1.14. Морфологические изменения в эндометрии при простой очаговой гиперплазии эндометрия без атипии клеток: *а* – неравномерно распределенные, многочисленные, различной по форме и величины желез (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 150); *б* – цитогенная строма со спавшимися, мелкими эндометриальными артериями (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 150)

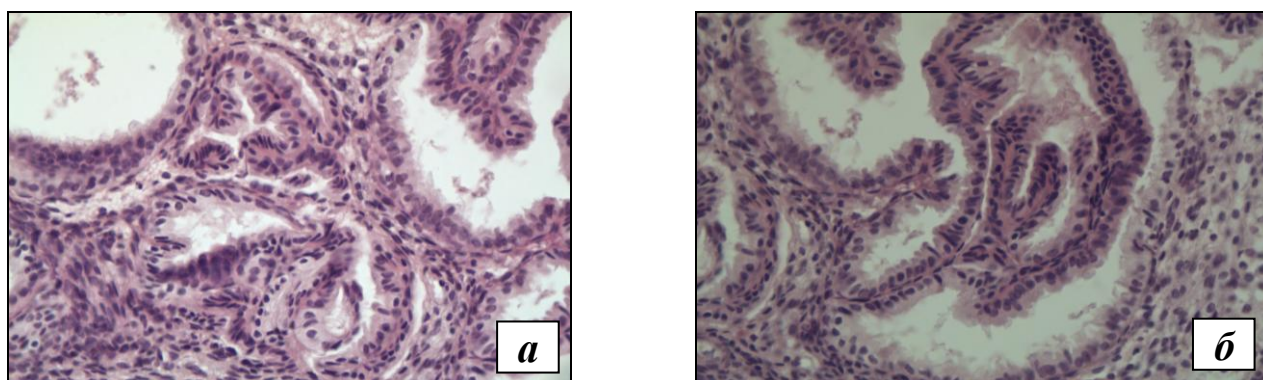


Рис. 5.1.15. Морфологические изменения при простой гиперплазии эндометрия без атипии клеток: *а* – неравномерное распределение в строма различных по форме и величине желез (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 200); *б* – «псевдососочковые» структуры в просветах желез, узкие прослойки стромы между железами (окр. гематоксилином и эозином, СМ \times 200)

Согласно не используемой в настоящее время классификации такой вариант гиперплазии ранее именовался как железистая или железисто-кистозная. К определяющим морфологическим признакам простой гиперплазии эндометрия следует отнести многочисленность форм и размеров, в ряде случаев с кистозной трансформацией желез, неравномерно распределенных по строме (см. рис. 5.1.14, *а*). Эпителий желез пролиферирующий, многорядный с гиперхромными ядрами, находящимися в состоянии митозов, образует клеточные пролифераты, выступающие в просветы желез. В кистозно измененных железах эпителий уплощён либо однорядный без митозов. Железы в зонах гиперплазии тесно прилежат друг к другу. В железистом компоненте стромы расположена цитогенная строма с клетками, содержащими гиперхромные ядра в незначительном объеме цитоплазмы (см. рис. 5.1.14, *б*). В строме возможно появление лимфоцитарных инфильтратов с примесью лейкоцитов. Артерии, кровоснабжающие эндометрий, развиты недостаточно. В поверхностных отделах функционального эндометрия встречаются локально расширенные и полнокровные капилляры и венулы, реже застойное полнокровие вплоть до тромбоза сосудов.

С морфологических позиций, простая очаговая гиперплазия эндометрия без атипии клеток у женщин основной подгруппы чаще характеризуется очаговой гиперплазией, отличающейся по форме и величине желез, неравномерно распределенных в строме (см. рис. 5.1.15, *а*). Многорядный железистый эпителий с многочисленными митозами и гиперхромией ядер формирует «псевдососочковые» структуры в просветы желез. Многочисленные железы расположены компактно, отделены друг от друга узкими прослойками стромы, содержащей пролиферирующие клетки (см. рис. 5.1.15, *б*).

У 5% женщин подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) и у 9% пациенток основной (ПНБ с НДСТ) в эндометрии обнаружены признаки хронического воспаления.

Структурные изменения при хроническом эндометрите складываются из несоответствия эндометрия фазе цикла, периваскулярного или пери-

тубулярного склероза либо инфильтрации. В состав переменного по объёму и локализации инфильтрата входят лимфо-, плазмо-, лейко-, гистиоциты и фибробласты. В стромальном компоненте поверхностных отделов функционального слоя из лимфоплазмочитарных элементов формируются образования, напоминающие по клеточному составу лимфоидные фолликулы. Претерпевают изменения и стромальные клетки, которые несколько укрупняются и локализуются преимущественно перитубулярно. Немногочисленные сосуды расположены в строме и имеют периваскулярный и васкулярный склероз и узкие просветы. Субэпителиально выявляются многочисленные полнокровные сосуды микроциркуляторного русла. В поверхностных отделах эндометрия встречаются очаги некроза и регенерации.

Относительно вирусного воспаления, которое было диагностировано в 17,5% наблюдений в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ), следует заметить, что изменения касались в основном ядер железистого эпителия и клеток стромы. Происходит постепенная «вакуолизация» ядер, являющаяся промежуточным звеном в их перестройке (рис. 5.1.16) с трансформацией в оптически светлые, лишённые хроматина.

Учитывая последовательные преобразования в ядрах клеток, возникает предположение о существовании активной инфекции в эндометрии, вызванной ДНК-содержащими вирусами из группы герпетических.

Эндометрий неполноценной стадии секреции выявлен у 10,0% женщин подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) и у 12,7% пациенток основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) ($p > 0,05$). Эндометрию неполноценной стадии секреции у женщин подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) свойственны различные структурные нарушения, встречающиеся с отставанием на 4 и более дня по отношению к стадиям цикла. Нарушения проявляются асинхронным преобразованием эпителиального и стромального компонентов эндометрия в лютеиновую фазу цикла. Морфологическим подтверждением стадии секреции являются такие структурные изменения, как присутствие базальных вакуолей в клетках железистого эпителия, периваскулярная локализация прецедуальных клеток

(рис. 5.1.17, *а*), наличие железистых структур, типичных для стадии пролиферации (рис. 5.1.17, *б*), отставание в трансформации клеток стромы.

В эндометрии неполноценной стадии секреции, полученном от женщин основной подгруппы (ПНБ с НДСТ), нарушены взаимоотношения между эпителиальным и клеточным компонентами, их асинхронное преобразование в лютеиновую фазу цикла. В железистом компоненте наряду с базальными вакуолями встречаются пролиферативные изменения. Перестройка и трансформация клеток стромы существенно отстает, меняется и локализация формирующихся предецидуальных клеток на периваскулярную.

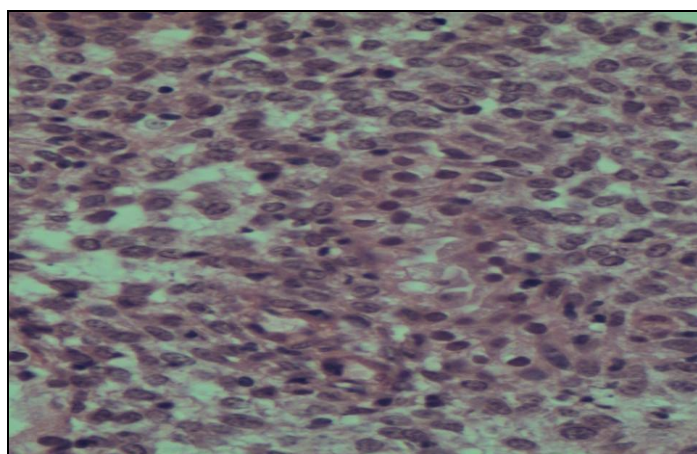


Рис. 5.1.16. Изменения в ядрах стромы при вирусном эндометрите: вирусная трансформация с эухроматизацией и вакуолизацией ядер за счет деструкции хроматина (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 600$)

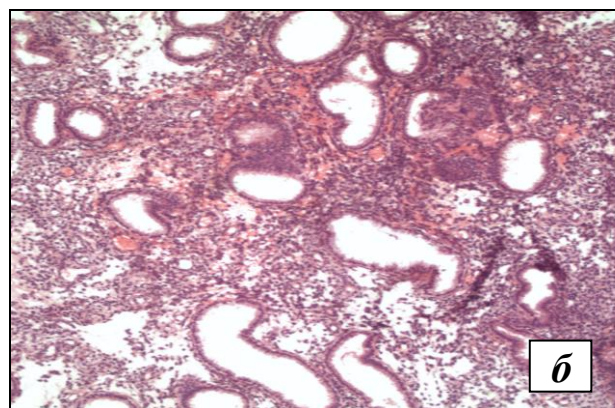
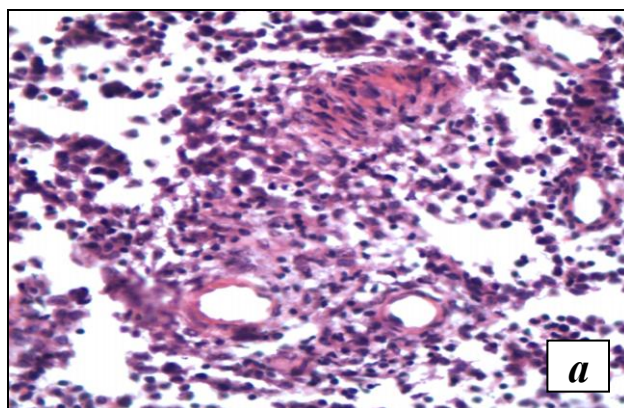


Рис. 5.1.17. Структурные изменения в эндометрии при неполноценной стадии секреции: *а* – периваскулярная локализация предецидуальных клеток (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 600$); *б* – железы типичные для стадии пролиферации, отставание трансформации клеток стромы (окр. гематоксилином и эозином, $СМ \times 150$)

Таким образом, эндометрий у женщин с ПНБ и НДСТ достоверно чаще, чем у женщин с ПНБ без НДСТ, не соответствует лютеиновой фазе менструального цикла с гипоплазией сосудов, нарушениями спирализации гипоплазированных спиральных артерий и соотношениями мышечного и стромального компонентов в их стенках с мускулинизацией и стенозом, незавершенным ремоделированием эндометриальных фрагментов сосудов, отставанием дифференцировки и нарушением трансформации фибробластоподобных клеток в прецедуальные на фоне гиповаскуляризации стромы.

5.2. Структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности

Результаты оценки выраженности PAS-реакции в подгруппе сравнения показали, что в эндометрии в стадию пролиферации PAS-позитивные структуры визуализируются в минимальном количестве в базальных мембранах желез и сосудов (рис. 5.2.1, *а*), а также в виде фрагментов в строме эндометрия.

Субъективно оцениваемая локализация и количество PAS-позитивных веществ свидетельствуют о существенном увеличении нейтральных мукополисахаридов (НМПС) в стадию секреции в вышеперечисленных структурах, особенно в базальных мембранах железистого эпителия и в просвете желез, входящих в состав их секрета (рис. 5.2.1, *б*).

В основной подгруппе (ПНБ с НДСТ) выраженность PAS-реакции существенно ниже, чем в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ): в стадию секреции существенно уменьшается число PAS-позитивных структур (рис. 5.2.2, *а*). PAS-позитивные структуры визуализируются в базальной мембране покровного эпителия, а также в стромальном компоненте, расположенном между железистыми структурами (рис. 5.2.2, *б*). Субъективно оцениваемая локализация и количество PAS-позитивных веществ свидетельствуют о существенном

снижении НМПС в стадию секреции при НДСТ, особенно в базальных мембранах железистого эпителия и сосудов, в составе секрета, находящегося в просвете желез. Вместе с тем отмечается увеличение количества НМПС в стромальном субстрате. Следовательно, при НДСТ существует некоторая диспропорция в распределении НМПС, свидетельствующая об изменении обменных процессов в тканях эндометрия.

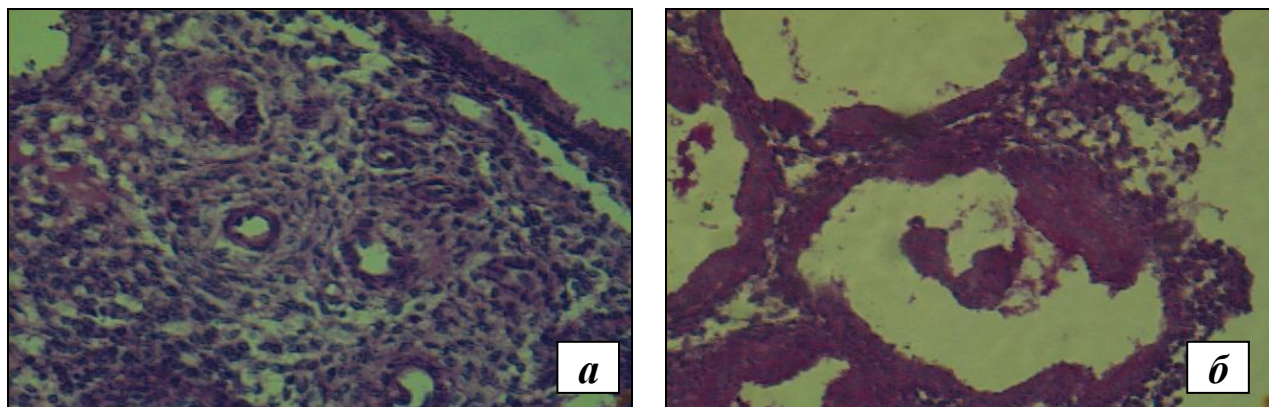


Рис. 5.2.1. Локализация и количество нейтральных мукополисахаридов в структурах эндометрия в стадии пролиферации и секреции: *а* – минимальное количество нейтральных мукополисахаридов в базальных мембранах желез, сосудов и строме эндометрия в стадию пролиферации (окр. PAS-реакция, СМ \times 400); *б* – увеличение количества нейтральных мукополисахаридов в фазу секреции в базальных мембранах и в составе секрета желез (окр. PAS-реакция, СМ \times 400)

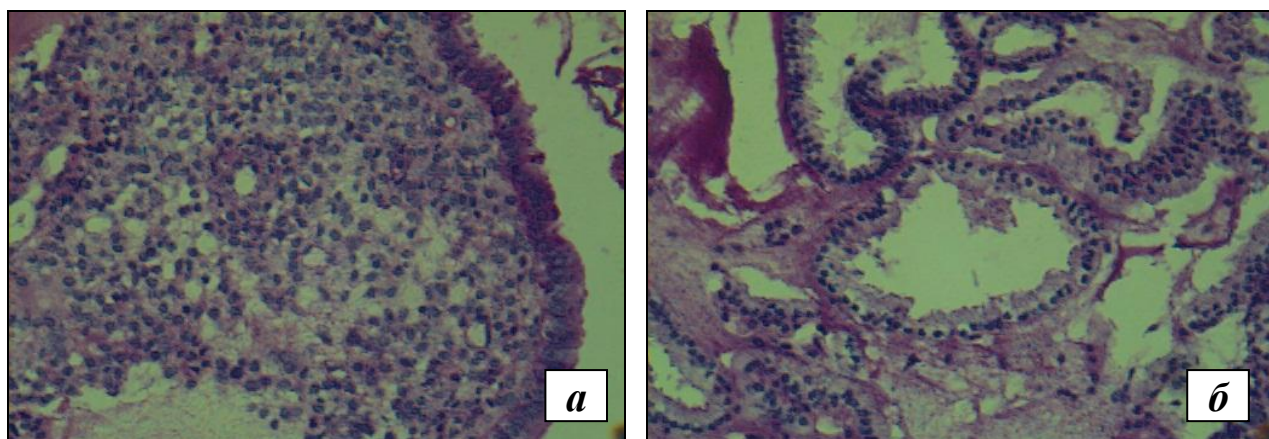


Рис. 5.2.2. Локализация и количество нейтральных мукополисахаридов в структурах эндометрия в стадию секреции: *а* – резкое уменьшение количества нейтральных мукополисахаридов в базальных мембранах желез, сосудов и строме эндометрия (окр. PAS-реакция, СМ \times 400); *б* – уменьшение количества нейтральных мукополисахаридов в фазу секреции в базальных мембранах и в составе секрета желез, но увеличение в межклеточной строме (окр. PAS-реакция, СМ \times 400)

При исследовании локализации и экспрессии виментина было получено, что в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ) протеин имеет выраженную экспрессию в цитоплазме клеток стромы эндометрия (рис. 5.2.3, *а*).

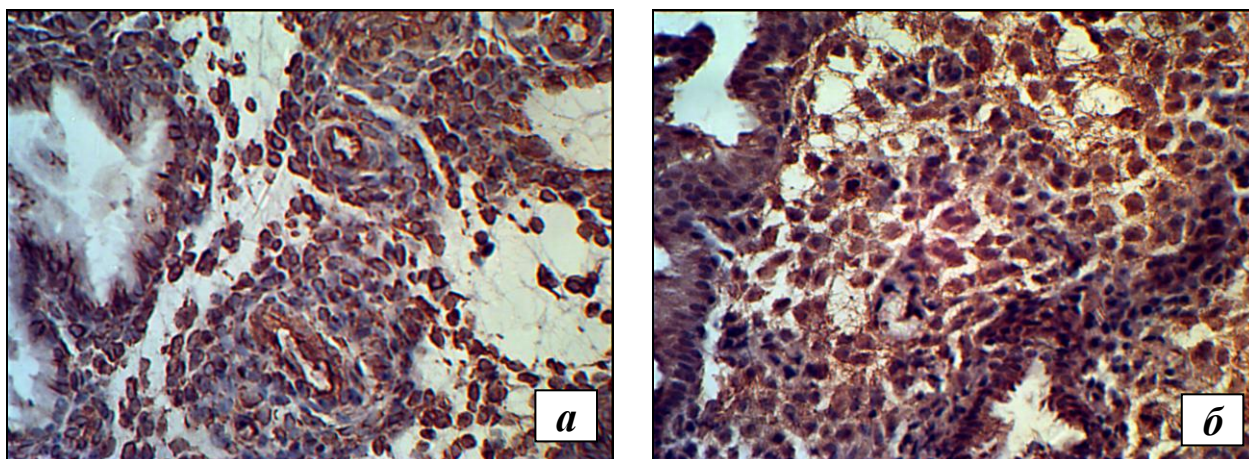


Рис. 5.2.3. Экспрессия виментина и металлопротеиназы-9 в эндометрии поздней стадии секрета у пациенток не имеющих синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани: *а* – выраженная экспрессия виментина в стромальных клетках эндометрия и эндотелии спиральных артерий контрольной группы (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400); *б* – максимальная экспрессия металлопротеиназы-9 в цитоплазме железистого эпителия и клеток стромы эндометрия контрольной группы (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400)

Индекс экспрессии достигает 280 [220–280] усл. ед. Значительно ниже по сравнению с параметром стромальных клеток иммуногистохимическая реакция с первичными антителами к виментину в цитоплазме эндотелия спиральных артерий и артериол, которая составила 240 [210–260] усл. ед. (табл. 22).

Интенсивность реакции с антителами к виментину в клетках стромы и эндотелии спиральных артерий эндометрия женщин основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) достаточно высока (рис. 5.2.4, *а*). Индексы экспрессии протеина в стромальных клетках и эндотелии артерий эндометрия не имеют достоверных отличий при сопоставлении с параметрами подгруппы сравнения (табл. 22) и составляют 275 [250–280] и 250 [220–260] усл. ед. соответственно. Так же, как и в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ), выраженность экспрессии значительно ниже в клетках эндотелия артерий (табл. 22). Однако при НДСТ имеет место более значительно снижение данного показателя.

Экспрессия виментина в структурах эндометрия
у женщин исследуемых групп, усл. ед.

Локализация		Женщины с ПНБ		
		без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 15)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 16)	p
Стромальные клетки эндометрия	Me	280	275	0,891565
	C25 – C75	220–280	250–280	
	Min – max	200–290	210–290	
Эндотелий артерий эндометрия	Me	240**	250***	0,379071
	C25 – C75	210–260	220–260	
	Min – max	190–280	210–270	

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями экспрессии виментина в клетках стромы и артерий: * – $p < 0,005$, ** – $p < 0,0003$.

