

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ложкина Лариса Расилевна

**ВЕДЕНИЕ И ТЕРАПИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ У
ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ
ГЕМАТОМОЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Сахаутдинова И.В.

Уфа - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ВОЗНИКНОВЕНИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 14 |
| 1.1. Этиологические и патогенетические аспекты возникновения угрозы прерывания беременности на ранних сроках | 14 |
| 1.2. Гормональные аспекты и роль иммунного ответа (цитокинов) в развития угрозы прерывания беременности на ранних сроках | 15 |
| 1.3. Патогенез развития угрозы прерывания беременности у женщин с ретрохориальной гематомой | 25 |
| 1.4. Современные принципы терапии угрозы прерывания у женщин с ретрохориальными гематомами на ранних сроках беременности | 36 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 44 |
| 2.1. Методы исследования | 45 |
| 2.2. Ультразвуковое исследование | 52 |
| 2.3. Исследование цитокинового статуса при физиологической и осложненной беременности | 52 |
| 2.4. Методы статической обработки данных | 53 |
| ГЛАВА 3. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ | 55 |
| 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток | 55 |
| 3.2. Результаты ультразвукового исследования пациенток | 58 |
| 3.3. Особенности цитокиновой регуляции у первобеременных на ранних сроках | 59 |
| 3.4. Цитокиновый профиль у первобеременных с физиологически протекающей беременностью | 60 |
| 3.5. Цитокиновый профиль у первобеременных с угрозой прерывания | |

| | |
|--|----|
| беременности..... | 67 |
| 3.6. Влияние прогестерона на цитокиновую регуляцию у первобеременных с угрозой прерывания беременности | 71 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 77 |
| ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 84 |
| ВЫВОДЫ..... | 84 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 85 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 86 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 87 |

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Невынашивание беременности — это прерывание беременности в любом сроке от момента зачатия. Невынашивание беременности чаще встречается в раннем и позднем репродуктивном возрасте. (Торчинов А.М. и др., 2014).

По современным представлениям невынашивание беременности составляет 15-20% (Сидельникова В.М., 2007). Данное состояние – это не только акушерско-гинекологическая проблема. НБ влияет на прирост народонаселения, отрицательно влияет на показатели педиатрической службы, негативно отражается на репродуктивной функции женщины.

Большая часть (75-80%) репродуктивных потерь приходится на первый триместр беременности (Доброхотова Ю.Э., 2016).

Прерывание беременности связано с различными факторами. Одну из главных ролей в генезе невынашивания отводится наследственным, воспалительным, структурным, иммунологическим и гормональным нарушениям (Баранов В.С. и др., 2012; Аполихин О.И. и др., 2015; Морозова К.В. и др., 2015).

Многие исследователи считают, что выкидыш на ранних сроках, обусловлен «генетическим сбросом» и является результатом естественного отбора. Большой процент самопроизвольных прерываний беременности свидетельствует об отсутствии достаточно эффективных методов лечения и возможностей прогнозирования невынашивания беременности (Сидельникова В.М., 2013).

Большое значение в диагностике и прогнозирования невынашивания беременности на ранних сроках имеет ультразвуковое исследование матки, с

помощью которого можно выявить признаки прерывания беременности: наличие ретрохориальной гематомы, брадикардию плода.

Одним из важных критериев прогнозирования течения беременности на ранних сроках является локализация и размеры ретрохориальной гематомы (РГ). Гематома образуется как результат отслойки ткани хориона от децидуальной оболочки. Кровь скапливается в ретрохориальном пространстве, вследствие частичного отторжения плодного яйца от хориона.

Подобное осложнение является мультифакториальным, в патогенезе которого задействовано множество компонентов. Среди возможных причин образования РГ выделяют сильные физические нагрузки и неблагоприятно воздействующие факторы внешней среды, такие как высокий уровень и вибрации, нарушение гормонального баланса, патология, связанная с системой гемостаза, перенесенные воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, аутоиммунные процессы, генитальный инфантилизм и прочее. По мнению Торчинова А.М. одной из основных причин развития ретрохориальной гематомы является возникновение иммунологического конфликта в системе «матери и плода», вследствие активации иммуномодулирующих механизмов, за счет повышающего уровня прогестерона.