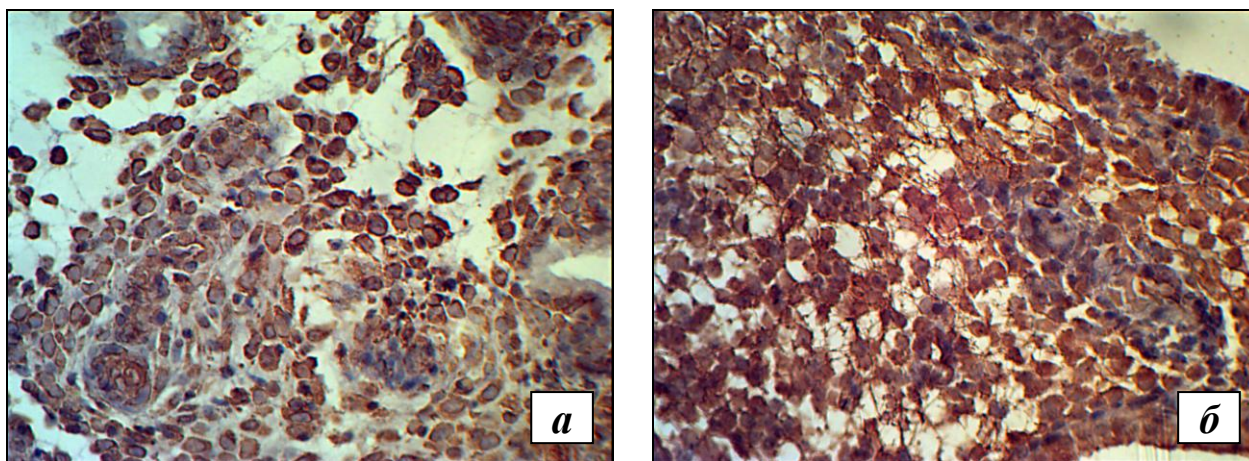


Рис. 5.2.4. Экспрессия виментина и металлопротеиназы-9 в эндометрии поздней стадии секрции у пациенток с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: *а* – уменьшение экспрессии виментина в стромальных клетках и увеличение в эндотелии спиральных артерий эндометрия при дисплазии соединительной ткани (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, $CM \times 400$); *б* – выраженная экспрессия в результате увеличения металлопротеиназы-9 в клетках и межклеточном матриксе стромы эндометрия при дисплазии соединительной ткани, (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, $CM \times 400$)

В эндометрии пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) в цитоплазме клеток стромы (см. рис. 5.2.3, б) и железистого эпителия, а также в эндотелии спиральных артерий выявлена экспрессия ММР-9 или коллагеназы. Максимальная интенсивность иммуногистохимической реакции с антителами к ММР-9 обнаружена в эпителии эндометриальных желез слизистой тела матки. Её показатели составляют 250 [210–280] усл. ед. В стромальных клетках интенсивность несколько ниже, хотя и не достигает значимых отличий от аналогичного показателя в железистых – 230 [210–260] усл. ед. Наименьшие показатели интенсивности иммуногистохимической реакции отмечаются в эндотелии эндометриальных артерий – 200 [160–240] усл. ед., что существенно ниже, чем в железистых и стромальных компонентах эндометрия (табл. 23).

В отличие от подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) в основной подгруппе (ПНБ с НДСТ) экспрессия ММР-9 выражена более существенно (табл. 24).

Таблица 23

Экспрессия металлопротеиназы 9-го типа в структурах эндометрия у женщин исследуемых групп, усл. ед.

Локализация		Женщины с ПНБ		
		без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 15)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 16)	p
Эпителий эндометриальных желез	Me	250	250 (254)	0,598552
	C25 – C75	210–280	235–285	
	Min – max	120–300	200–300	
Стромальные клетки эндометрия	Me	230	280	0,000059
	C25 – C75	210–260	260–290	
	Min – max	150–280	240–300	
Эндотелий артерий эндометрия	Me	200* ##	205* #	0,337821
	C25 – C75	160–240	200–235	
	Min – max	100–290	150–300	

Примечание. Статистическая значимость различий с железистым компонентом:

* – $p < 0,01$; различия с клетками стромы: # – $p < 0,01$, ## – $p < 0,001$.

Экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ-1
в структурах эндометрия у женщин исследуемых групп, усл. ед.

Локализация		Женщины с ПНБ		
		без НДСТ (подгруппа сравнения, n = 15)	с НДСТ (основная подгруппа, n = 16)	p
Эпителий эндометриальных желез	Me	200	245	0,054353
	C25–C75	140–250	210–265	
	Min – max	120–270	120–280	
Стромальные клетки эндометрия	Me	150	235*	0,002715
	C25–C75	120–210	210–245	
	Min – max	100–250	100–280	
Эндотелий артерий эндометрия	Me	140* ##	200 ** #	0,002337
	C25–C75	110–160	175–210	
	Min – max	100–240	100–250	

Примечание. Статистическая значимость различий с железистым компонентом:
* – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$; различия с клетками стромы: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$.

Индекс экспрессии MMP-9 в стромальных клетках эндометрия женщин основной подгруппы составляет 280 [260–290] усл. ед., что достоверно выше аналогичного показателя подгруппы сравнения ($p = 0,000059$). Индекс экспрессии MMP-9 в железистом эпителии эндометрия соответствует параметру подгруппы сравнения и равняется 250 [235–285] усл. ед. В эндотелии артерий эндометрия при НДСТ индекс экспрессии имеет тенденцию к незначительному повышению до 205 [200–235] усл. ед., однако параметр недостоверен. При сравнении выраженности экспрессии MMP-9 в различных структурах эндометрия у женщин из основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) выявляется тенденция, аналогичная таковой в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ). Наибольшие показатели экспрессии имеют место в железистом компоненте, наименьшие – в эндотелии артерий (см. табл. 23).

Максимальная экспрессия TIMP-1 в эндометрии пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ), составившая 200 [140–250] усл. ед., обнаружена

в цитоплазме железистого эпителия (рис. 5.2.5, *а*; табл. 24). В стромальных клетках индекс экспрессии TIMP-1 снизился до умеренного и составил 150 [120–210] усл. ед., что существенно ниже, чем в железистом компоненте (рис. 5.2.5, *б*). Самый низкий индекс экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназ 9-го типа, равный 140 [110–160] усл. ед., определяется в эндотелии спиральных артерий, как и в цитоплазме эндотелиальных клеток (см. табл. 24). Кроме перечисленной локализации, минимальная экспрессия TIMP-1 выявлена в межклеточном матриксе стромы эндометрия. С наибольшей вероятностью встречается экспрессия в зонах отека стромы и в накапливаемом в просветах эндометриальных желез секрете, где она более выражена.

При ДСТ экспрессия TIMP-1 максимальна в цитоплазме эпителия желез. Индекс экспрессии, равный 245 [210–265] усл. ед., статистически достоверен при сравнении с подобным показателем подгруппы сравнения ($p = 0,054353$; табл. 24). Достоверна и выраженная экспрессия TIMP-1 в клетках стромы слизистой матки (рис. 5.2.6, *а*) у женщин основной подгруппы (ПНБ с НДСТ). Индекс экспрессии TIMP-1 в цитоплазме стромальных клеток и строме, составляющий 235 [210–245] усл. ед., достоверно превышает ($p = 0,002715$) аналогичный показатель подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ). Умеренная интенсивность иммуногистохимической реакции с антителами к TIMP-1 обнаружена в эндотелиальных клетках эндометриальных спиральных артерий у пациенток основной подгруппы (рис. 5.2.6, *б*). Индекс экспрессии равен 200 [175–210] усл. ед., что достоверно выше ($p = 0,002337$) подобного показателя подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ). Однако, в отличие от подгруппы сравнения, при наличии НДСТ теряются различия между выраженностью индекса экспрессии TIMP-I в железистом и стромальных компонентах эндометрия.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к коллаген IV типа позволяет выявить позитивные волокнистые структуры, расположенные экстрацеллюлярно в эндометрии пациенток, не имеющих синдрома ДСТ. В 56,3% случаев в подгруппе сравнения в строме эндометрия четко визуализируются контурированные непрерывные коллаген IV-положительные волокна, пре-

имущественно субэндотелиально в стенках спиральных артерий, а также в базальных мембранах капилляров и эпителия эндометриальных желез (рис. 5.2.5, в). У 43,7% пациенток коллаген IV-положительные волокна, имеющие непрерывную структуру, определяются только в стенке спиральных артерий.

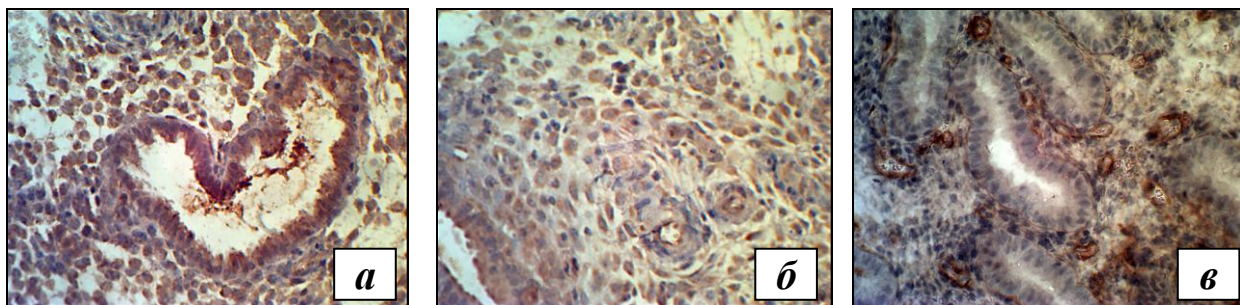


Рис. 5.2.5. Экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и коллагена IV типа в эндометрии поздней стадии секреции у пациенток, не имеющих синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани: *а* – максимальная экспрессия TIMP-1 в эпителии и секрете желез эндометрия женщин контрольной группы (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400); *б* – умеренная экспрессия TIMP-1 в стромальных клетках и минимальная в эндотелии спиральных артерий эндометрия группы контроля (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400); *в* – выраженная экспрессия коллагена IV типа в субэндотелиальных структурах, стенках спиральных артерий, капилляров и базальной мембране эпителия желез (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400)

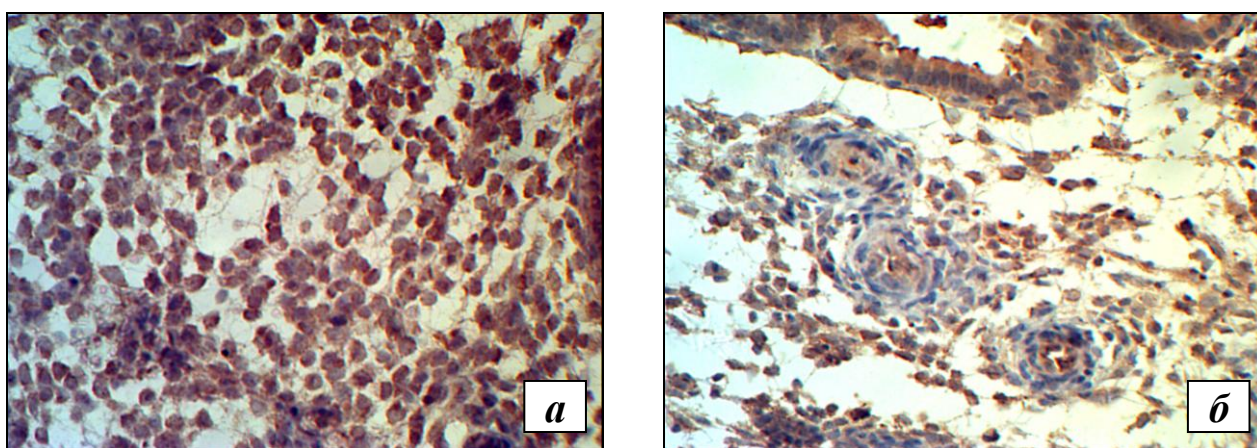


Рис. 5.2.6. Экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 в эндометрии поздней стадии секреции у пациенток с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: *а* – выраженная экспрессия с увеличением TIMP-1 в стромальных клетках эндометрия при дисплазии соединительной ткани (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400); *б* – умеренная экспрессия с увеличением TIMP-1 в эндотелии спиральных артерий при дисплазии соединительной ткани (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400)

Достаточно своеобразна локализация коллагена IV типа в эндометрии женщин с НДСТ. Количественно коллаген IV типа уменьшен во всех структурах. Так, в стенке спиральных артерий, капилляров и желез коллаген IV типа выявляется минимально только в 2 случаях, что составило 12,5%, тогда как в подгруппе сравнения у 56,2% женщин выявлялась полноценная экспрессия коллагена IV ($p < 0,01$). У 50% пациенток с НДСТ коллаген IV-позитивные структуры в виде тонких, достаточно часто прерывистых волокон визуализируются только в стенке спиральных артерий эндометрия (рис. 5.2.7, *а*). Тонкие волокна коллагена IV типа у 25% женщин с ПНБ и НДСТ локализуются в базальной мембране эпителия эндометриальных желез (рис. 5.2.7, *б*), тогда как стенка спиральных артерий и капилляров иммунонегативна. И наконец, у 12,5% пациенток основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) коллаген IV-позитивные структуры в каких-либо структурах эндометрия не выявлялись вообще, что отсутствовало в подгруппе сравнения.

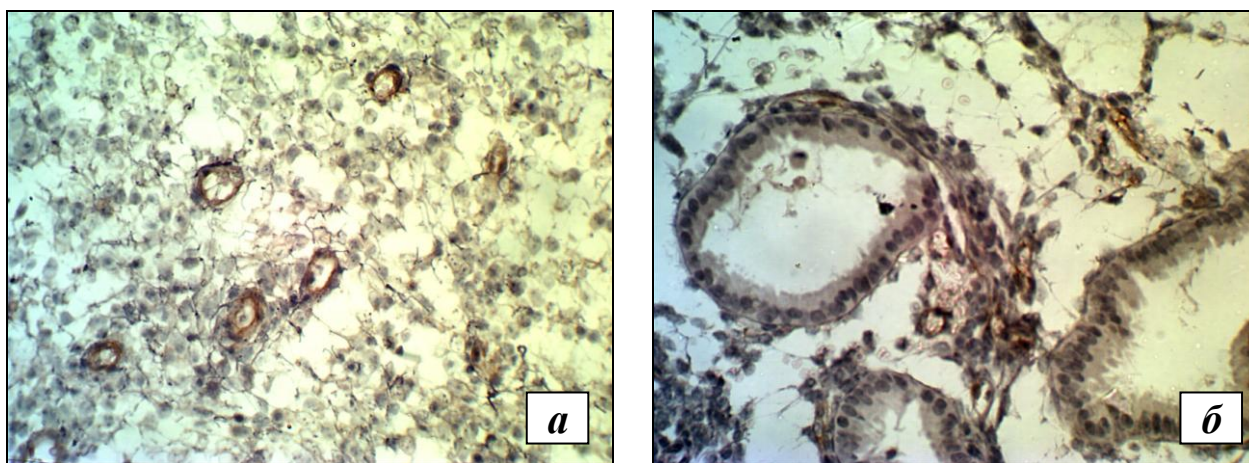


Рис. 5.2.7. Экспрессия коллагена IV типа в эндометрии поздней стадии секреции у пациенток с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: *а* – слабая экспрессия со снижением уровня коллагена IV типа в стенках спиральных артерий эндометрия при дисплазии соединительной ткани (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400); *б* – слабая экспрессия со снижением уровня коллагена IV типа в базальных мембранах эпителия желез эндометрия при дисплазии соединительной ткани (непрямой иммунопероксидазный метод, ИГХ, СМ \times 400)

5.3. Ультраструктурные изменения эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности

Электронно-микроскопическое исследование эндометрия женщин подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) позволило установить определенные структурные преобразования органелл и ядер прецидуальных клеток, а также капилляров стромы в стадию секреции. Трансформирующиеся фибробластоподобные клетки на протяжении стадии секреции изменяются следующим образом. В раннюю стадию, ориентируясь на количество, распределение и локализацию хроматина в ядрах и на форму ядер, следует отметить существование разнообразия промежуточных вариантов клеток, находящихся на разных стадиях функциональной активности (рис. 5.3.1, *а*). Ядра клеток из малоактивных, т. е. гетероэхроматичных (рис. 5.3.1, *б*), за счет разряжения и перераспределения гетерохроматина, преобразовываются в эухроматичные (рис. 5.3.1, *в*).

Клетки, содержащие эухроматичные ядра, в функциональном плане отличаются большей активностью. За счет прогрессирующей вакуолизации цитоплазмы прецидуальных клеток строма существенно увеличивается в объеме. Прецидуальные клетки дистанцируются друг от друга на значительное расстояние, при визуализации в световом микроскопе возникает картина выраженного отека стромы. Расположенные в эндометрии в стадии секреции капилляры отличаются по структуре. Существенные морфологические изменения претерпевает эндотелий капилляров. Происходит увеличение в объеме сосудистого эндотелия при умеренной гиперплазии цитоплазмы и органелл в ней и значительном увеличении ядра. Электронная плотность ядер в эндотелиальных клетках низкая за счет равномерного распределения эухроматина (рис. 5.3.1, *г*). Вместе с тем эухроматизация ядер является подтверждением высокой функциональной активности сосудистого эндотелия.

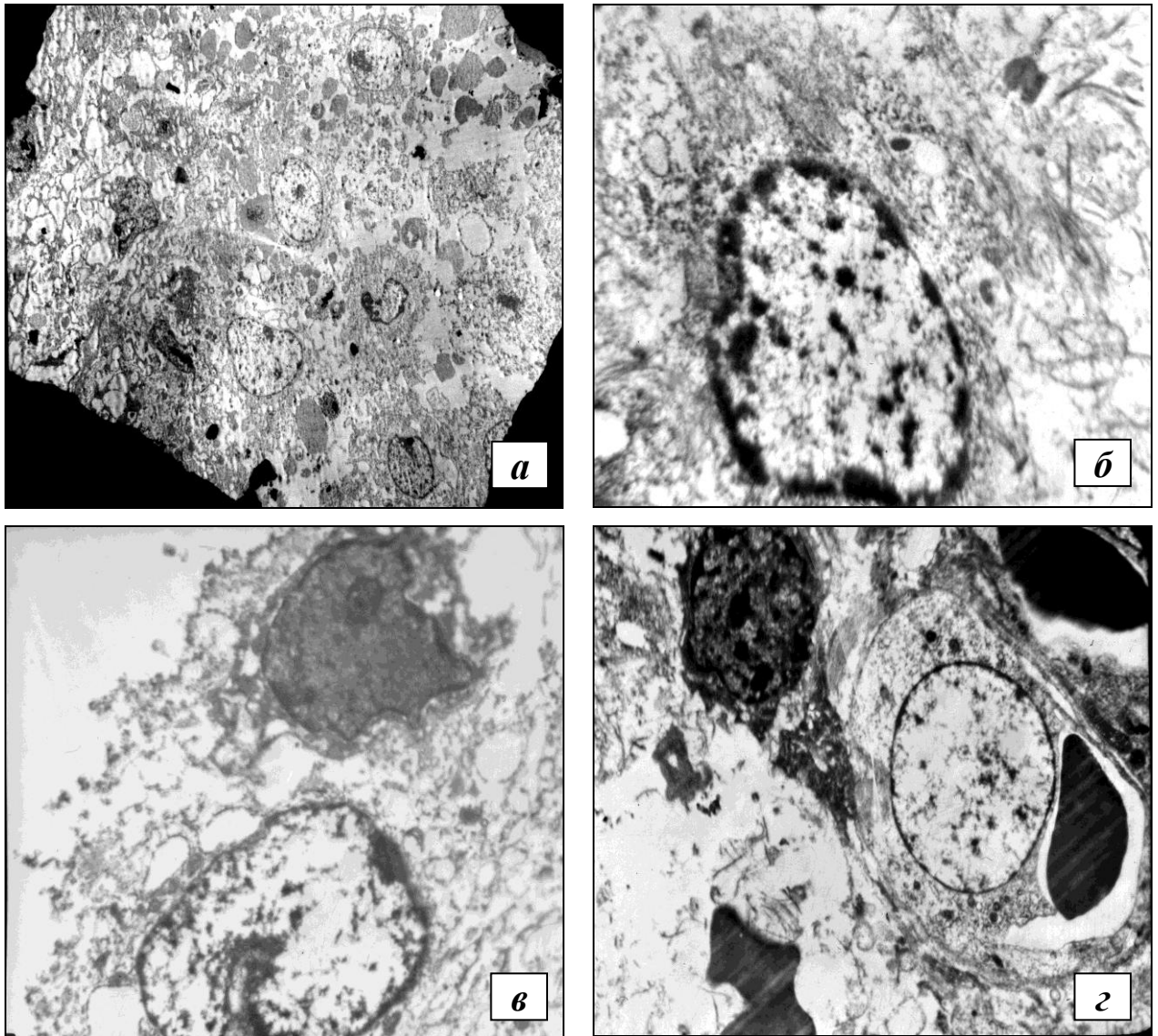


Рис. 5.3.1. Ультраструктурные изменения в строме эндометрия и капиллярах в раннюю стадию секреции: *a* – разнообразные варианты предецидуальных клеток (ТЭМ \times 1000); *б* – ядро предецидуальной клетки, содержащее гетеро- и эухроматин (ТЭМ \times 12 000); *в* – эухроматизация ядра предецидуальной клетке и вакуолизация цитоплазмы в позднюю стадию секреции (ТЭМ \times 8200); *з* – равномерное распределение хроматина и увеличение эухроматического ядра в эндотелиальной клетке капилляра (ТЭМ \times 4900)

В позднюю стадию секреции в трансформирующих клетках стромы совершаются преобразования как в ядрах, так и в органеллах. Среди эухроматических ядер предецидуальных клеток встречаются делящиеся не только путем митоза, но и амитоза с неравномерным распределением ядерного материала (рис. 5.3.2, *a*). Объем ядер и клеток увеличивается как за счет увеличения ядра, так и за счет количества органелл. В цитоплазме растет количество лизосом

и аутофагосом (рис. 5.3.2, б), а также функционирующих митохондрий с целостными наружными и внутренними кристами (рис. 5.3.2, в). Наряду с гиперплазией митохондрий в цитоплазме клеток расширяются цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума (рис. 5.3.2, г).