Обнаружение РГ до 6 недели гестации является грозным признаком так как в 33,3-50% случаях наблюдается потеря беременности на ранних сроках. Сочетание большого объема гематомы с ее корпоральным расположением и отставанием развития эмбриона от нормативных параметров на 10 и более дней (Мартirosян Н.Т., 2008; Торчинов А.М., 2014) считается самым неблагоприятным.

Образование РГ по данным различных исследователей ассоциировано с преждевременными родами, низкой массой тела при рождении. Противоречивые результаты были получены в отношении РГ и врожденных пороков развития (Hasan R., 2012).

По литературным данным у беременных с РГ имеется высокая вероятность выкидыша если зона отслойки хориона составляет более 60 см³ или более 40% от среднего размера плодного яйца. По мнению многих авторов прогрессирование беременности наблюдается в большинстве случаев у беременных с малыми размерами отслойки. Отслойка хориона в большинстве случаев протекает без клинических проявлений, ее можно диагностировать при ультразвуковом исследовании при уточнении срока беременности. Кровотечение в первом триместре беременности по данным Д. Пелинеску-Ончул (2007) связано в 18% всех случаев с РГ. Информация о наличии отслойки хориона у беременных в научной литературе очень разнообразна, так как заключение о наличии РГ может быть диагностировано только после проведения трансвагинального ультразвукового исследования матки. Часто РГ сопровождается отсутствием визуализации сердечной деятельности у плода. По мнению ряда авторов, невозможно достоверно определить время развития отслойки хориона.

По мнению отечественных ученых (Тетруашвили Н.К., 2012, Сидельникова В.М., 2008), интерес у исследователей к вопросу о роли цитокинов при беременности, как при физиологическом течении, так и при угрозе ее прерывания возрастает с каждым годом. Система цитокинов участвует в процессе межклеточных взаимодействий в слизистой оболочке матки, за счет эндокринного воздействия на систему, а также она ответственна за регуляцию процессов инвазии трофобласта. По мнению Сухих Г.Т., 2012, цитокины обеспечивают за слаженную работу эндокринной и иммунной систем, участвующих в активации гормонов, отвечающих за пролонгирование беременности.

Одной из теорий работы иммунной системы организма при беременности является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа. Цитокины, которые выделяют Т-хелперы оказывают токсическое действие на эмбрион и препятствуют адекватной инвазии

трофобласта. Выделение большого количества цитокинов приводит к усиленной работе протромбиназы, что приводит к появлению тромбозов, инфарктов трофобласта и его отслойки, и как следствие, к выкидышу в I триместре.

Как известно, основной гормон беременности – это прогестерон. В формировании адекватного иммунного ответа в 1 триместре беременности отведена прогестерону. Лимфоциты беременной женщины под воздействием прогестерона высвобождают протеин – прогестерон - индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), основной задачей которого является усиление иммуномодулирующего и антиабортивного эффекта прогестерона. Последующие процессы иммунологического распознавания беременности с активацией иммунной системы матери запускают процессы одновременной активацией рецепторов прогестерона в плацентарных лимфоцитах и клеток CD8+ (Szekeres-Bartho J., Faust Z., 1996). При достаточном уровне прогестерона эти клетки синтезируют ПИБФ. Действие прогестерона, направленное на пролонгирование беременности через продукцию цитокинов. ПИБФ регулирует уровень секреции цитокинов за счет активированных лимфоцитами, смещая баланс в сторону Т- супрессоров (Szekeres-Bartho J., Faust Z., 1996). Данные процессы изучены недостаточно, о чем свидетельствует противоречивость результатов.

Перед практическими врачами стоят задачи поиска новых доклинических признаков для прогнозирования возможных осложнений течения беременности и разработки действенных алгоритмов профилактики и лечения.

Литературные данные, касающиеся алгоритмов лечения неоднозначны, в том числе и экзогенного прогестерона для сохранения беременности (Сидельникова В.М., 2003,2007,2008; Радзинский В.Е.,2004,2005,2007,2008 и др.).

Особую группу составляют первобеременные. По мнению Радзинского В.Е.2008г., большинство исследователей считают, что терапия, направленная

на сохранение беременности у данной категории женщин, является неоправданной.