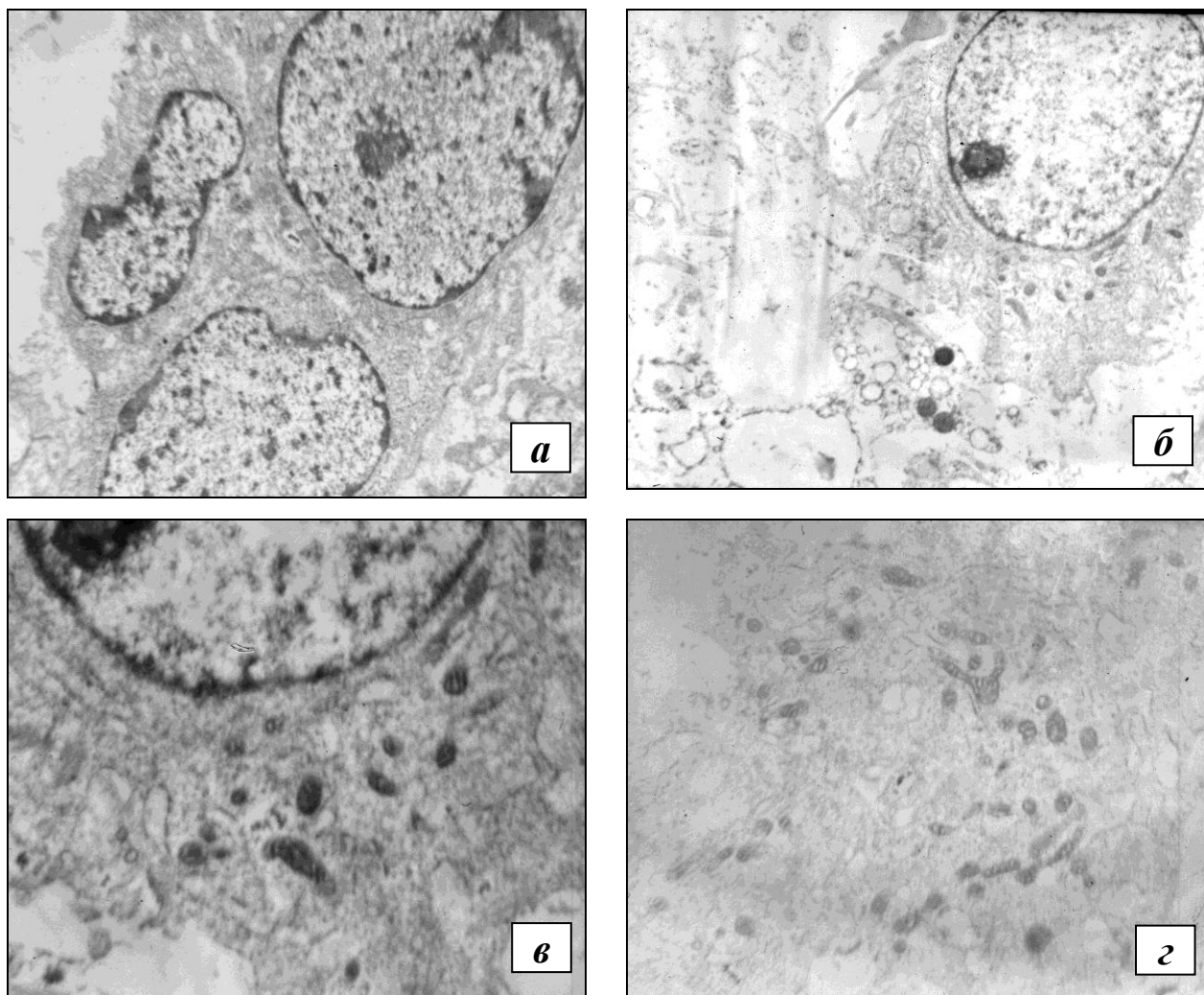


Рис. 5.3.2. Ультраструктурные изменения в строме эндометрия в позднюю стадию секреции: *а* – амитоз прецидуальной клетки с неравномерным распределением ядерного материала (ТЭМ $\times 10\,000$); *б* – лизосомы и аутофагосомы в цитоплазме клеток (ТЭМ $\times 6800$); *в* – гиперплазия функционально активных митохондрий (ТЭМ $\times 19\,000$); *г* – расширение цистерн гранулярного ретикулума на фоне гиперплазии митохондрий (ТЭМ $\times 12\,000$)

Несмотря на разнообразие в позднюю стадию секреции форм прецидуальных клеток (рис. 5.3.3, *а*), их ядра, увеличенные в объеме и содержащие эухроматин, приближаются по форме к промежуточным, типа эпителиодных

(рис. 5.3.3, б). Претерпевают определенные структурные изменения и капилляры, расположенные в строме. Наряду с изменением формы округлые капилляры приобретают щелевидную или лакунарную структуру, в сосудах микроциркуляторного русла уплощается эндотелий. На фоне денуклеатизации эндотелия в цитоплазме клеток увеличивается количество лизосом и фаголизосом, формируются цитоплазматические вакуоли (рис. 5.3.3, в).

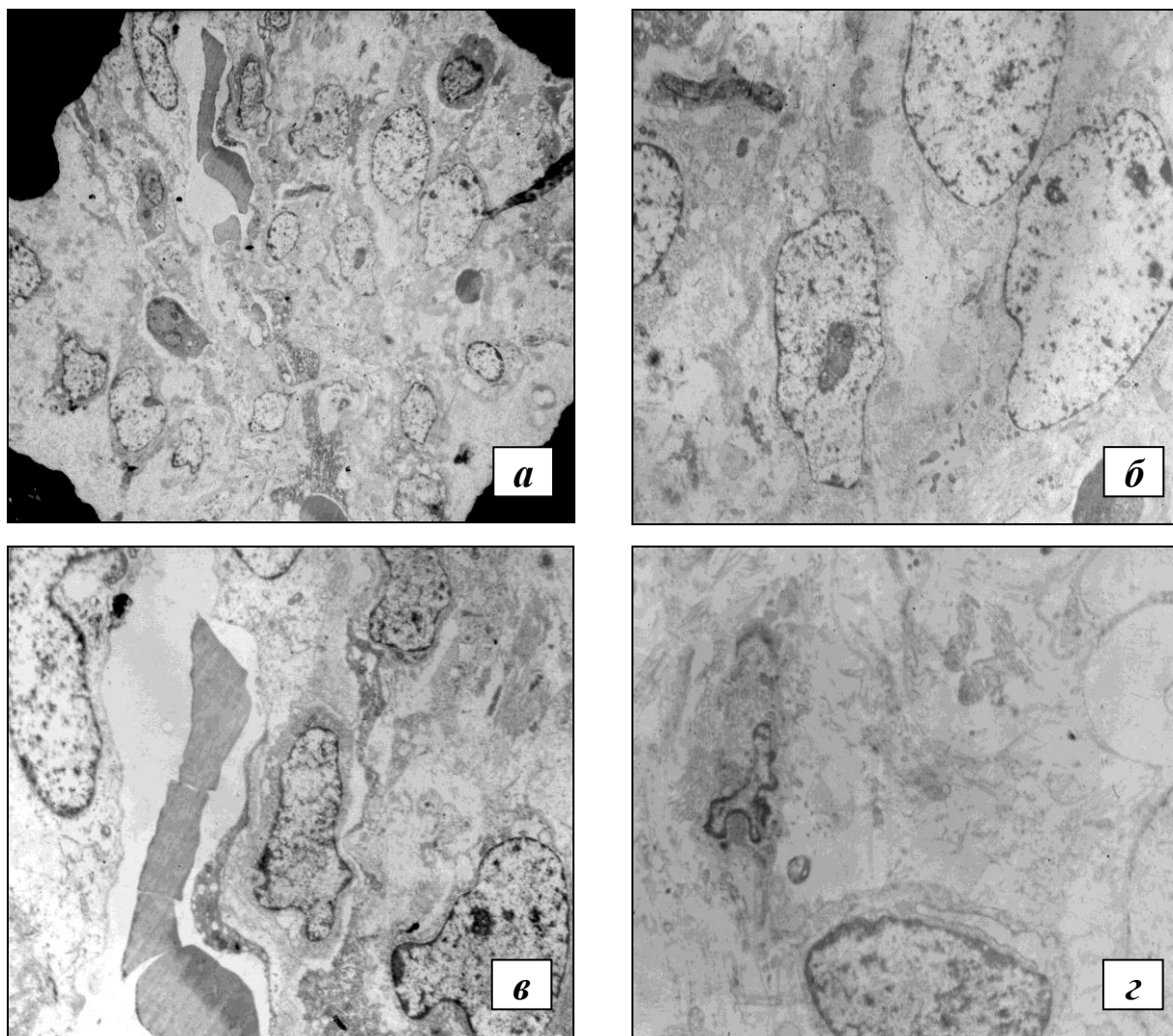


Рис. 5.3.3. Изменения ультраструктуры прецидуальных клеток и эндотелия в позднюю стадию секреции: *а* – разнообразные варианты форм клеток и ядер в прецидуальных клетках (ТЭМ $\times 800$); *б* – увеличение в объеме и эухроматизация ядер в переходных формах стромальных клеток (ТЭМ $\times 5400$); *в* – уплощение и формирование цитоплазматических вакуолей в эндотелии капилляра (ТЭМ $\times 4200$); *г* – вакуолеподобные структуры в цитоплазме и пикноз ядра в прецидуальной клетке (ТЭМ $\times 8200$)

В предецидуальных клетках, наряду с функционально активными ядрами, встречаются ядра в состоянии пикноза и лизиса. Перинуклеарно в клетках с карнопикнозом и особенно с лизисом ядер формируются гигантские, чаще многочисленные вакуолеподобные структуры, подобные гигантским цистернам, содержащие фрагменты или контуры мембранных структур, вероятно, органелл клеток (см. рис. 5.3.3, *з*).

Исследование эндометрия в трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) у пациенток с ПНБ и НДСТ показало, что меняется соотношение и структура всех компонентов стромы. Задержка последовательной трансформации фибробластоподобных клеток в децидуальные проявляется в неравномерности внутриклеточных преобразований с появлением промежуточных форм. На протяжении секреторных стадий цикла одни преобразующиеся клетки стромы сохраняют гиперхромные ядра с несколькими ядрышками (рис. 5.3.4, *а*). В других эухроматизация ядра сопровождается деструктивными изменениями органелл, в частности гранулярного ретикулула, проявляющимися дегрануляцией и фрагментацией мембран ретикулула (рис. 5.3.4, *б*). Овальные и округлые ядра промежуточных форм клеток стромы приобретают самую различную порой причудливую форму за счет многочисленных инвагинатов нуклеолеммы (рис. 5.3.4, *в*). Наряду с митотическим делением клеток стромы увеличивается количество клеток, находящихся в состоянии амитоза (рис. 5.3.4, *з*).

В обзорных препаратах секреторного эндометрия прослеживается четкая тенденция к уменьшению количества функционирующих клеток. К функционирующим клеткам стромы отнесены сохранившие целостное ядро, цитоплазму и органеллы, т. е. целостность всех органелл или структурных компонентов (рис. 5.3.5, *а*). На фоне количественного уменьшения клеток стромы параллельно, за счет лизиса ядер, происходит денуклеитизация, несколько реже некроз и элиминация цитоплазмы стромы.

В частично сохранившихся стромальных клетках визуализируются либо фрагменты ядерной субстанции, либо скопления органелл (рис. 5.3.5, б). Цитоплазма прецидуальных клеток при некрозе органелл гомогенизируется, появляются вакуолеподобные структуры (рис. 5.3.5, в). Для ряда клеток характерно усиление везикулообразования, микроклизмотоза и клызмотоза (рис. 5.3.5, г).

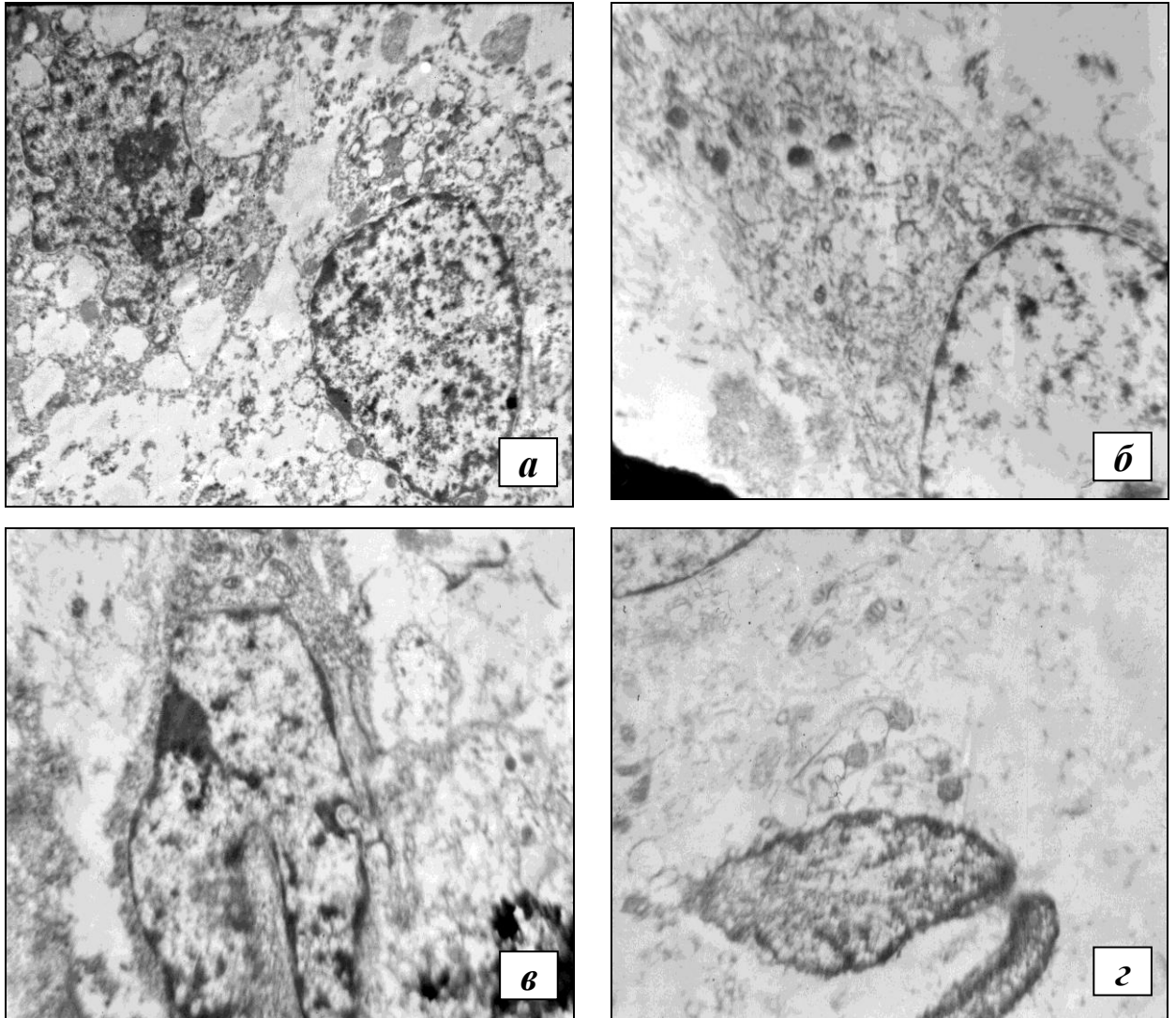


Рис. 5.3.4. Изменения ультраструктур в трансформирующихся клетках стромы эндометрия в лютеиновую фазу цикла: *а* – варианты стромальных клеток: с гиперхромным ядром и двумя ядрышками, с гетерозухромным ядром (ТЭМ $\times 8000$); *б* – эухроматизация ядра, деструкция ГЭР с дерибосомией и фрагментацией мембран (ТЭМ $\times 10800$); *в* – многочисленные инвагинаты нуклеолеммы в цитоплазму с формированием атипичных форм ядер (ТЭМ $\times 12\ 000$); *г* – деление ядра стромальной клетки путем амитоза (ТЭМ $\times 10\ 000$)

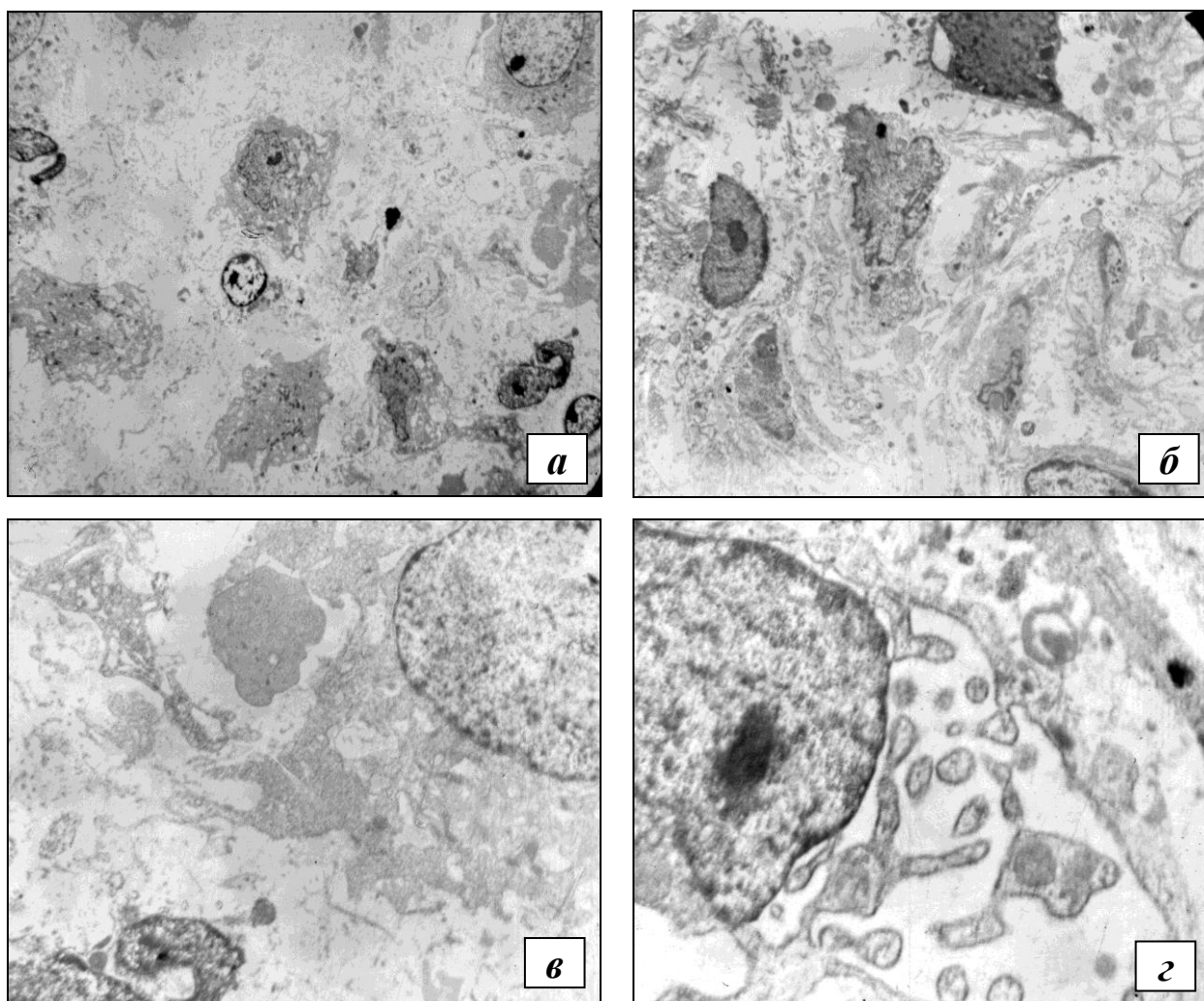


Рис. 5.3.5. Структурные изменения в трансформирующихся клетках стромы эндометрия в лютеиновую фазу цикла: *а* – количественное уменьшение сохранившихся и функционирующих клеток стромы (ТЭМ $\times 4100$); *б* – фрагменты ядерной субстанции, скопления органелл в остатках стромальных клеточек (ТЭМ $\times 4200$); *в* – постнекротическая гомогенизация и вакуолизация цитоплазма прецидуальных клеток (ТЭМ $\times 19\ 600$); *г* – усиленное везикулообразование, микроклазматоз и клазматоз мембран (ТЭМ $\times 24\ 000$)

При НДСТ в эндометрии меняется структура всех морфологических составляющих сосудов, в первую очередь капилляров в дистальных отделах слизистой в лютеиновую фазу цикла. Эндотелиальные клетки, как это опубликовано в многочисленных статьях, не десквамируются, поскольку для отторжения клетки должно произойти разрушение связей с базальной мембраной или ее деструкция. Клетки эндотелия некротизируются, что подтверждается кариопикнозом, деструкцией органелл с последующим плазморексисом или плазмолизисом (рис. 5.3.6, *а*). Кроме того они подвергаются фибриноидному некрозу с час-

тично сохранившимся эндотелием (рис. 5.3.6, б). Появляется нестабильность мембран циркулирующих эритроцитов, проявляющаяся изменением и появлением аномальных форм клеток красной крови, которые зачастую контактируют с сохранившимися уплощенными клетками эндотелия, цитоплазма в которых вакуолизирована, а мембраны органелл находятся в состоянии клазматоза (рис. 5.3.6, в). Капилляры по мере деструкции эндотелиоцитов запустевают и редуцируются, а прилежащие к сосудам клетки стромы находятся в состоянии апоптоза (рис. 5.3.6, г).

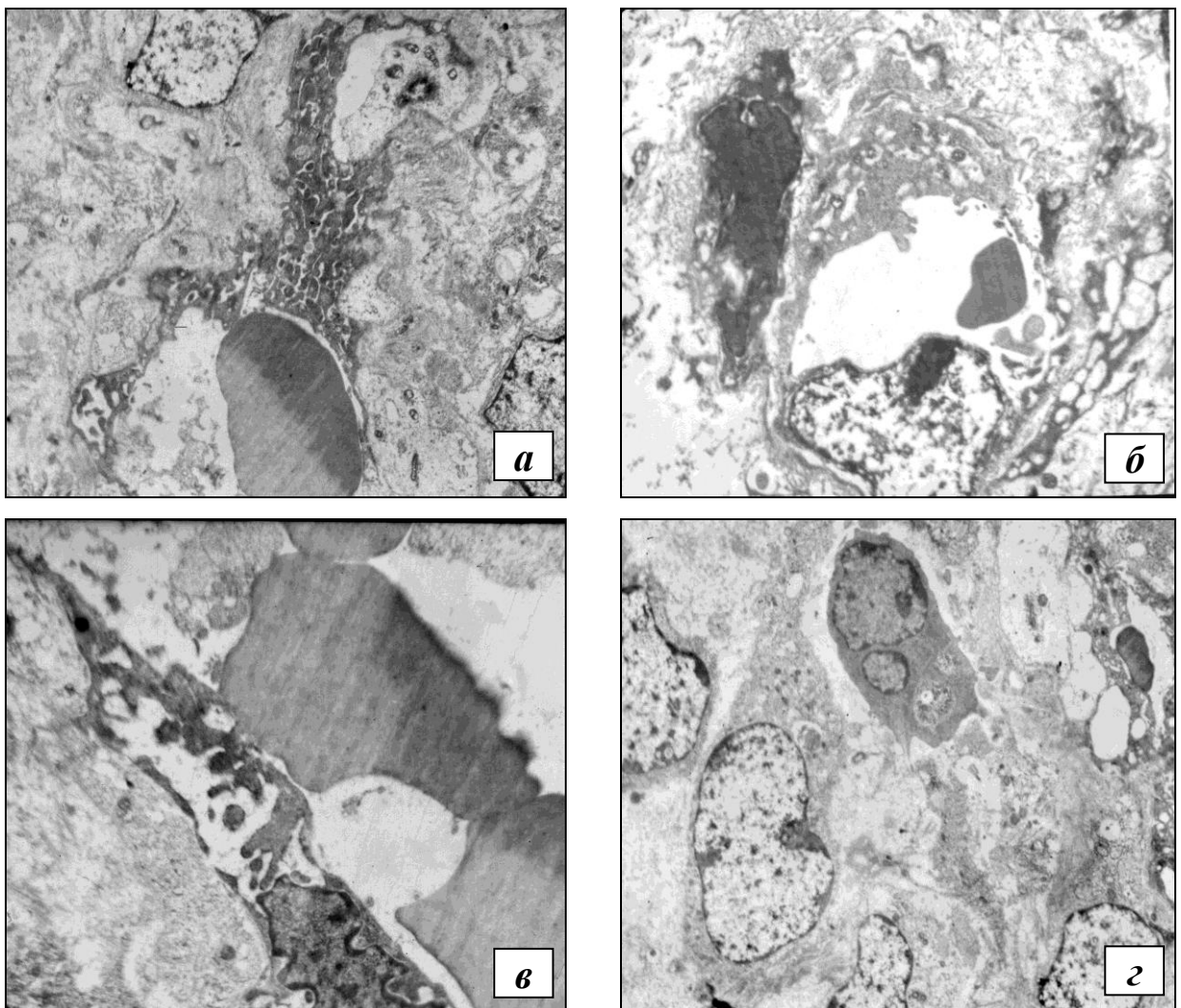


Рис. 5.3.6. Структурные изменения в сосудах эндометрия и клетках стромы в лютеино-вую фазу цикла: *а* – кариопикноз, деструкция органелл и плазморексис эндотелия в сосудах (ТЭМ \times 4200); *б* – фибриноидному некрозу базальных мембран в эндотелиальных клетках капилляров (ТЭМ \times 5800); *в* – вакуолизация цитоплазм, клазматоза мембран органелл (ТЭМ \times 10 000); *г* – опустошение и редукция капилляров, апоптоз стромальной клетки (ТЭМ \times 4200)

При электронно-микроскопическом исследовании трансформирующихся клеток стромы у пациенток с ПНБ и НДСТ дополнительно, кроме изложенных выше изменений ультраструктур, были обнаружены внутриядерные вирусные включения (рис. 5.3.7, *а*, *б*), кариопикноз ядер трансформирующихся стромальных клеток (рис. 5.3.7, *в*). При вирусной инфекции в строме эндометрия увеличивается количество средних и малых лимфоцитов, которые образуют очаговые скопления. Кроме лимфоцитов, в клеточных пролифератах встречаются плазмоциты, в цитоплазме которых увеличен объём гранулярного эндоплазматического ретикулума, а его цистерны расширены. Среди клеток деструктивных форм, ядер клеток с митотическим и amitotическим делением, среди сохранившихся преобразующихся стромальных клеток появляются не только очаговые лимфоплазмочитарные скопления, но и фибробласты.

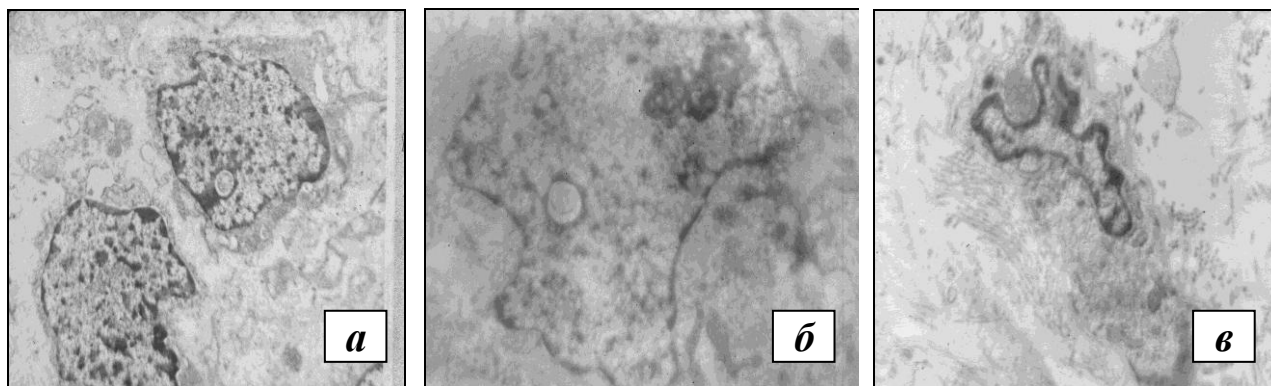


Рис. 5.3.7. Структурные изменения в ядрах трансформирующихся клеток в лютеиновую фазу цикла: *а* – вирусные включения в ядре трансформирующейся стромальной клетки (ТЭМ $\times 10\,000$); *б* – внутриядерное вирусное включение (ТЭМ $\times 19\,000$); *в* – кариопикноз ядра стромальной клетки (ТЭМ $\times 24\,000$)

В цитоплазме клеток визуализируются такие органеллы, как митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум, лизосомы, комплекс Гольджи и полисомы (рис. 5.3.8, *а*). Цистерны гранулярного ретикулума в цитоплазме клеток расширены, содержат синтезируемый субстрат, который после последовательных преобразований реализуется фрагментами коллагеновых волокон (рис. 5.3.8, *б*). Немногочисленные фрагменты сепрированы и не упорядочены в целостные волокна (рис. 5.3.8, *в*). Частично упорядоченные колла-

геновые волокна укорочены и фрагментированы (рис. 5.3.8, *з*), что позволяет предположить нарушения синтеза предшественников и формирование аномальных коллагеновых волокон.

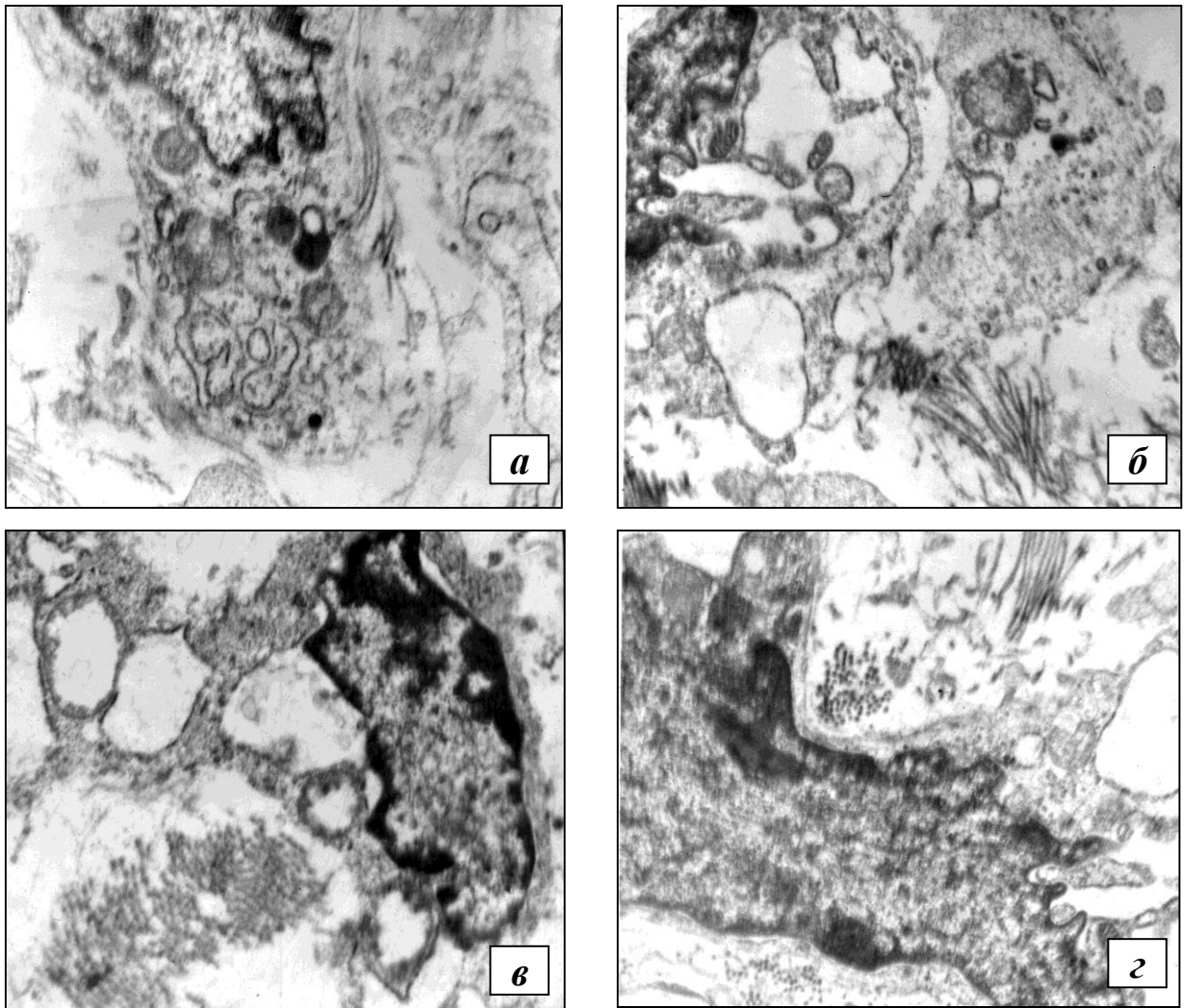


Рис. 5.3.8. Морфологические изменения в строме эндометрия в лютеиновую фазу цикла: *а* – стромальный фибробласт, содержащий в цитоплазме митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум, лизосомы, комплекс Гольджи и полисомы (ТЭМ $\times 24\ 000$); *б* – расширение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в цитоплазме фибробласта (ТЭМ $\times 24\ 000$); *в* – сепритованные и неупорядоченные фрагменты коллагеновых волокон (ТЭМ $\times 24\ 000$); *з* – укорочение и фрагментация коллагеновых волокон (ТЭМ $\times 24\ 000$)

Итак, структурные изменения эндометрия в лютеиновую фазу, наиболее часто диагностированную в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ), свидетельствуют о соответствии морфологической картины слизистой матки раз-

личным стадиям секреции. Увеличение НМПС в структурах секреторного эндометрия подтверждает активизацию обменных и трофических процессов, особенно в железистом эпителии. Выявленная иммуногистохимически экспрессия MMP-9, TIMP-1, COLL-IV и вементина в цитоплазме клеток стромы, железистого эпителия и эндотелия спиральных артерий, а COLL-IV в базальных мембранах капилляров, железистого эпителия и стенках спиральных артерий свидетельствует о функциональной активности перечисленных структур эндометрия. Последовательные преобразования в эндометрии на разных стадиях секреции ядер предецидуальных клеток и других внутриклеточных органелл характеризуют последовательную трансформацию фибробластоподобных клеток в предецидуальные.

Сопоставление полученных результатов морфологического, иммуногистохимического и электронномикроскопического исследований эндометрия женщин с ПНБ и НДСТ свидетельствует о существовании морфологических отличий компонентов стромы и желез на различных уровнях структурной организации слизистой матки.

**Глава 6. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Для определения диагностической значимости биохимических и патоморфологических показателей эндометрия у женщин с ПНБ и НДСТ проведен ROC-анализ (табл. 25–27).

Полученные результаты подтвердили, что ни один из данных показателей не может рассматриваться как абсолютный диагностический критерий. Вместе с тем 5 новых параметров могут быть предложены в качестве дополнительных диагностических критериев НДСТ у женщин с ПНБ в ранние сроки. Так, выявление в эндометрии ФА менее 23,5% и уровня магния более 0,035 моль/л может свидетельствовать о наличии у женщин с ПНБ НДСТ.

Аналогичное значение имеют следующие показатели: экспрессия ММР-9 в стромальных клетках эндометрия более 240,0 усл. ед., TIMP-1 в стромальных клетках эндометрия более 200,0 усл. ед., TIMP-1 в эндотелии артерий и артериол эндометрия более 160,0 усл. ед., полученные в результате ROC-анализа. Они также могут свидетельствовать о наличии у женщин с ПНБ НДСТ (табл. 27).

Таблица 25

Результаты ROC-анализа уровня магния в эндометрии
у женщин с привычным невынашиванием беременности
и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Показатель магния в эндометрии	Диагностический показатель в эндометрии, моль/л	Точность метода, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой
Контрольная группа и подгруппа с ПНБ без НДСТ (подгруппа сравнения)	>0,035	70,8	38,9	93,3	0,643
Контрольная группа и подгруппа с ПНБ с НДСТ (основная подгруппа)	>0,035	69,3	53,1	93,3	0,784
Контрольная группа и группа с ПНБ	>0,035	63,7	48,0	93,3	0,733
ПНБ без НДСТ и с НДСТ (подгруппа сравнения и основная подгруппа)	>0,008	64	90,6	38,9	0,659

Таблица 26

Результаты ROC-анализа фибринолитической активности в эндометрии
у женщин с привычным невынашиванием беременности
и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Показатель ФА в эндометрии	Диагностический показатель в эндометрии, мм ²	Точность метода, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой
Контрольная группа и подгруппа с ПНБ без НДСТ (подгруппа сравнения)	>44,0	61,4	70,0	50,0	0,527
Контрольная группа и подгруппа с ПНБ с НДСТ (основная подгруппа)	≤23,5	93,5	79,4	100	0,984
Контрольная группа и группа с ПНБ	≤23,5	70,7	51,5	100	0,785
ПНБ без НДСТ и с НДСТ (подгруппа сравнения и основная подгруппа)	≤23,5	92,4	82,9	88	0,978

Результаты ROC-анализа иммуногистохимических показателей эндометрия
у женщин подгруппы сравнения и основной подгруппы

Иммуногистохимические показатели	Диагностический показатель в эндометрии, усл. ед.	Точность метода, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой
ММР-9 в стромальных клетках эндометрия	>240,0	80,6	93,7	66,7	0,896
ММР-9 в эпителии эндометриальных желез	>220,0	58,06	81,2	40,0	0,556
ММР-9 в эндотелии артерий и артериол эндометрия	>190,0	58,06	81,2	40,0	0,604
ТИМР-1 в стромальных клетках эндометрия	>200,0	74,2	81,2	73,3	0,806
ТИМР-1 в эпителии эндометриальных желез	>200,0	64,5	75,0	60,0	0,704
ТИМР-1 в эндотелии артерий и артериол эндометрия	>160,0	70,9	81,2	80,0	0,810
Виментин в стромальных клетках эндометрия	>260,0	51,6	75,0	40,0	0,515
Виментин в эндотелии артерий и артериол эндометрия	>210	58,06	87,5	33,3	0,596

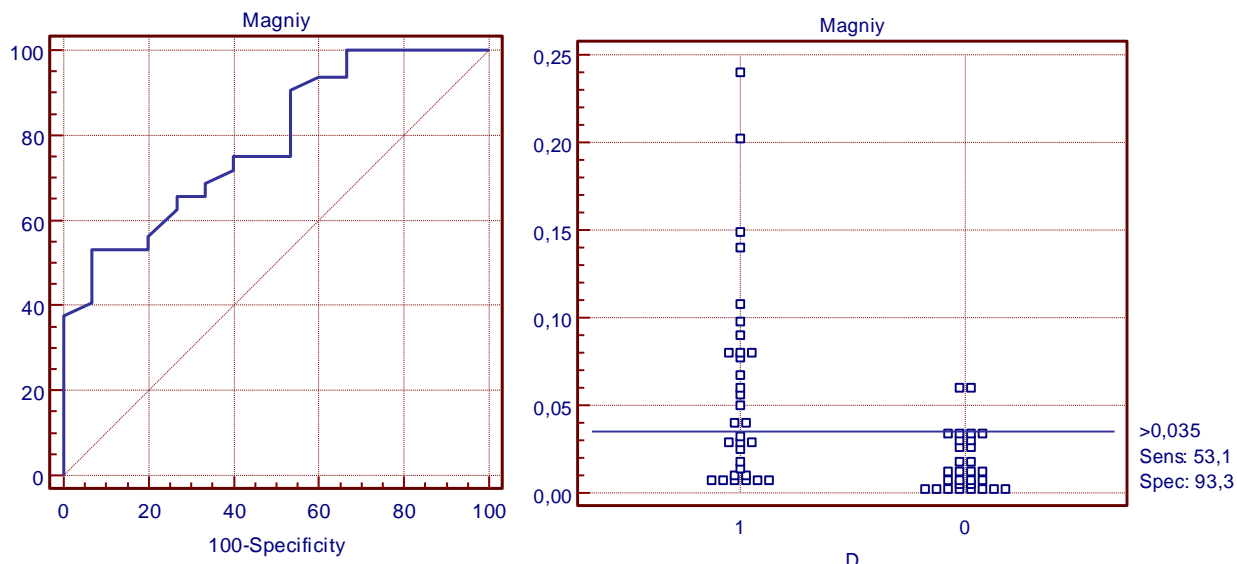


Рис. 6.1. ROC-анализ уровня магния в эндометрии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (0 – контрольная группа, 1 – женщины с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани)