Вместе с тем, работ, посвященных обсуждению вопросов, касающихся иммуномодулирующего действия экзогенного прогестерона, его влияния на динамику изменения цитокиновую динамику в лечение терапии ретрохориальных гематом на ранних сроках гестации у первобеременных на изучено недостаточно, что и определяет цель нашей работы.

Цель исследования: улучшение результатов лечения угрозы прерывания беременности у первобеременных с ретрохориальной гематомой с учётом динамического анализа цитокинового профиля.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи.

1. На основании комплексного клинико–лабораторного обследования выявить группы риска среди первобеременных по развитию угрозы прерывания беременности в ранние сроки.

2. Провести сравнительный анализ цитокинов, возможных маркеров угрозы прерывания беременности на ранних сроках – Th1–опосредованного провоспалительного иммунного ответа [ИНФ- α , ИНФ- γ] и Th2–опосредованного регуляторного иммунного ответа [IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1, IL-1 β , IL-6], с оценкой их межсистемного взаимодействия у первобеременных основной и контрольной групп.

3. Оценить диагностическое и прогностическое значение определения уровня цитокинов в качестве предположительных маркеров у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках [4-7 недель беременности] до и после проведенного лечения и у женщин с физиологически протекающей беременностью.

4. Оценить эффективность и обоснованность назначения прогестероновой поддержки, направленной на пролонгирование

беременности на ранних сроках у первобеременных женщин с угрозой и ретрохориальной гематомой.

Научная новизна исследования

Разработана научная идея, обогащающая концепцию терапии невынашивания беременности, получены приоритетные данные, расширяющие существующие представления о патогенезе репродуктивных потерь, на основании исследования цитокинового каскада при ретрохориальной гематоме. Установлено, что наличие в анамнезе у первобеременных женщин, перенесенных хронических воспалительных заболеваний, повышенный инфекционный индекс, являются факторами риском развития угрозы прерывания беременности.

Проведено изучение широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых тканью плаценты на ранних сроках при осложненной и физиологически протекающей беременности.

Показана роль разных цитокинов и их межсистемного взаимодействия у первобеременных с физиологически развивающейся беременностью и при угрозе самопроизвольного прерывания.

Проведен анализ корреляционных связей продукции цитокинов на ранних сроках беременности. Выявлены особенности продукции иммунопатогенетически важных цитокинов [ИФ- γ и ИЛ-10] при угрозе прерывания.

Установлено, что применение прогестерона влияет на соотношение Th1 и Th2–опосредованного иммунного ответа, блокирует воспалительный процесс, тем самым, вызывая сдвиг провоспалительной реакции в сторону Th2 парадигмы, при этом вероятность сохранения беременности возрастает.

Впервые определено, что комбинированная схема лечения, включающая прогестерон, изменяет структуру внутренних корреляционных соотношений

показателей цитокинового профиля, приближая ее на 65% к структуре взаимосвязей при нормальной беременности.

Обоснована необходимость назначения прогестерона в лечении первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан, научно обоснован и внедрен в практику здравоохранения алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у первобеременных с ретрохориальной гематомой, направленный на пролонгирование беременности. Доказана перспективность использования предложенного алгоритма поэтапного, дифференцированного оздоровления первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой в зависимости от показателей цитокинового каскада, обеспечивающего течение беременности.

Показано, что при угрозе прерывания беременности патогенетической особенностью является то, что многие эффекты цитокиновой регуляции сопоставимы с таковыми при физиологическом течении. Однако имеются особенности в виде превалирования активации Th1 пути [клеточного] над гуморальным. Так, по сравнению с данными при физиологической беременности выявлялись более высокие значения спонтанной продукции ИФ- γ [Th1] и меньшие - индуцированной продукции ИЛ-10 [Th2]. Выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β [спонтанная и индуцированная] и отсутствует естественная для физиологической беременности связь провоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ . Отмечаются признаки разбалансировки взаимоотношений индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующих Th2 путь [гуморальный] иммунного реагирования.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во внедрении разработанного алгоритма обследования первобеременных женщин, на основании анализа перенесенных воспалительных заболеваний и

определения уровня цитокинов с Th1–опосредованным иммунным ответом [ИНФ- α , ИНФ- γ] и Th2–с опосредованным регуляторным иммунным ответом [IL-1 β , IL-6, IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1], позволила:

- дать оценку изменения цитокинового профиля у первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью;

- объективно оценить характер изменений, с определением важных индикаторов [маркеров невынашивания] у первобеременных с угрозой прерывания беременности на ранних сроках;

- полученные данные о нарушении различных звеньев иммунной регуляции гестационного процесса с преобладанием секреции провоспалительных цитокинов доказывают о необходимости использования прогестерона в профилактике и лечении угрозы прерывания у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой как важного звена, играющего роль в коррекции иммунопатологических механизмов, лежащих в основе прерывания беременности.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Важным патогенетическим звеном при угрозе прерывания беременности у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой является выраженный дисбаланс в системе цитокинов. Наблюдается смещение цитокинового баланса в сторону активации Th1–опосредованного иммунного ответа (ИНФ- α , ИНФ- γ) и подавление Th2–опосредованного иммунного ответа со снижением уровня регуляторных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1).

2. Экзогенный прогестерон (дидрогестерон), обладает иммуномодулирующим действием, подавляя Th1–опосредованный провоспалительный иммунный ответ и активизирует Th2–опосредованный регуляторный иммунный ответ,

что обосновывает его применение при угрозе прерывания у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой.

3. Внедрение предложенного научно обоснованного алгоритма лечебно-диагностических мероприятий у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой, направленный на пролонгирование беременности способствует ее донашиванию у 97.5% [$p > 0,05$].

Апробация работы результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Доложены и обсуждены на республиканской научно-практической конференции «Здоровье женщины-здоровье нации» с образовательным семинаром «Инновации в акушерстве и гинекологии с позицией доказательной медицины» (Уфа, 2017); на международной научно-практической конференции «Новшества в медицине и фармакологии» (Тюмень, 2016); XV Всемирном конгрессе по репродукции человека (Берлин, 2015); IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 2014); общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014).

Автор самостоятельно провела анализ состояния вопроса по данным современной литературы, лично участвовала при выполнении всех основных этапов работы, забору материала (сыворотка крови), в клиническом обследовании и лечении пациенток в условиях стационара, и анализе полученных результатов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научно–исследовательскую работу кафедры акушерства и гинекологии кафедры №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, в лечебную деятельность Клиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ, ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ ГKB №18 г. Уфы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста. Написана в традиционном стиле, состоит из введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы содержит 251 литературных источников, из них 100 – зарубежных, 151- на русском языке. Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 6 рисунками.

Особая благодарность д.м.н., профессору кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России Азнабаевой Л.Ф. и руководителю лаборатории ФГБОУ ВЦГПХ Минздрава России Курчатовой Н.Н.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ВОЗНИКНОВЕНИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиологические и патогенетические аспекты возникновения угрозы прерывания беременности на ранних сроках

Проблема угрозы прерывания беременности в первом триместре является одной из главных и социально значимых на сегодняшний день и обсуждается на государственном уровне, как резерв улучшения демографической ситуации. Невынашивание беременности встречается достаточно часто (15-20% [113]) несмотря на активное внедрение этиопатогенетически обоснованных современных препаратов. В первом триместре происходит до 75-80% репродуктивных потерь [95, 26].

Статистические обзоры, посвященные ранним потерям беременности, свидетельствуют, что именно они составляют 12-15 % всех желанных беременностей. Однако, среди клиницистов зачастую отношение к данной проблеме недостаточно серьезное, особенно к потере первой беременности. [198]. Среди пациенток, у которых в анамнезе произошла потеря первой беременности, есть те, у которых эндогенные причины превалируют над другими факторами и приводят в дальнейшем к повторным прерываниям беременности [121].

Риск потери плода при повторной беременности после первого выкидыша составляет 13-17 %, после двух неудачных беременностей риск возрастает до 36-38% [106, 62].

Исходя из анализа данных литературы можно сделать вывод, что снижение уровня потерь в первом триместре – это весомый резерв восстановления репродуктивного потенциала.

Доминирующая роль в генезе невынашивания отводится генетическим, инфекционным, анатомическим, иммунологическим и гормональным нарушениям.