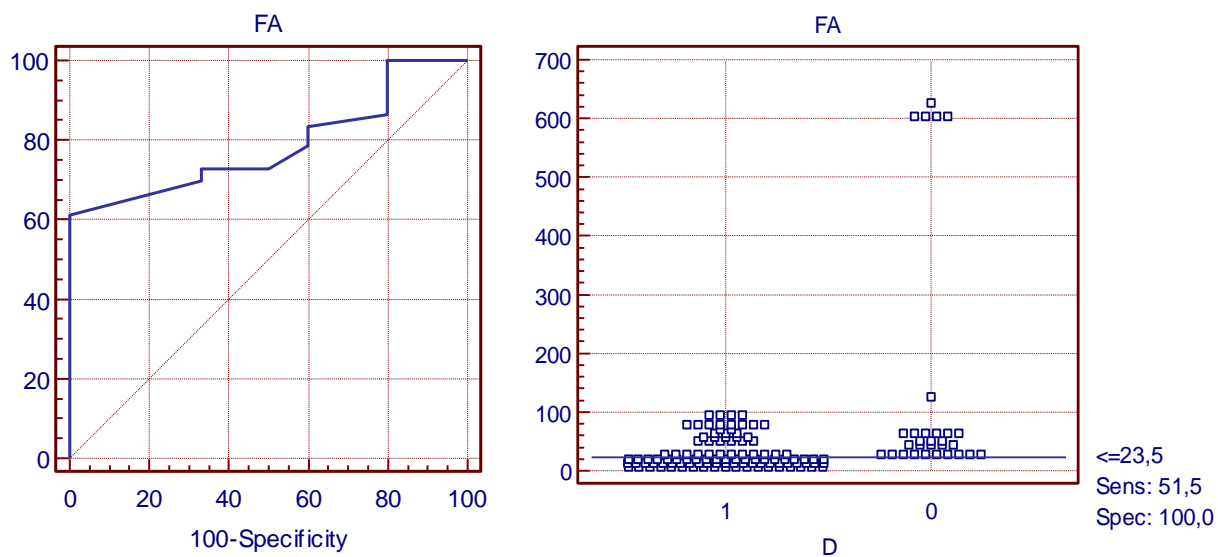


Рис. 6.2. ROC-анализ фибринолитической активности в эндометрии женщин с привычным невынашиванием беременности (0 – контрольная группа, 1 – женщины с привычным невынашиванием беременности)

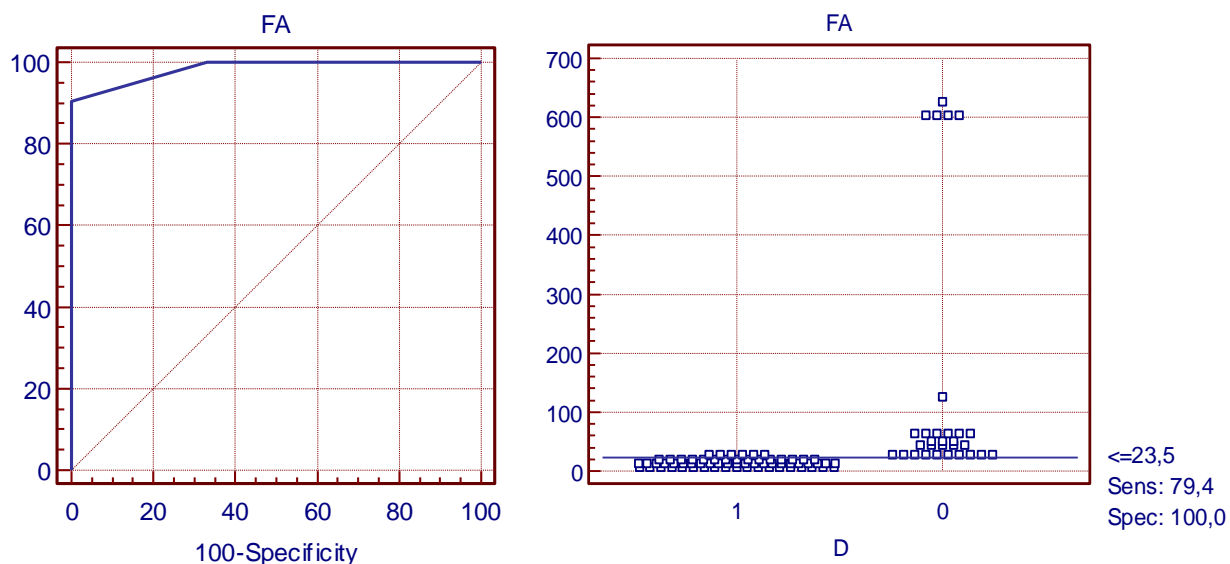


Рис. 6.3. ROC-анализ уровня магния в эндометрии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (0 – контрольная группа, 1 – группа с привычным невынашиванием беременности и с недифференцированной дисплазией соединительной ткани)

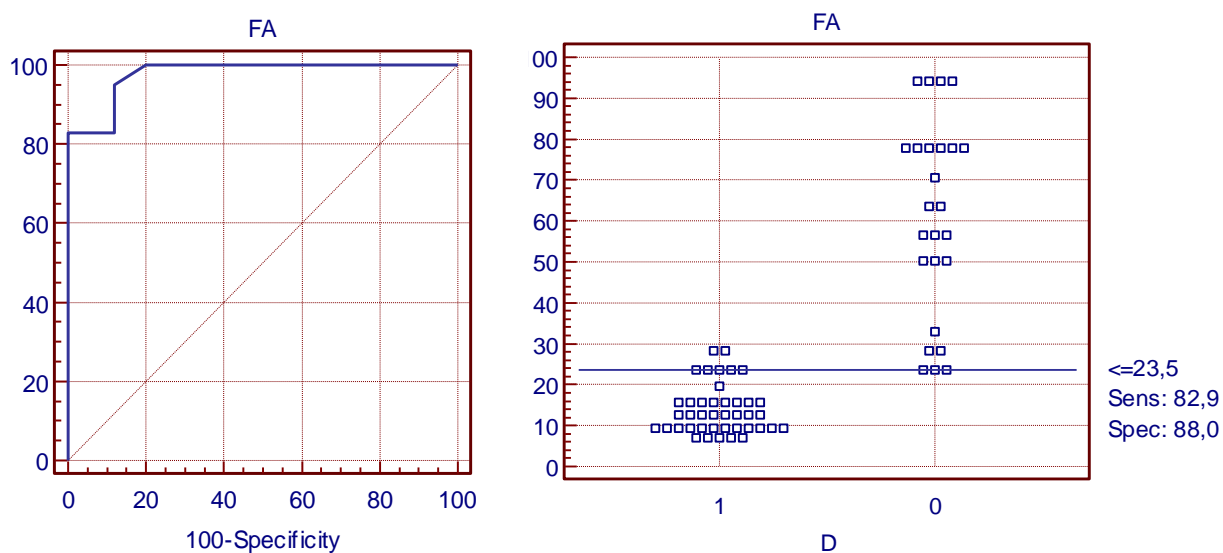


Рис. 6.4. ROC-анализ фибринолитической активности в эндометрии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (0 – женщины с привычным невынашиванием беременности без недифференцированной дисплазии соединительной ткани; 1 – женщины с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани)

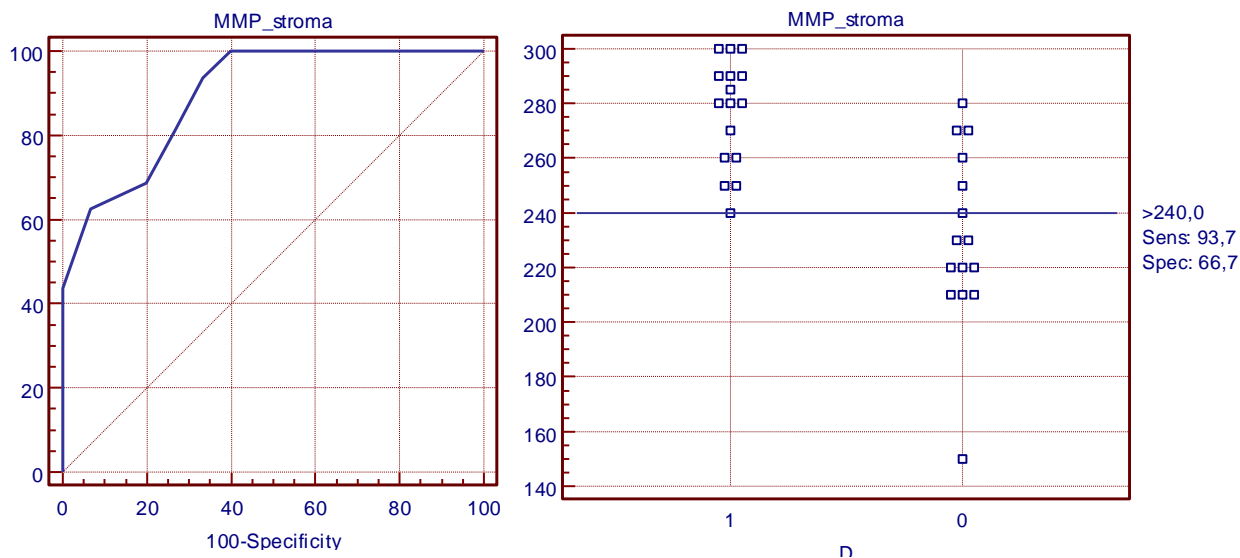


Рис. 6.5. ROC-анализ уровня экспрессии металлопротеиназ 9-го типа в стромальных клетках эндометрия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (0 – женщины с привычным невынашиванием беременности без недифференцированной дисплазии соединительной ткани; 1 – женщины с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани)

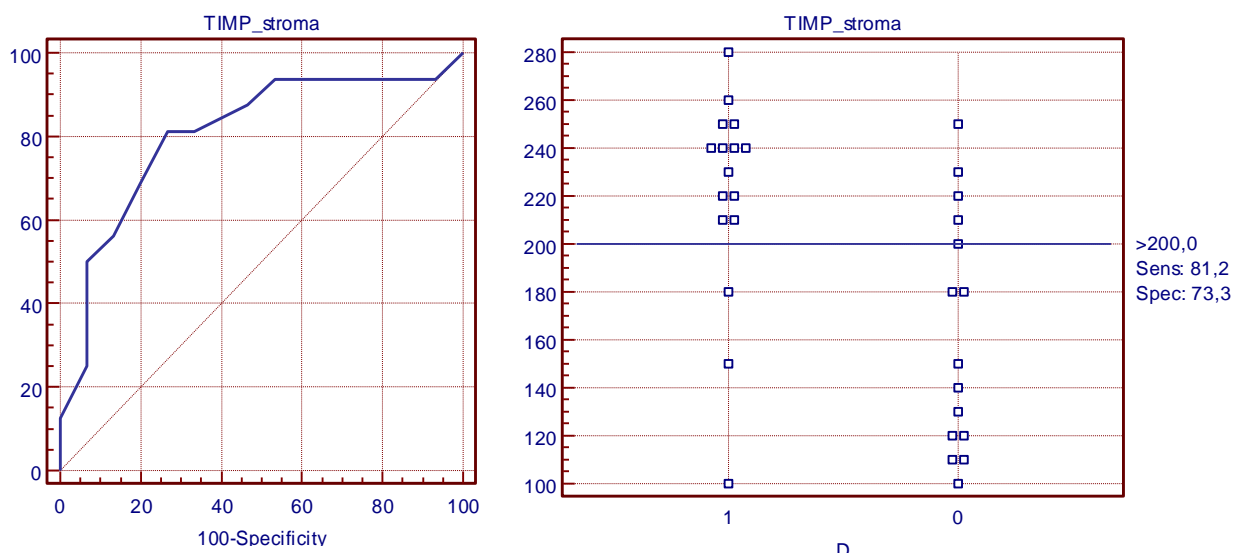


Рис. 6.6. ROC-анализ уровня экспрессии ингибитора металлопротеиназ 1 типа в стромальных клетках эндометрия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (0 – женщины с привычным невынашиванием беременности без недифференцированной дисплазии соединительной ткани; 1 – женщины с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани)

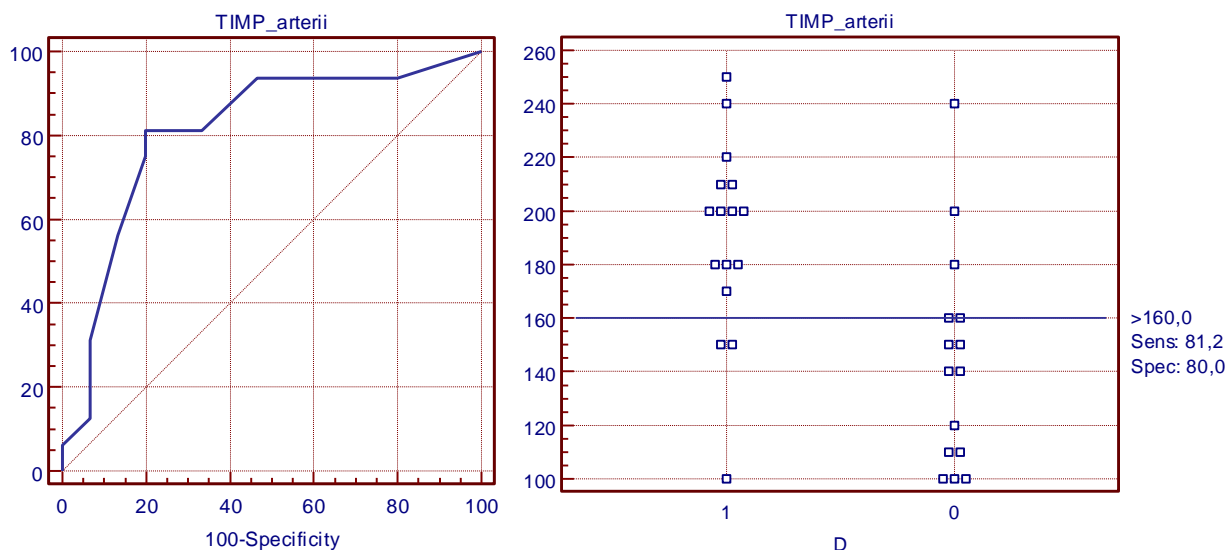


Рис. 6.7. ROC анализ показателя уровня экспрессии ингибитора металлопротеиназ 1 типа в эндотелии артерий и артериол эндометрия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (0 – женщины с привычным невынашиванием беременности без недифференцированной дисплазии соединительной ткани; 1 – женщины с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани)

Таким образом, при проведении ROC-анализа выявлены 5 новых показателей, которые могут быть предложены в качестве дополнительных диагностических критериев НДСТ у женщин с ПНБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальной проблемой современного акушерства остается невынашивание беременности, этиология которого является многофакторной. Невынашивание беременности негативно влияет на формирование в антенатальном периоде у плодов репродуктивной системы, патология которой в последующем клинически проявляется различными нарушениями репродуктивной функции [1, 4].

В последние годы проведены многочисленные исследования по выявлению этиологических и патогенетических факторов, приводящих к прерыванию беременности до срока. Тем не менее не прослеживается положительная динамика снижения частоты невынашивания беременности, вызванного патологией репродуктивной функции женщины [26, 59, 130].

В настоящее время с учетом полученных новых сведений акушерами-гинекологами пересматривается структура и значимость этиологических факторов. Основными причинами ПНБ в последние годы считают патологию системы гемостаза и генетические факторы [11, 49, 86, 113, 140, 167, 173]. Эндокринные факторы, которым на протяжении десятилетий отводилась основополагающая роль в патогенезе невынашивания беременности, особенно ранних сроков, отодвигаются на второй план. Более того, роль ряда факторов пересматривается и подвергается сомнению [130]. Одновременно продолжается поиск новых возможных причин, приводящих к прерыванию беременности [130].

В последние годы в качестве одной из наиболее возможных этиологических причин рассматривается НДСТ [65, 118, 124, 134]. Основанием для этого послужили следующие весомые обоснования. Во-первых, это широкий диапазон и высокая частота встречаемости НДСТ в популяции. Согласно данным разных авторов, распространенность НДСТ колеблется от 20 до 80% случаев

в популяции [50, 76]. Во-вторых, НДСТ реализуется разнообразной патологией систем и органов человеческого организма, которая зачастую влияет на течение беременности и родов [12, 20, 51]. В-третьих, в ряде работ показано, что при НДСТ у пациенток чаще развиваются преждевременные роды [71], повышается частота патологии послеродового периода [15]. С каждым годом увеличивается количество публикаций, в которых указывается на существование прямой зависимости между формированием истмико-цервикальной недостаточности при беременности и ДСТ [56]. В-четвёртых, показано, что наступление беременности ускоряет прогрессирование клинических проявлений недостаточности соединительной ткани [81]. Кроме того, сочетание многочисленных клинических проявлений со стороны соматических систем и органов у пациенток с НДСТ, включая дисплазию ткани в органах репродуктивной системы, в последующем определяет различные аномалии в функционировании формирующейся во время беременности сложной системы «мать – плацента – плод», в конечном итоге определяющей течение беременности [118].

Согласно предположению, НДСТ может выступать как причина, приводящая к реализации этиологического фактора либо его усугубляющая.

При анализе полученных нами данных установлено, что проявления НДСТ у женщин с ПНБ (основная подгруппа) наиболее часто встречались в виде деформации позвоночника (71,2% случаев), миопии (57,5%), патологии стопы (53,4%), вывихов суставов (30,1%), гиперрастяжимости кожи (34,2%) и варикозного расширения вен нижних конечностей (31,5%). По распространенности многих типов экстрагенитальной патологии у пациенток с ПНБ и здоровых фертильных женщин существенных различий не наблюдалось.

Были выявлены определённые особенности в анамнезе пациенток с ПНБ, имеющих НДСТ. В данной подгруппе, в отличие от женщин, не имеющих признаков НДСТ, достоверно чаще встречались ОРВИ, аллергические реакции, оперативные вмешательства ($p < 0,01$). Выявлены достоверные различия по распространенности экстрагенитальной патологии, в частности

заболеваний ССС и желудочно-кишечного тракта. Так, патология ССС, преимущественно в виде варикозного расширения вен нижних конечностей, встречалась только в основной подгруппе с частотой 31,5% ($p < 0,001$). Достоверно чаще, чем в подгруппе сравнения и контрольной группе, были выявлены артериальная гипертензия – у 13,69% пациенток ($p < 0,01$) и вегетососудистая дистония – у 16,4% ($p < 0,01$). У женщин основной подгруппы достоверно чаще, чем контрольной, встречалось позднее становление менструальной функции – в 19,17% случаев ($p < 0,01$).

При изучении проблемы НДСТ и ПНБ особый интерес вызывает состояние слизистой оболочки полости матки, представляющей собой регулярно обновляющуюся субстанцию, основу которой составляют соединительная ткань и железистый компонент [15, 127].

Эндометрий не может иметь стереотипную и свойственную физиологической норме структуру и функции при такой системной патологии, как ДСТ. От структурно-функциональных изменений эндометрия, происходящих до беременности и в период nidации, имплантации и плацентации, зависит дальнейшее прогрессирование беременности, особенно в ранние сроки. Общеизвестны факты активного участия слизистой оболочки матки в процессах nidации, имплантации и формирования плаценты с образованием первичных, или мезенхимальных, вторичных и третичных, или васкуляризированных, ворсин хориона при начальных стадиях развития зародыша и nidации инвазивного цитотрофобласта в децидуальную ткань [5, 15, 25].

Основную роль в процессах nidации и миграции играют факторы адгезии и инвазии, в частности фибринолиз [25, 49, 117]. Фибринолитическая активность свойственна физиологическому, или «нормальному», эндометрию [11, 47, 40, 117].

Фибринолиз играет важную роль в процессах подготовки эндометрия к nidации blastоциты, васкуляризации формирующихся ворсин, секреторной трансформации и десквамации слизистой оболочки полости матки [5, 11, 25].

С другой стороны, практически во всех работах, посвященных НДСТ, существенный удельный объём занимает информация о нарушении процессов гемостаза, в частности обусловленных нарушениями фибринолитической активности системы [78, 80, 98]. Авторами исследований показано, что при ДСТ система гемостаза очень быстро изменяет свой потенциал в сторону повышения тромбогенности с вовлечением в этот процесс системы фибринолиза [78, 98]. Именно с изменениями в системе гемостаза связывают потери беременности при НДСТ [80].

Однако опубликованные работы лишь констатируют факт сочетания патологии системы гемостаза и потерь беременности, но не содержат описания или доказательства каких-либо механизмов развития невынашивания беременности [80, 92].

Патология системы гемокоагуляции может реализовываться посредством изменения характеристик самой системы в эндометрии. Исходя из данной позиции нами изучены показатели ФА эндометрия. Полученные результаты завершённого исследования показали следующее. Установлено, что ФА эндометрия, взятого в виде биоптатов у здоровых фертильных женщин, составила $47,1 \text{ мм}^2$ с индивидуальными колебаниями значений от $28,26$ до $626,4 \text{ мм}^2$. У пациенток с ПНБ ФА снижена и составила $23,55 \text{ мм}^2$ с колебаниями от $7,06$ до $94,2 \text{ мм}^2$, что достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,02$). У женщин с ПНБ без НДСТ (подгруппа сравнения) ФА достоверно не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы – $56,5 \text{ мм}^2$ с колебаниями от $23,55$ до $94,2 \text{ мм}^2$ ($p > 0,05$). У большинства пациенток с ПНБ и НДСТ ФА не достигала уровня $23,55 \text{ мм}^2$, поэтому составила $15,7 \text{ мм}^2$ ($p < 0,001$), что значительно ниже, чем в группе контроля и в подгруппе сравнения (с ПНБ без НДСТ). Причём в $92,6\%$ наблюдений индивидуальный уровень ФА не достигал нижней границы, свойственной не только контрольной группе, но и подгруппе сравнения.

На основании определения ФА в эндометрии получены параметры, позволившие разработать способ диагностики НДСТ у женщин с потерей бере-

менности в анамнезе (патент № 2013116097). Известные нам способы диагностики основаны на выявлении многочисленных признаков НДСТ [43, 50] и исследовании суточного количества мочи для определения уровня оксипролина [61, 163]. При данном способе согласно предложенной формуле изобретения достаточно определения в конкретном биоптате эндометрия всего лишь одного показателя, что значительно упрощает и ускоряет диагностику НДСТ.

Снижение ФА в эндометрии у женщин основной подгруппы можно расценить как одно из звеньев патогенеза ПНБ.

Известно, что динамика менструального цикла в процессе подготовки эндометрия к имплантации сопровождается существенными изменениями характеристик слизистой оболочки матки [25, 108]. Изменения касаются не только структуры эндометрия с его гистологическими характеристиками, но и ферментативной активности слизистой матки.

Одной из таких значимых характеристик является ФА, являющаяся составным компонентом системы плазмина. Роль ФА в эндометрии существенна, а функции многообразны. Фибринолиз на местном уровне наряду с цитокинами и факторами роста относится к одному из регуляторов ангиогенеза и активности ММР. Фибринолиз является одним из этапов образования тромбина, регулируя который, предотвращает избыточное тромбообразование. Он также контролирует объём кровопотери при менструации [5].

Необходимо учитывать особую значимость ФА. Снижение ее уровня в эндометрии женщин с НДСТ при ПНБ за счёт неполноценного образования лакун и заполнения их компонентами крови может привести к нарушению формирования ворсинчатого хориона и децидуальной оболочки, контакта между ними, к повышенному тромбообразованию и неполноценной инвазии как инвазивного цитотрофобласта, так и хориальных ворсин. За счёт нарушения фибринолиза в эндометрии, усугубляющегося НДСТ, по всей видимости, реализуется тромбофилия, играющая одну из важных ролей в развитии беременности, а именно в формировании первой волны инвазии трофобласта. В условиях сниженного фибринолиза и прогрессирующего обтурирующего

тромбоза устьев плацентарных артерий цитотрофобластическими «пробками» система гемостаза не в состоянии поддерживать гемореологическое равновесие в спиральных артериях матери [5, 25].

Известно, что при ДСТ в органах репродукции система гемостаза реагирует одной из первых. В акушерско-гинекологической практике нарушения гемостаза приводят к расстройству функционирования репродуктивной системы и, следовательно, к прерыванию беременности. Результатом повышенного тромбообразования в зоне нидации бластоцисты и формирования плаценты является нарушение процессов плацентогенеза. Причиной отторжения плодного яйца служит резкое снижение ФА, сопровождающееся нарушениями фибринолиза.

Не менее значимым показателем при НДСТ является концентрация ионов магния в сыворотке крови. Магний считается одним из основных макроионов, поскольку принимает участие в биохимических реакциях организма [36, 150], участвует в формировании полноценной соединительной ткани [150].

Многие авторы основную роль в развитии НДСТ отводят именно дефициту магния [36, 146, 150]. В исследованиях последних десятилетий показана связь дефицита магния с такими проявлениями ДСТ, как пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка, аневризма межпредсердной перегородки, артериальная гипертензия, склонность к тромбозам и вегетативной дисфункции [36, 137, 150].

В акушерско-гинекологической практике при НДСТ с дефицитом магния связывают развитие клинико-морфологического синдрома плацентарной недостаточности, таких осложнений беременности, как преэклампсия, сопровождающаяся спазмом маточно-плацентарных артерий; синдром задержки роста плода и преждевременное развитие родовой деятельности. Родовой акт у женщин, имеющих дефицит магния, чаще осложняется разрывами промежности [23, 34, 36, 37, 101, 115].

В проведенном исследовании получены результаты, несколько отличающиеся от данных научной литературы. У женщин с ПНБ вместо ожидаемого снижения содержания ионов магния в эндометрии получено их увеличение. Так, концентрация ионов магния у женщин группы контроля составила 0,012 моль/л с колебаниями от 0,002 до 0,06 моль/л, тогда как у пациенток с ПНБ этот показатель оказался достоверно выше – 0,03 моль/л с колебаниями от 0,004 до 0,24 моль/л ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Содержание ионов магния в подгруппе сравнения (ПНБ без НДСТ) было сопоставимо с аналогичным показателем группы контроля (0,02 моль/л с колебаниями индивидуальных показателей от 0,004 до 0,21 моль/л) и достоверно не отличалось от такового у здоровых фертильных женщин ($p > 0,05$). У пациенток с ПНБ и НДСТ концентрация магния в эндометрии достоверно превосходила таковую группы контроля ($p < 0,05$).

Полученные результаты не согласуются с данными литературы, в которых показано, что при НДСТ имеет место дефицит ионов магния на клеточном уровне [36, 150]. Упомянутые исследования проводились на эритроцитах [23]. Было показано, что при НДСТ имеет место снижение уровня магния в клетках периферической крови. В то же время в эритроцитах содержится всего 0,5% от общего количества магния, присутствующего в организме [129].

Известен факт так называемой секвестрации магния в эстрогензависимых органах и тканях, таких как матка и костная ткань [39]. По-видимому, при ДСТ, являющейся магнидефицитным состоянием, в условиях особенностей обмена эстрогенов [33] происходит накопление ионов магния в тканях матки на фоне его общего дефицита. Подобного рода состояния могут неблагоприятно влиять на развитие последующей беременности.

Так, в литературе имеются данные о неблагоприятном влиянии как сниженного, так и повышенного содержания ионов магния на развитие эмбриона и плода [191, 204]. Рядом исследователей на клиническом материале получены настораживающие результаты, устанавливающие взаимосвязь между назна-

чением беременным сульфата магния и повышением риска развития кровоизлияний в желудочки головного мозга и почечной дисфункции у ребенка [36].

В рандомизированном исследовании установлено, что высокий уровень магния в сыворотке пуповинной крови новорожденных коррелирует с повышенным риском смерти и другими неблагоприятными исходами при рождении. Это положение требует дальнейшего изучения [34].

Неблагоприятное влияние сульфата магния на состояние плода обусловлено токсическим действием препарата, стимуляцией апоптоза в плаценте, развитием синусовой брадикардии и снижением вариабельности сердечного ритма, нарушением внутрисердечной и периферической гемодинамики, подавлением синтеза паратгормона у новорожденного [34].

Работы, подтверждающие отрицательное влияние сульфата магния на плод и новорожденного, позволили поставить вопрос об ограничении его применения в качестве токолитика [34, 204]. Следует констатировать, что многие аспекты применения магния в акушерской практике остаются спорными и далеко не все существующие практические рекомендации подтверждены с позиций доказательной медицины.

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие об существенных изменениях в состоянии гистологических характеристик эндометрия при НДСТ. Уже на этапе обзорного гистологического исследования были выявлены значительные отличия в состоянии эндометрия. Морфологическое исследование гистологического материала выявило определенное несоответствие между предполагаемыми и фактическими морфологическими изменениями. Эндометрий забирался на 23–25-й дни менструального цикла: в те дни, когда имеет место расцвет «жёлтого» тела и слизистая оболочка полости матки готова к nidации бластоцисты [58, 127]. В условиях несостоявшейся nidации бластоцисты, начиная с 10-го дня после овуляции (24–25-й дни при двадцативосьмидневном цикле), на фоне снижения уровня сывороточного прогестерона и регрессивных изменений желтого тела в эндометрии в позднюю стадию

секреции совершаются структурные преобразования, характеризующиеся сближением эпителиального и стромального компонентов, явлениями децидуализации и стимуляции сосудистого компонента, а также пролиферации в клетках стромы.

В динамике менструального цикла явления децидуализации усиливаются, происходят специфические изменения в эпителиальном компоненте, развиваются явления полнокровия и стаза в сосудистом русле. На основе этих структурных особенностей лютеиновую фазу принято подразделять на раннюю, среднюю и позднюю. Эта градация имеет важное значение при оценке состояния эндометрия в зависимости от дня взятия биопсии. Несоответствие морфологической структуры дню менструального цикла свидетельствует о неадекватности реакции эндометрия на гормональные стимулы [108, 127]. При планировании беременности это несоответствие имеет одно из решающих значений: попадая в неадекватные условия, бластоциста при контакте с неполноценной слизистой оболочкой матки формирует неполноценную зону контакта с последующей недостаточностью волн инвазий ворсин хориона, что в последующем приводит к потере беременности [25]. Полученные нами данные подтверждают это.

У большинства женщин с ПНБ без НДСТ (подгруппа сравнения) и у пациенток с ПНБ на фоне НДСТ (основная подгруппа) было выявлено несоответствие состояния эндометрия дню менструального цикла. Так, в подгруппе сравнения лишь в 27,5%, а в основной подгруппе в 10,9% случаев полученные гистологические характеристики эндометрия соответствовали дню менструального цикла. Причём это несоответствие достигало выраженной степени у 10,0% пациенток подгруппы сравнения и у 7,2% – основной: эндометрий соответствовал фазе пролиферации, несмотря на наличие овуляции. В 32,5% случаев в подгруппе сравнения и в 41,8% в основной эндометрий реагировал на прогестероновые влияния, подвергаясь секреторной трансформации, однако с запаздыванием фаз стадии секреции, и у 10,0% пациенток подгруппы

сравнения и у 12,7% основной выразался в секреторной недостаточности. Причём это несоответствие было более выражено в подгруппе сравнения: лишь у 5,0% женщин эндометрий соответствовал средней фазе, у остальных 27,5% – ранней стадии фазы секреции, тогда как в основной подгруппе аналогичным изменениям эндометрий подвергался у 25,4 и 16,4% пациенток соответственно.

Однако несмотря на сопоставимую частоту диагностирования случаев несоответствия трансформации эндометрия дню менструального цикла, при наличии НДСТ эти изменения носили более выраженный характер. Так, у женщин из основной подгруппы (ПНБ с НДСТ) замедлялось формирование очагового отёка стромы и его распространенность. Развитие отёка в строме в среднюю стадию фазы секреции связывают с эстрогеновыми влияниями, а именно с повышением в этот период лютеиновой фазы «жёлтым» телом эстрадиола [108, 127]. Уменьшение отёка можно объяснить либо неадекватной секрецией эстрадиола либо снижением чувствительности рецепторов эндометрия к эстрогенам. Появление отёка в стромальном компоненте происходит за счёт нескольких механизмов: усиления сосудистой проницаемости и перехода структуры основного вещества из золя в гель [108, 127]. Существенный вклад в нарушение развития отёка может вносить повышенное содержание ионов магния в эндометрии у женщин с НДСТ. Изменение ионных соотношений нарушает трансформацию межклеточного матрикса в гелеобразное состояние.

В результате выраженного уменьшения отёка сближаются основные структурные компоненты слизистой оболочки полости матки – стромальный и железистый.

Также существенно отстаёт пролиферативная активность стромальных клеток и клеток сосудистого эндотелия. При НДСТ трансформация клеток стромы замедляется и образуются промежуточные формы фибробластоподобных клеток (задержка трансформации фибробластоподобных клеток в преде-

цидуальные). Именно этим клеткам отводят главную роль в поддержании нормального морфофункционального потенциала эндометрия. Стромальные клетки эндометрия осуществляют трофическую функцию посредством секреции многих биологически активных субстанций [108, 127], регулируют размножение клеток в железистой части слизистой оболочки [108, 127]. Замедленная и неполноценная трансформация фибробластоподобных клеток у женщин с ПНБ и НДСТ сказывается на изменении реакции эндометрия, приводя к его неполноценности в виде замедления структурных изменений в железистом компоненте эндометрия. Железы слизистой матки в раннюю стадию секреции недостаточно извиты, с умеренно расширенными просветами, что также может свидетельствовать не только о неадекватной реакции рецепторов на половые стероиды, но и о недостаточной пролиферативной стимуляции железистых клеток.

Этой же неполноценной трансформацией клеток стромы можно объяснить описанное ранее снижение ФА эндометрия. Именно фибробластоподобные клетки являются основным источником синтеза основных протеиновых субстанций в эндометрии [127]. Так, при электронной микроскопии было выявлено изменение соотношения и структуры всех компонентов стромы. Выявленная задержка последовательной трансформации фибробластоподобных клеток в децидуальные проявлялась в неравномерности внутриклеточных преобразований с появлением промежуточных форм. На протяжении секреторных стадий цикла одни преобразующиеся клетки стромы сохраняют гиперхромные ядра с несколькими ядрышками. В других эухроматизация ядра сопровождается деструктивными изменениями органелл, в частности гранулярного ретикулума, проявляющимися дегрануляцией и фрагментацией мембран ретикулума. Овальные и округлые ядра промежуточных форм клеток стромы приобретают самую различную, порой причудливую форму за счет многочисленных инвагинатов нуклеолеммы. Как известно, именно цитоплазматический ретикулум является тем местом, где отчасти синтезируются, но в

основном концентрируются те биологически активные субстраты, которые продуцирует клетка [18, 127]. При НДСТ дезинтеграция цитоплазматического ретикулума может определять снижение активности фибробластноподобных клеток стромы, снижая тем самым активность эндометрия и нарушая его адекватную трансформацию. Как результат, нарушается деление клеток: наряду с митотическим делением клеток стромы увеличивается количество клеток, находящихся в состоянии амитоза.

В обзорных препаратах секреторного эндометрия прослеживается четкая тенденция к уменьшению количества функционирующих клеток. К функционирующим отнесены клетки стромы, сохранившие целостное ядро, цитоплазму и органеллы, т. е. целостность всех органелл или структурных компонентов. На фоне количественного уменьшения клеток стромы параллельно, за счет лизиса ядер, происходит денуклеитизация, несколько реже некроз и элиминация цитоплазмы стромы. В частично сохранившихся стромальных клетках визуализируются либо фрагменты ядерной субстанции, либо скопления органелл. Цитоплазма прецидуальных клеток при некрозе органелл гомогенизируется, появляются вакуолеподобные структуры. Для ряда клеток характерно усиление везикулообразования, микроклазматоза и клазматоза.

Снижение активности плазминовой системы, о чём свидетельствует угнетение ФА, оказывает влияние на формирование сосудистого компонента слизистой оболочки полости матки, т. к. плазмин, определяющий активность фибринолиза, является одним из основных ангиогенных факторов [5]. В нашем исследовании показано, что у женщин с ПНБ и НДСТ имеют место определённые нарушения в васкуляризации эндометрия. Вертикальные сосудистые ветви не подвергаются спирализации, в морфологических препаратах артериолы лежат изолированно и визуализируются как один-два сосуда в поперечных срезах.

Неполноценная спирализация горизонтальных ветвей сосудов проявляется образованием единичных сосудистых пучков, реже не формирующих

очаговые скопления сосудов, чаще формирующих сосудистые пучки. Кроме этого сосуды отличаются структурно. За счет гипоплазии или очаговой аплазии стромально-мышечного компонента в стенке сосуды тонкие и зачастую дилатированные. Сосуды микроциркуляторного русла в умеренном количестве, их просветы оптически пусты или умеренно полнокровны. При электронной микроскопии были выявлены ещё более глубокие нарушения в процессах ангиогенеза в эндометрии женщин с ПНБ и НДСТ. В частности, в слизистой оболочке полости матки меняется структура всех морфологических составляющих сосудов, в первую очередь капилляров в дистальных отделах в лютеиновую фазу цикла. Эндотелиальные клетки, как это опубликовано в многочисленных статьях, не десквамируются, поскольку для их отторжения должно произойти разрушение связей с базальной мембраной, или деструкция базальной мембраны. Клетки эндотелия некротизируются, что подтверждается кариопикнозом, разрушением органелл с последующим плазморексисом или плазмолизисом. Возникает нестабильность мембран циркулирующих эритроцитов, проявляющаяся возникновением аномальных форм клеток красной крови, которые зачастую контактируют с сохранившимися уплощенными клетками эндотелия. Цитоплазма в них вакуолизирована, а мембраны органелл находятся в состоянии клазматоза. По мере деструкции эндотелиоцитов капилляры заустевают и редуцируются, а клетки стромы, прилежащие к сосудам, находятся в состоянии апоптоза. Видно, что данные нарушения не способствуют адекватной перфузии эндометрия кровью, что приводит к развитию гипоксического состояния, которое также неблагоприятно сказывается на формировании трансформации эндометрия.

Неполноценная васкуляризация эндометрия также может играть важную роль в развитии невынашивания беременности ранних сроков [46]. Известно, что для полноценного формирования плаценты должны пройти две волны инвазии цитотрофобласта [5, 25], первая начинается на 5–6-й недели гестации [5]. Суть этой волны заключается в формировании цитотрофобластического

щита вокруг ветвей спиральных артерий с дальнейшим проникновением клеток трофобласта в глубь артериол и капилляров и с созданием обтурирующей цитотрофобластической «пробки» [5]. Эти процессы необходимы для предохранения формирующегося зародыша от контакта с кровью матери и избыточных влияний активных форм кислорода [5]. Естественно, что при неполноценных сосудах неадекватно происходят процессы первой волны инвазии, что может служить непосредственной причиной прерывания беременности.

Известно, что роль фибробластов во взаимоотношениях с эпителиальными клетками реализуется посредством продуктов их специфической секреции, а именно коллагена, эластина, протеогликанов и гликопротеинов [18, 30]. Поэтому фибробластоподобные клетки стромы слизистой оболочки полости матки следует рассматривать как одну из важнейших клеточных популяций в системе поддержания гомеостаза в эндометрии. Одной из важнейших структурных единиц соединительной ткани является коллаген [30], он не только служит опорным каркасом для эпителия, но и играет важную информационную роль в индукции морфогенеза[30].

Другими немаловажными компонентами эндометрия являются протеогликаны и гликопротеины, которые выполняют трофическую функцию и влияют на размножение клеток, в том числе и эпителиальных[30, 127]. Учитывая, что при наличии НДСТ имеются существенные нарушения в созревании фибробластоподобных клеток, были исследованы показатели PAS-реакции в эндометрии. В структурах эндометрия женщин с ПНБ и НДСТ в стадию секреции по сравнению с аналогичным показателем у пациенток подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ) существенно уменьшается число PAS-положительных структур, содержащих НМПС. В базальной мембране покровного эпителия, а также в стромальном компоненте, расположенном между железистыми структурами визуализируются PAS-положительные структуры. Их локализация и количество свидетельствует о существенном снижении числа НМПС в стадию секреции при НДСТ, в особенности в базальных мембранах желези-

стого эпителия и сосудов, в составе секрета в просвете желез. При этом отмечается увеличение числа НМПС в стромальном субстрате. Следовательно, имеется некоторая диспропорция в распределении НМПС, свидетельствующая об изменении процессов метаболизма в тканях эндометрия.

Полученными данными можно объяснить неадекватную реакцию железистой части эндометрия у женщин с ПНБ и НДСТ по сравнению с пациентками, у которых НДСТ не была диагностирована (подгруппа сравнения). Именно через эти продукты фибробласты эндометрия участвуют в регуляции роста, размножения и специфического функционирования железистого эпителия. Так, специфические изменения у женщин с ПНБ и НДСТ проявляются уже в фазу пролиферации и заключаются в замедлении формирования многорядного эпителия, представленного цилиндрическими клетками с гиперхромными ядрами. В результате в фазу секреции железы также претерпевают неадекватную трансформацию. Имеет место замедление структурных изменений в железистом компоненте эндометрия. Железы слизистой матки в раннюю стадию секреции недостаточно извиты, имеют умеренно расширенные просветы. В цитоплазме железистого эпителия появляются единичные базальные вакуоли. Количество вакуолей, расположенных базально относительно ядер, увеличивается медленно. К 18-му дню, т. е. к завершению ранней стадии, только в одной трети желез визуализируются описанные вакуоли. Цитоплазматические вакуоли увеличиваются в объеме, однако перемещение их в апикальный край клеток задерживается. Цитоплазма поверхностного эпителия, как и в группе сравнения, не подвергается вакуолизации. Строма эндометрия находится в состоянии очагового отека, с кровоизлияниями и расположенными под эпителием сосудами микроциркуляторного русла. В результате формируются два типа желез. Одни железы – с завершившейся вакуолизацией цитоплазмы в эпителии и перемещением вакуолей в апикальный край, другие – с расширенным просветом и выраженной в разной степени апокриновой секрецией эпителия.

Более существенным изменениям подвергается образование коллагена в эндометрии у женщин с ПНБ и НДСТ. Количественно объем коллагена IV типа у них уменьшен во всех структурах по сравнению с таковыми в подгруппе сравнения. Так, в стенке спиральных артерий, капилляров и желез коллаген IV типа выявляется в минимальном количестве только в 12,5% наблюдений. У 50,0% пациенток с НДСТ коллаген IV-позитивные структуры имеют вид тонких, достаточно часто прерывистых волокон, визуализируются только в стенке спиральных артерий эндометрия. У 25,0% женщин с ПНБ и НДСТ тонкие волокна коллагена IV типа локализуются в базальной мембране эпителия эндометриальных желез, а стенка спиральных артерий и капилляров иммунонегативна. У 12,5% пациенток основной подгруппы (с ПНБ и НДСТ) коллаген IV-позитивные структуры в каких-либо структурах эндометрия не выявляются. При электронной микроскопии были получены аналогичные результаты. Цистерны гранулярного ретикулума в цитоплазме клеток расширены, содержат синтезируемый субстрат, который после последовательных преобразований реализуется фрагментами коллагеновых волокон. Немногочисленные фрагменты сепритованы и не упорядочены в целостные волокна. Частично упорядоченные коллагеновые волокна укорочены и фрагментированы, что позволяет предположить наличие нарушений синтеза предшественников и формирование аномальных коллагеновых волокон. В результате такого нарушения образования коллагена IV типа нарушается формирование такого важного компонента стромы эндометрия, как сетчатая структура базальной мембраны [73]. Именно базальная мембрана и формирует правильную ориентацию и расположение клеточных элементов в органах и тканях [73].

Данное уменьшение количества коллагена IV типа вплоть до его полного отсутствия можно объяснить двумя причинами. Во-первых, уменьшением цитогенности стромы, приводящим к снижению выработки коллагена фибробластоподобными клетками [30]. Во-вторых, увеличением активности MMP-9 в эндометрии женщин с ПНБ и НДСТ [48]. Как показали наши иссле-

дования, при НДСТ статистически достоверно и максимально повышается интенсивность специфической реакции с антителами к ММР-9 в клетках стромы эндометрия и сосудистом компоненте. ММР-9 – фермент с довольно широким спектром активности, его субстратами кроме коллагена являются желатин, эластаны, фибронектин, некоторые интерлейкины и плазмин [30], активность которого также резко снижена в эндометрии у женщин с НДСТ.

По-видимому, изначально плазмин активирует ММР-9, т. к. является одним из самых мощных ее активаторов [6, 30]. В свою очередь ММР-9 начинает избыточно инактивировать предшественника плазмينا – плазиноген, т. к. он является субстратом для ММР-9 [30]. В результате снижается ФА эндометрия и происходит вторичное повышение активности TIMP-I, которое имеется в эндометрии у женщин с ПНБ и НДСТ. Так, при ДСТ в цитоплазме эпителия желез экспрессия TIMP-1 достигает максимальных значений. Индекс экспрессии, равный 245 [210–265] усл. ед., статистически достоверен при сравнении с подобным показателем подгруппы сравнения ($p = 0,054353$). Достоверно выражена экспрессия TIMP-1 в клетках стромы слизистой матки в основной подгруппе (ПНБ и НДСТ). Индекс экспрессии TIMP-1 в цитоплазме стромальных клеток и строме составляет 235 [210–245] усл. ед. и достоверно превышает ($p = 0,002715$) аналогичный показатель подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ). Умеренная интенсивность иммуногистохимической реакции с антителами к TIMP-1 выявлена в клетках эндотелия эндометриальных спиральных артерий у пациенток основной подгруппы (ПНБ и НДСТ). Индекс экспрессии равен 200 [175–210] усл. ед., что достоверно превышает ($p = 0,002337$) подобный показатель подгруппы сравнения (ПНБ без НДСТ). В результате такого дисбаланса между активаторами и ингибиторами ММР-9 и происходит резкое снижение образования коллагена в эндометрии у женщин с ПНБ и НДСТ. Кроме этого, данные сдвиги в активности ММР-9 и TIMP-1 могут вносить свой вклад в нарушение процессов первой волны инвазии цитотрофобласта. В литературе имеются данные, что одна из ключевых ролей

в инвазии принадлежит MMP-9, которая регулирует её глубину [61]. При наступлении беременности клетки цитотрофобласта, попадая в среду с повышенной активностью одного из ингибиторов металлопротеиназ, не в состоянии обеспечить адекватную активность MMP, в результате чего нарушаются процессы инвазии.

Таким образом, можно предположить, что при НДСТ может формироваться следующее звено патогенеза ПНБ. В силу определённых, скорее всего генетически детерминированных особенностей в тканях, богатых соединительной тканью, накапливается избыток предшественников MMP. В ходе пролиферации эндометрия в слизистую начинают мигрировать фибробластоподобные клетки, лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, в которых изначально системы активатор – ингибитор MMP находятся в равновесном состоянии, о чём косвенно свидетельствует нормальное состояние системы плазменно-коагуляционного гемостаза и плазминовой системы. При наличии избытка неактивных форм MMP плазмин активирует их и происходит избыточное накопление данных дезагрегантов межклеточного матрикса. В свою очередь MMP-9, являясь ингибитором плазминогена [30], снижает активность данной субстанции, происходит снижение общей ФА эндометрия и ингибирующего влияния на образование TIMP-1. Данный ингибитор кроме влияния на MMP обладает выраженной антиангиогенной активностью [30]. В результате в эндометрии женщин с НДСТ происходит нарушение ангиогенеза, формирования коллагена и протеолитической активности, что приводит к ПНБ.

ВЫВОДЫ

1. В анамнезе пациенток с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани достоверно чаще встречаются артериальная гипертензия, бронхиальная астма, рефлюксная болезнь, отягощенный аллергологический анамнез, частые острые респираторные вирусные инфекции.
2. У женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани достоверно снижена фибринолитическая активность в эндометрии по сравнению с пациентками без недифференцированной дисплазии соединительной ткани, имеющими привычное невынашивание беременности в анамнезе и с исследуемыми контрольной группы.
3. Для женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани характерно повышение уровня магния в эндометрии, тогда как у женщин с привычным невынашиванием беременности без недифференцированной дисплазии соединительной ткани этот показатель не имеет существенных отличий от такового у здоровых фертильных женщин.
4. При привычном невынашиванием беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани структура эндометрия достоверно чаще не соответствует лютеиновой фазе менструального цикла, что проявляется гипоплазией вертикальных ветвей радиальных артерий, уменьшением спирализации горизонтальных ветвей с мускулинизацией сосудистых стенок и их стенозированием, незавершенной трансформацией эндометриальных фрагментов спиральных артерий, а также отставанием дифференцировки и трансформации фибробластоподобных клеток в промежуточные, эпителиодного типа и прецедуальные.

5. В эндометрии женщин с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани выявлено: увеличение экспрессии металлопротеиназ 9-го типа в стромальных клетках эндометрия; увеличение экспрессии ингибитора металлопротеиназ 1 типа в стромальных клетках, в эндотелии артерий и артериол эндометрия; снижение количества коллагена IV типа в мышечно-эластическом компоненте и в базальных мембранах эндометриальных сосудов, в базальных мембранах желёз и стромальных структурах слизистой оболочки тела матки.
6. При электронной микроскопии компонентов соединительной ткани эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани установлены неупорядоченная локализация коллагеновых волокон, количественная вариабельность в группах, фрагментация и укорочение предшественников волокон. В клетках стромы выявлены деструкция ультраструктур, кариопикноз, кариорексис, микроклазматоз и клазматоз мембран.
7. Установлен показатель фибринолитической активности в эндометрии позволяющий диагностировать недифференцированную дисплазию соединительной ткани при значениях менее 23,5 мм² с точностью 92,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе рекомендуется использовать дополнительные биохимические и структурно-функциональные показатели эндометрия.
2. О наличии у женщин с привычным невынашиванием беременности недифференцированной дисплазии соединительной ткани могут свидетельствовать: уровень фибринолитической активности в эндометрии менее $23,5 \text{ мм}^2$ (точность метода – 92,4%), содержание магния в эндометрии более 0,035 моль/л (точность метода – 69,3%), уровень экспрессии в стромальных клетках эндометрия металлопротеиназ 9-го типа более 240,0 усл. ед. (точность метода – 80,6%), ингибитора металлопротеиназ 1 типа более 200,0 усл. ед. (точность метода – 74,2%), уровень экспрессии ингибитора металлопротеиназ 1 типа в эндотелии артерий и артериол эндометрия более 160,0 усл. ед. (точность метода – 70,9%).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФС	антифосфолипидный синдром
ВКМ	внутриклеточная матрица
ВМС	внутриматочная спираль
ДВС	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
МАР	малые аномалии развития
ММ	межклеточный матрикс
ММР	матриксные металлопротеиназы
ММР-9	металлопротеиназа 9-го типа
МПС	мукополисахариды
НГЭ	наружный генитальный эндометриоз
НДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
НМПС	нейтральные мукополисахариды
ПМК	пролапс митрального клапана
ПНБ	привычное невынашивание беременности
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
СПП	синдром потери плода
ССС	сердечно-сосудистая система
ТИМР-1	ингибитор металлопротеиназ 1 типа
тРНК	транспортная рибонуклеиновая кислота
ФА	фибринолитическая активность
HLA	лейкоцитарные антигены человека

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, И. А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор) / И. А. Агаркова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4. – С. 82–88.
2. Айрапетов, Д. Ю. Эндокринные изменения у женщин с привычным невынашиванием беременности и гомологией антигенов HLA / Д. Ю. Айрапетов, И. Ордянц // Врач. – 2012. – № 8. – С. 71–73.
3. Айрапетов, Д. Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша / Д. Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 102–106.
4. Айрапетов, Д. Ю. Этиопатогенетические причины привычного выкидыша / Д. Ю. Айрапетов // Врач. – 2012. – № 1. – С. 30–33.
5. Александрова, Н. В. Ранние этапы становления системы мать – плаценты – плод / Н. В. Александрова, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 4–10.
6. Анализ изменения активности матриксных металлопротеиназ трансформированных фибробластов при действии N-ацетилцистеина / И. В. Воронкина [и др.] // Цитология. – 2014. – Т. 56, № 10. – С. 717–724.
7. Анализ цитокинового статуса при осложненной беременности / Е. В. Енькова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 930–932.
8. Анастасьева, В. Г. Акушерские осложнения и особенности здоровья новорожденных у женщин с некоторыми проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В. Г. Анастасьева, Л. Н. Щетникова // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 4. – С. 5–9.

9. Арсентьева, В. Г. Дисплазия соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения / В. Г. Арсентьева // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 43–52.
10. Артищева, А. Н. Наркомания и беременность / А. Н. Артищева, К. С. Михайлова, Н. А. Конкиева // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 5. – С. 48.
11. Баймурадова, С. М. Дефекты имплантации и тромбофилия / С. М. Баймурадова // АГ-инфо. – 2006. – № 3. – С. 45–46.
12. Бакашвили, Ш. Б. Пропалс митрального клапана. Акушерские аспекты / Ш. Б. Бакашвили, Е. С. Ляшко, О. Н. Ткачева // Вестн. новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 3. – С. 71–74.
13. Баскова, О. Ю. Структура инфекционного фактора при невынашивании беременности / О. Ю. Баскова, Ю. Е. Судакова, Т. А. Обоскалова // Вестн. Новосибирского государственного университета. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 115–115.
14. Башмакова, Н. В. Перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от репродуктивного дебюта / Н. В. Башмакова, Е. А. Винокурова, А.М. Литвинова // Уральский медицинский журн. – 2010. – № 5. – С. 8–16.
15. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 26–29.
16. Беспалова, О. Н. Генетика невынашивания беременности / О. Н. Беспалова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 1. – С. 81–95.
17. Биологическая роль магния в акушерстве и гинекологии: научные данные и клиническое исследование / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 5–18.

18. Биология клетки. Цитология и гистология : учеб.-метод. пособие / сост. Н. А. Лифарева. – Павлодар : ПГПИ, 2011. – 300 с.
19. Боб, Т. Д. Этиологические факторы неразвивающейся беременности / Т. Д. Боб // Бюл. медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 660–660.
20. Богомолова, И. К. Дисплазия соединительной ткани / И. К. Богомолова, Н. В. Левченко // Забайкальский медицинский вестн. – 2010. – № 2. – С. 46–50.
21. Верещагина, Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению : метод. пособие для врачей / Г. Н. Верещагина. – Новосибирск, 2008. – 36 с.
22. Взаимосвязь соединительнотканной дисплазии и структурно-функционального состояния эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой / Н. А. Орлова [и др.] // Практ. медицина. – 2011. – № 53. – С. 115–119.
23. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных / Н. В. Керимкулова [и др.] // Земский врач. – 2013. – № 2(19). – С. 34–38.
24. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных на особенности течения раннего неонатального периода у доношенных новорожденных / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, А. И. Волкова, А. О. Манушина // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, спец. вып. – С. 61–62.
25. Волкова, Е. В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е. В. Волкова, Ю. В. Копылова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 2. – С. 29–33.
26. Воропаева, Е. Е. Самопроизвольный аборт в аспекте учения о патоморфозе / Е. Е. Воропаева // Уральский медицинский журн. – 2011. – № 01(79). – С. 95–100.

27. Воскресенская, О. Л. Большой практикум по биоэкологии. – Ч. I / О. Л. Воскресенская, Е. А. Алябышева, М. Г. Половникова. – Йошкар-Ола, 2006. – 108 с.
28. Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани / Н. А. Шостак, Ю. К. Новиков, А. А. Клименко, П. В. Новиков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 65–69.
29. Георгиева, О. В. Питание беременных женщин и кормящих матерей / О. В. Георгиева, И. Я. Конь // Молочная промышленность. – 2010. – № 5. – С. 44–45.
30. Говорин, А. В. Изменение показателей матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при различных формах ишемической болезни сердца / А. В. Говорин, Е. В. Рацина, Н. А. Соколова // Сибирский медицинский журн. – 2014. – № 1. – С. 27–32.
31. Горбунова, В. Н. Коллагены и коллагеновые гены / В. Н. Горбунова, Т. И. Кадурина // Медицинская генетика. – 2006. – № 6. – С. 3–10.
32. Громова, О. А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО : пособие для врачей / под ред. В. М. Сидельниковой. – М., 2006. – 124 с.
33. Громова, О. А. Клиническая нутрициология и фармакология магниальной терапии в акушерстве и гинекологии / О. А. Громова // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 36–42.
34. Громова, О. А. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды / О. А. Громова, В. Н. Серов, И. Ю. Торшин // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 20–28.
35. Громова, О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний / О. А. Громова. – М., 2006. – 176 с.

36. Громова, О. А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани / О. А. Громова // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 23–32.
37. Гурбанова, С. Р. Значение дефицита магния и недифференцированной дисплазии соединительной ткани при истмико-цервикальной недостаточности / С. Р. Гурбанова // III Международный конгресс по репродуктивной медицине : матер. тр. // Проблемы репродукции. – 2009. – Спец. вып. – С. 73–74.
38. Гусейнова, З. С. К вопросу об обследовании женщин с гиперандрогенией и неразвивающейся беременностью в анамнезе / З. С. К. Гусейнова // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 60–67.
39. Дадак, К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / К. Дадак // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 6–14.
40. Диагностика нарушений системы гемостаза у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и новорожденных детей / О. С. Белугина, Е. В. Михалев, Н. А. Габитова, С. П. Ермоленко // Сибирский медицинский журн. – 2010. – Т. 25, № 4–2. – С. 57–59.
41. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э. В. Земцовский [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2013. – № 4(102). – С. 38–44.
42. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар – сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии / Г. И. Нечаева [и др.]. – М. : Союз педиатров России, 2009. – 96 с.
43. Дмитрачков, В. В. Внешние и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, страдающих хроническим гастродуоденитом на фоне атопического дерматита / В. В. Дмитрачков // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 1. – С. 75–82.
44. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Дзобова, Р. И. Озерова. – М. : ГЭОТАР. Медиа, 2010. – 144 с.

45. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности / Е. В. Тимофеев [и др.] // Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2013. – № 4. – С. 62–69.
46. Допплерометрия в первом триместре как прогноз течения второй половины беременности / Е. В. Енькова, В. А. Грибанова, Е. В. Воронина, Т. Г. Черниченко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 99–100.
47. Дубоссарская, А. М. Маточные кровотечения в репродуктивном возрасте / А. М. Дубоссарская // Здоровье Украины. – 2011. – № 2. – С. 44–46.
48. Енькова, Е. В. Современные представления о проблеме невынашивания беременности / Е. В. Енькова, В. А. Грибанова, Е. В. Воронина // Научный медицинский вестн. Центрального Черноземья. — 2009. — № 38. — С. 116—120.
49. Ефименко, О. А. Аномальные маточные кровотечения: современный взгляд на проблем / О. А. Ефименко // Здоровье Украины. – 2014. – № 1(13). – С. 33–35.
50. Земцовский, Э. В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани / Э. В. Земцовский // Медицинский вестн. – 2006. – № 11(354). – С. 13.
51. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца / Э. В. Земцовский, М. Ю. Лобанов, К. У. Давтян // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 14–19.
52. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. – СПб. : Ольга, 2007. – 80 с.
53. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Проект Российских рекомендаций / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малева, Н. Н. Парфенова. – М., 2008. – 44 с.
54. Земцовский, Э. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Попытки нового осмысления концепции / Э. В. Земцовский // Медицинский вестн. Северного Кавказа. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 8–14.

55. Земцовский, Э. В. Пропалс митрального клапана / Э. В. Земцовский. – СПб., 2010. – 160 с.
56. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности / Л. И. Кох, Л. П. Назаренко, Ж. В. Цуканова, И. В. Сатышева // Бюл. Сибирской медицины. – 2009. – № 4(2). – С. 74–76.
57. Значение патологии матки и особенности предгестационной подготовки женщин с синдромом привычной потери беременности ранних сроков / П. А. Кирющенков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 15–19.
58. Значение снижения уровня альфа2-микроглобулина фертильности для прогнозирования осложнений беременности / Е. В. Енькова, Е. В. Воронина, В. А. Грибанова, А. В. Чернов // Доктор.Ру. Гинекология. – 2011. – №9 (68). – С. 61–62.
59. Игнатко, И. В. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности / И. В. Игнатко, А. И. Давыдов // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 40–46.
60. Изменение иммунного статуса у женщин с непрогрессирующей беременностью / Д. Ф. Костючек [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 157–162.
61. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии / И. М. Расстригина, А. П. Милованов, Т. В. Фокина, М. Кадыров // Арх. патологии. – 2014. – Т. 76, № 3. – С. 24–29.
62. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Элби, 2009. – 704 с.
63. Кадурина, Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Медицинский вестн. Северного Кавказа. – 2008. – № 2 (10). – С. 15–20.

64. Казачкова, Э. А. Особенности течения беременности и родов, а также их исходов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Э. А. Казачкова, К. С. Тукай // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 3. – С. 17–20.
65. Камаева, А. Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани / А. Р. Камаева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 105–106.
66. Камлюк, А. М. Невынашивание беременности – актуальные проблемы деторождения / А. М. Камлюк // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 15–21.
67. Капустина, Л. В. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Л. В. Капустина, С. Ф. Гнусаев, И. И. Иванова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – 2011. – Вып. 2. – С. 189–195.
68. Карахалис, Л. Ю. Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с ожирением после несостоявшейся беременности / Л. Ю. Карахалис, М. В. Могилина // Кубанский научный медицинский вестн. – 2014. – № 4(146). – С. 55–59.
69. Карахалис, Л. Ю. Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения / Л. Ю. Карахалис, Л. Ю. Селина // Кубанский научный медицинский вестн. – 2013. – № 1(136). – С. 91–95.
70. Каюмова, Л. Х. Гемостаз при физиологической и осложненной гестозом беременности / Л. Х. Каюмова // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 63–66.
71. Керимкулова, Н. В. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соедини-

- тельной ткани / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, спец. вып. – С. 40–41.
72. Кесова, М. И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М. И. Кесова // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81–84.
73. Кишкун, А. А. Биологический возраст и старение. Возможности определения и пути коррекции : рук-во для врачей / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.
74. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика миометрия при несостоятельности рубца матки после кесарева сечения у женщин с признаками недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани / Т. А. Демура [и др.] // Арх. патологии. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 18–21.
75. Клинико-морфологические аспекты синдрома потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза / Е. Е. Воропаева [и др.] // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 3. – С. 21–25.
76. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И. А. Викторова [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 75–85.
77. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания / О. В. Макаров, С. Б. Керчелаева, М. В. Бурденко, А. А. Тамразян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 4–7.
78. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани / В. Г. Арсентьев, К. И. Пшеничная, А. В. Суворова, Н. П. Шабалов // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 134–140.
79. Ковалева, Ю. В. Роль патологии эндометрия в структуре причин невынашивания беременности / Ю. В. Ковалева // Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2010. – № 6. – С. 35.

80. Козина, О. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05; 14.00.01 / Козина Ольга Владимировна. – М., 2009. – 44 с.
81. Комиссарова, Л. М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани / Л. М. Комиссарова, А. Н. Карачаева, М. И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4–8.
82. Кондриков, Н. И. Патология матки. Иллюстрированное руководство / Н. И. Кондриков. – М. : Практ. медицина, 2008. – 334 с.
83. Кондусова, Ю. В. Дисплазия соединительной ткани у девочек-подростков как фактор развития осложнений во время беременности в активный репродуктивный период / Ю. В. Кондусова, А. В. Крючкова, С. И. Пятница // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, спец. вып. – С. 62–63.
84. Корнюшина, Е. А. Нарушение системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с тромбофилией и невынашиванием / Е. А. Корнюшина, М. С. Зайнулина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 4. – С. 71–78.
85. Кох, Л. И. Истмико-цервикальная недостаточность при различных факторах риска / Л. И. Кох, И. В. Сатышева // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 50, № 2. – С. 45–48.
86. Литневская, М. А. Патогенетические аспекты применения низкомолекулярных гепаринов при наличии тромбофилии в рамках вспомогательных репродуктивных технологий / М. А. Литневская // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 8–9. – С. 17–21.
87. Макаров, И. О. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности / И. О. Макаров, Н. А. Шешукова, Т. В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 5–8.

88. Макацария, А. Д. К вопросу о ДВС-синдроме в акушерстве: новое о старом / А. Д. Макацария, О. Ю. Панфилова // *Практ. медицина.* – 2010. – № 43. – С. 25–37.
89. Мальцева, Л. И. Современные проблемы инфекционной патологии в акушерстве и гинекологии / Л. И. Мальцева // *Практ. медицина.* – 2010. – № 41. – С. 20–23.
90. Мамбетова, А. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) как основа формирования врожденных пороков органов мочевой системы и механизм прогрессирования вторичных осложнений в виде пиелонефрита, артериальной гипертензии и нефросклероза / А. М. Мамбетова, Р. А. Жетишев, Н. Н. Шабалова // *Нефрология.* – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 99–100.
91. Марышев, В. П. Влияние потребления алкоголя и табакокурения беременными женщинами на пре- и постнатальное развитие ребенка / В. П. Марышев // *Детская медицина Северо-Запада.* – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 22–25.
92. Масленников, А. В. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Масленников, А. Г. Ящук, И. Р. Тимершина // *Медицинский вестн. Башкортостана.* – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 55–58.
93. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах / Ю. В. Кореновский [и др.] // *Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* – 2012. – № 5–2. – С. 146–149.
94. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / Н. М. Лупач, Е. А. Хлудеева, В. Н. Потапов, П. А. Лукьянов // *Тихоокеанский медицинский журн.* – 2010. – № 4. – С. 71–74.

95. Мельников, В. А. Осложнения первого триместра беременности и особенности биоценоза влагалища / В. А. Мельников, Н. В. Лазарева, О. В. Тюмина // Вестн. Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 543–546.
96. Микроскопическая техника : рук-во / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
97. Моделирование, прогнозирование и рациональное лечение хронического токсоплазмоза у беременных женщин / Е. В. Енькова, А. С. Полтавский, А. А. Припадчев, В. Н. Фролов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 282–285.
98. Морозов, Ю. А. Особенности нарушений системы гемостаза у больной с синдромом дифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. А. Морозов, И. И. Дементьева, Е. А. Кукаева // Клин. лаб. диагностика. – 2012. – № 11. – С. 25–26.
99. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров [и др.]. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2007. – 176 с.
100. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему / Г. С. Богданова [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 37 – 71.
101. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике (обзор литературы) / М. Ю. Смирнова [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургского университета. Серия 11. – 2006. – Вып. 4. – С. 95–103.
102. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: современное состояние проблемы / С. А. Обрубов, М. Ю. Демидова, А. О. Иванова, Е. А. Кузнецова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2009. – № 4. – С. 50–54.
103. Неоднородность показателей сывороточной активности матриксных металлопротеиназ при хроническом эндометрите / Г. Т. Сухих [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 455–457.

104. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? / М. С. Селихова, О. А. Кузнецова, С. В. Вдовин, Г. В. Дмитриенко // Доктор. Ру. – 2012. – № 7. – С. 20–25.
105. Нечаева, Г. И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 5–9.
106. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : Типография Бланком, 2007. – 188 с.
107. Никифорова, Л. Н. Пропалс митрального клапана и беременность / Л. Н. Никифорова // За підтримки procardio. – 2011. – № 1(147). – С. 24–29.
108. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Э. А. Овчарук // Вестн. новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 224. – Режим доступа: [http:// medtsu.tula.ru /VNMT/Bulletin/E2013-1/4664.pdf](http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4664.pdf).
109. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности / В. И. Краснопольский, С. В. Новикова, С. В. Савельев, И. В. Барина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 17–23.
110. Особенности состояния системы гемостаза у беременных с гиперандрогенией / О. А. Федоренко, Н. Г. Белова, Н. А. Габитова, Л. А. Агаркова // Сибирский медицинский журн. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 80–83.
111. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией / А. А. Балдаев, Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, Е. В. Шниткова // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 56–59.
112. Оценка клинических и гемодинамических нарушений при синдроме дисплазии соединительной ткани и аномалиями рефракции глаз у детей / М. Ф. Абрамова, С. Н. Новоселова, И. А. Степанова, А. С. Петрухин // Вопр. современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 31–34.

113. Парагульгова, Ф. М. Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, и их роль в привычной потере беременности / Ф. М. Парагульгова, Е. А. Соснова // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 60 – 64.
114. Патогенетические аспекты невынашивания ранних сроков беременности / С. О. Дубровина, А. М. Маклюк, В. А. Линде, И. В. Макарьян // Медицинский вестн. юга России. – 2011. – № 2. – С. 63–68.
115. Пересада, О. А. Дефицит магния в развитии акушерско-гинекологической патологии и возможности его коррекции / О. А. Пересада // Рецепт. – 2008. – № 2 (58). – С. 143–146.
116. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии / О. А. Громова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 142–149.
117. Перспективы применения транексама и опыт его использования в лечении urgentных негравидарных метроррагий / Н. Н. Рухляда [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 6. – С. 58–62.
118. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 54–57.
119. Плужникова, Т. А. Особенности предгравитационной подготовки и ведения беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе и выявленным хроническим эндометритом / Т. А. Плужникова, И. В. Самарская // Бюл. Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2010. – № 6. – С. 56.
120. Полетаев, А. Б. Иммунология беременности и здоровье ребенка / А. Б. Полетаев, Ф. Алиева, Л. И. Мальцева // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 162–167.
121. Потеряева, О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О. Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 5. – С. 7.

122. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала «Status Praesens», 2014. – 24 с.
123. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения / С. И. Михалевич, А. Н. Гришкевич, Т. В. Марковская, Л. Г. Гракович // Медицинские новости. – 2012. – № 2. – С. 12–18.
124. Распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции беременных и ее влияние на гестационный процесс / Н. В. Никифорова [и др.] // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 81–82.
125. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва // Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2002.
126. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. А. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – Казань : Титул, 2004. – 456 с.
127. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева. – М. : Мед. информ. аг-во, 2006. – 784 с.
128. Румянцев, А. Г. Витамины и микроэлементы у беременных и кормящих как обязательное условие здорового потомства: методич. рекомендации / А. Г. Румянцев, В. М. Делягин. – М. : МАКС Пресс, 2007. – 48 с.
129. Рычкова, Т. И. Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Рычкова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 114–120.
130. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд / В. М. Сидельникова // Доктор. Ру. – 2009. – № 6-1. – С. 42–46.

131. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией / А. В. Арутюнян [и др.] // Журн. акушерских и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, Вып. 4. – С. 90–98.
132. Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности / Ф. К. Тетелютина [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 4. – С. 88–92.
133. Современные принципы предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов, Т. Д. Ковалева // Дальневосточный медицинский журн. – 2010. – № 3. – С. 28–31.
134. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. А. Генова, Е. В. Ракицкая, Р. В. Учакина, В. К. Козлов // Дальневосточный медицинский журн. – 2010. – № 4. – С. 55–59.
135. Степанян, Л. В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез / Л. В. Степанян, С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев // Астраханский медицинский журн. – 2011. – Т. 6, №3. – С. 48–51.
136. Структурные изменения эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза / Е. Л. Казачков [и др.] // Пермский медицинский журн. – 2009. – Т. 26, № 4. – С. 95–101.
137. Творогова, Т. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков / Т. М. Творогова, А. С. Воробьева // РМЖ. – 2012. – Т. 20, № 24. – С. 1215–1221.
138. Тетруашвили, Н. К. Анализ причин привычных ранних потерь беременности / Н. К. Тетруашвили // Врач. – 2008. – № 8. – С. 54–56.
139. Тромболитическая и фибринолитическая активность бактериальных протеаз / Ю. В. Данилова, А. М. Черёмин, А. И. Замалеева, А. М. Марданов

- ва // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. VII, № 3. – С. 49–51.
140. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе [и др.] // практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 22–29.
141. Турна, А. А. Матриксные металлопротеиназы в развитии деструктивных процессов при ревматоидном артрите / А. А. Турна // Научно – практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 59–64.
142. Тябут, Т. Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т. Д. Тябут, О. М. Каратыш // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
143. Уикли, Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. – М. : Мир, 1975. – 324 с.
144. Фибринолитическая активность мочи у больных гипертонической болезнью с различной эффективностью антигипертензивного лечения / Л. В. Подорольская, Е. Л. Чумакова, Е. В. Лобанова, Л. А. Алексеева // Клин. нефрология. – 2010. – № 5. – С. 50–52.
145. Функция HLA в репродуктивной системе / Д. А. Тарбаева, Б. И. Кузник, Э. Д. Загородняя, С. А. Иозефсон // Забайкальский медицинский вестн. – 2009. – № 1. – С. 19–32.
146. Ходжаева, З. С. Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истмико – цервикальная недостаточность / З. С. Ходжаева, С. Р. Гурбанова // Проблемы репродукции. – 2009. – № 2. – С. 97–100.
147. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е. Б. Рудакова [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 6–10.
148. Чемоданов, В. В. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани/ В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова. — Иваново : ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2010. – 140 с.

149. Шаховская, Е. Натуральный прогестерон в акушерской практике / Е. Шаховская // *Врач.* – 2011. – № 7. – С. 49–52.
150. Шилов, А. М. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. Ю. Свиридова // *Фарматека.* – 2011. – № 4 (257). – С. 27.
151. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте / Б. И. Медведев, Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 4/2. – С. 97–102.
152. Эллиниди, В. Н. Практическая иммуногистоцитохимия / В. Н. Эллиниди, Н. В. Аникеева, Н. А. Максимова. – СПб., 2002. – 32 с.
153. Этиологические аспекты репродуктивных потерь в ранние сроки гестации / Ю. И. Тирская [и др.] // *Омский научный вестн.* – 2010. – № 1(94). – С. 149–152.
154. Яковлев, В. М. Концептуальная модель Клинико – генетической методологии дифференцированной диагностики наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Ягода, Н. А. Рубанова // *Медицинский вестн. Северного Кавказа.* – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 92–94.
155. Якубова, О. А. Клиническое значение оксипролина у девушек с дисплазией соединительной ткани при первичной дисменорее / О. А. Якубова // *Мед. альманах.* – 2012. – № 5(24). – С. 100–102.
156. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population / M. T. Su, I. W. Lee, Y. C. Chen, P. L. Kuo // *J. Assist Reprod. Genet.* – 2011. – Vol. 28(3). – P. 239–243.
157. Adverse pregnancy outcomes after Assisted Reproduction Technology in women with endometriosis / A. Carassou-Maillan [et al.] // *Gynecol. Obstet Fertil.* – 2014. – Vol. 42(4). – P. 210–215.
158. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss / C. Ticconi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64(6). – P. 384–392.

159. Berglund, B. Women with Ehlers-Danlos syndrome experience low oral health-related quality of life / B. Berglund, E. Björck // *J. Orofac Pain.* – 2012. – Vol. 26(4). – P. 307–314.
160. Candidate gene study of genetic thrombophilic polymorphisms in pre-eclampsia and recurrent pregnancy loss in Sinhalese women / V. H. Dissanayake [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38(9). – P. 1168–1176.
161. Cauwe, B. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases / B. Cauwe, P. E. van den Steen, G. Opdenakker // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – № 42(3). – P. 113–185.
162. Combined thrombophilic factors among women with late recurrent spontaneous abortions / P. Ivanov [et al.] // *Akush Ginekol (Sofiiia).* – 2011. – Vol. 50(3). – P. 8–12.
163. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study / T. Kazerooni [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 76(5). – P. 282–288.
164. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy / R. V. Lacro [et al.] // *Am Heart J.* – 2013. – Vol. 165(5). – P. 828–835.
165. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome / I. De Wandele [et al.] // *Res Dev Disabil.* – 2013. – Vol. 34(3). – P. 873–881.
166. Congenital autosomal recessive Cutis laxa Type II A Wrinkly-Skin-Syndrome / I. Tantcheva-Poor [et al.] // *Klin Padiatr.* – 2012. – Vol. 224(5). – P. 322–323.
167. Desjardins, M K. «Information-rich» reproductive outcomes in carriers of a structural chromosome rearrangement ascertained on the basis of recurrent pregnancy loss / M. K. Desjardins, M. D. Stephenson // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 97(4). – P. 894–903.

168. Davis, M. R. Structure and function of the mammalian fibrillin gene family: implications for human connective tissue diseases / M. R. Davis, K. M. Summers // *Mol. Genet. Metab.* – 2012. – Vol. 107(4). – P. 635–647.
169. Delage, J. P. Muscles and connective tissue: histology / J. P. Delage // *Ann. Chir. Plast Esthet.* – 2012. – Vol. 57(5). – P. 484–490.
170. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? / K. Mekaru [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 172. – P. 36–39.
171. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss / Z. Habibovic [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38(4). – P. 347–350.
172. Ernest, J. M. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management / J. M. Ernest, P. B. Marshburn, W. H. Kutteh // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29(6). – P. 522–539.
173. El-Hamid, S. A. Relationship of the protein Z intron F G79A and IL6 C634G gene polymorphisms with the risk of recurrent pregnancy loss in Egyptian women / S. A. El-Hamid, W. El-Khayat // *J. Investig Med.* – 2011. – Vol. 59(4). – P. 655–660.
174. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years / K. Marquard, L. M. Westphal, A. A. Milki, R. B. Lathi // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94(4). – P. 1473–1477.
175. From conception to birth – how endometriosis the development of each stage of reproductive / L. F. Carvalho [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2013. – Vol. 65(2). – P. 181–198.
176. Ford, H. B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy / H. B. Ford, D. J. Schust // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 2(2). – P. 76–83.
177. Genitourinary diseases prior spontaneous abortion as a risk factor for recurrent pregnancy loss / V. Culić [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2009. – Vol. 33(1). – P. 187–192.

178. Guerne, P. A. Joint manifestations in connective tissue diseases / P. A. Guerne // *Rev Med Suisse*. – 2013. – Vol. 13, № 9(377). – P. 542, 544–546, 548.
179. Grahame, R. Arachnodactyly-a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue / R. Grahame, A. J. Hakim // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 9(6). – P. 358–364.
180. Higdon, J. *An Evidence-Based Approach to Vitamins and minerals* / J. Higdon. – New York ; Stuttgart, 2005.
181. Hermanns-Lê, T. Fibromyalgia: an unrecognized Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type? / T. Hermanns-Lê, G. E. Piérard, P. Angenot // *Rev. Med. Liege*. – 2013. – Vol. 68(1). – P. 22–24.
182. Incidence of hereditary thrombophilia in women with pregnancy loss in multi-center studies in Poland / J. Skrzypczak [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2012. – Vol. 83(5). – P. 330–336.
183. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages / C. Heuser [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203(4). – P. 343.
184. Kar Kurt, Ö. Interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: diagnosis and treatment approaches / Ö. Kar Kurt, Ö. N. Pamuk, B. Kurt // *Tuberk Toraks*. – 2012. – Vol. 60(4). – P. 393–400.
185. Lorenz, H. M. What's new in connective tissue diseases? / H. M. Lorenz // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2013. – Vol. 38(14). – P. 728–731.
186. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease / T. E. David, S. Armstrong, B. W. McCrindle, C. Manlhiot // *Circulation*. – 2013. – Vol. 9, № 127(14). – P. 1485–1492.
187. Lamrock, E. A case of mosaic Ehlers-Danlos syndrome / E. Lamrock, E. Wills, G. Fischer // *Australas J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 53(4). – P. 278–280.
188. Malemud, C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C. J. Malemud // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1696–1701.

189. Matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 functional single-nucleotide polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortion / N. Perezca [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2012. – Vol. 24(5). – P. 567–575.
190. Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss / H. Bolor [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 84(1). – P. 14–20.
191. Osteopenic effects of MgSO₄ in multiple pregnancies / W. Kaplan, M. W. Haymond, S. McKay, L. P. Karaviti // *J. Pediatr Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 19(10). – P. 1225–1230.
192. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss-epidemiological characteristics, etiology, and nextpregnancy outcome / E. Shapira [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2012. – Vol. 40(4). – P. 389–396.
193. Patel, B. G. Clinical assessment and management of the endometrium in recurrent early pregnancy loss / B. G. Patel, B. A. Lessey // *Semin Reprod Med.* – 2011. – Vol. 29(6). – P. 491–506.
194. Pathology of collagen and cerebrovascular disorders / N. V. Pizova [et al.] // *Zh. Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova.* – 2012. – Vol. 112(6). – P. 76–82.
195. Recurrent pregnancy loss - review / R. Jarošová, J. Mašata, D. Stejskal, M. Brandejská // *Ceska Gynekol.* – 2013. – Vol. 78(2). – P. 200–205. Czech.
196. Recurrent pregnancy loss-evaluation and treatment / A. Bashiri, S. Gete, M. Mazor, M. Gete // *Harefuah.* – 2011. – Vol. 150(11). – P. 852–856, 875.
197. Rajewski, M. Frequency of antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriages / M. Rajewski, J. Skrzy-pczak // *Ginekol Pol.* – 2011. – Vol. 82(1). – P. 32–38.
198. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion / G. Nigro [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24(8). – P. 983–989.
199. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study / M. V. Hjordt Hansen [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol. 93(5). – P. 483–489.

200. Saravelos, S. H. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage / S. H. Saravelos, K. A. Cocksedge, T. C. Li // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – Vol. 20(3). – P. 416–422.
201. Sroga, G. E. Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis / G. E. Sroga, D. Vashishth // *Curr Osteoporos Rep.* – 2012. – Vol. 10(2). – P. 141–150.
202. Smith, M. L. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss / M. L. Smith, D. J. Schust // *Semin Reprod Med.* – 2011. – Vol. 29(6). – P. 482–490.
203. Stollery, N. Connective tissue disorders / N. Stollery // *Practitioner.* – 2013. – Vol. 257(1758). – P. 28–29.
204. Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity / K. E. Wedig, J. Kogan, E. K. Schorry, J. A. Whitsett // *J. Perinatol.* – 2006. – Vol. 26(6). – P. 371–374.
205. Trojanek, J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors / J. Trojanek // *Postepy Biochem.* – 2012. – Vol. 58(3). – P. 353–362.
206. The cartilage matrix molecule components produced by human foetal cartilage rudiment cells within scaffolds and the role of exogenous growth factors / C. Y. Chuang [et al.] // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33(16). – P. 4078–4088.
207. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara [et al.] // *Semin Reprod Med.* – 2011. – Vol. 29(6). – P. 514–521.
208. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia / A. Fukui [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 90(1). – P. 105–110.