Анатомические факторы делятся на врожденные и приобретенные [134]. На долю анатомических нарушений, по данным различных авторов приходится 10-15% случаев прерывания беременности [109]. К врожденным патологиям относятся: аномалии развития матки, генитальный инфантилизм. К приобретенным маточным причинам бесплодия и невынашивания относятся миома матки, аденомиоз, эндометриальные полипы, синехии в полости матки вследствие внутриматочных манипуляций [52].

Роль инфекций в генезе прерывания беременности, широко обсуждается в литературе. По данным некоторых авторов около 40% преждевременных родов и 80% преждевременного излития околоплодных вод связано с инфекционными причинами [36, 93, 103].

1.2. Гормональные аспекты и роль иммунного ответа (цитокинов) в развитии угрозы прерывания беременности на ранних сроках

Доля эндокринных и иммунологических причин потери плода составляет до 67% [106].

В настоящее время ученые пытаются понять значение иммунной системы в процессах репродукции. Спонтанное прерывание беременности у 80% женщин связано с иммунологическими факторами [35]. «Плод – совместный продукт двух гистонесовместимых индивидуумов», по высказыванию профессора Люненфельда (2012). Эмбрион растет в полости матки, но плод и материнский организм не едины [208,54].

Прогестерону принадлежит основная роль в подготовке эндометрия к имплантации. Для успешной имплантации плодного яйца необходимо, чтобы иммунная система женщины распознала беременность. По результатам многочисленных исследований [235,107,56,63,138,151], при беременности, протекающей физиологически в лимфоцитах периферической крови происходит линейный рост содержания рецепторов к прогестерону.

Многими учеными [130, 121, 25, 5, 149, 123] в последнее время изучается роль цитокинов при нормально протекающей и осложненной беременностях [81]. Высвобождение обеспечивающих пролонгирование беременности гормонов происходит в результате взаимодействия эндокринной и иммунной систем [81]. Медиаторами, участвующими в регуляции пролиферации эндометрия, имплантации, а также развитии эмбриона при воспалении слизистой оболочки матки являются цитокины [25, 2, 50].

Концепция T.G. Wegman (1996) свидетельствует о том, что сохранение беременности происходит [81] в результате активизации на местном уровне иммунокомпетентных клеток, а также секреции этими клетками 2 типов цитокинов при распознавании антигенов эмбриона иммунной системой матери. В иммунной системе женщины при наступлении беременности наблюдается появление иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (противовоспалительные цитокины - IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1) взамен иммунному ответу, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (IL-1 β , IL-6, ИНФ- α , ИНФ- γ). Местное преобладание противовоспалительных цитокинов позволяет предупредить агрессию материнских клеток на бластоцисту и зародыш, которые несут отцовские антигены. Данная теория нашла свое подтверждение и получила дальнейшее развитие. Она объясняет, как причины раннего прерывания беременности, так и успешное ее развитие беременности [5, 101, 1].

R. Raghupathy (2001) выявил, что подавление процессов отторжения эмбриона и обеспечение адекватной инвазии трофобласта связано с

прогестерон-индуцированным блокирующим фактором, который активирует лимфокин-активные клетки и естественных киллеров.

У пациенток с физиологически протекающей беременностью отмечается рост концентрации противовоспалительных цитокиновых медиаторов (Th2), тогда как в крови пациенток, перенесших анамнезе спонтанную потерю эмбрионов, выявляется повышение концентрации воспалительных цитокинов (Th1).

Предположение о том, что недостаток прогестерона обуславливает угрозу прерывания беременности и выкидыш, впервые было высказано профессором Люненфельдом еще в 1969 году [54].

На период с 6 по 9 недели беременности приходится большая часть случаев самопроизвольного прерывания беременности, что связано с физиологическим снижением дозы прогестерона в сыворотке крови. Это обусловлено тем, что в данный период происходит передача синтеза прогестерона от желтого тела к хориональным структурам.

Прогестерон преобладает во второй фазе менструального цикла и под его воздействием происходит секреторная трансформация эндометрия в процессе его подготовки к имплантации. Дефицит концентрации гормона приводит к недоразвитию не только желез, но и стромы, сосудов, низкому накоплению гликогена, белков, фактора роста и других веществ в эндометрии, которые необходимы для правильного развития плода. Кроме того, создаются неадекватные условия для разрастания трофобласта и питания эмбриона, что и обуславливает прерывание беременности до 12 недель [74,7].

На ранних сроках под влиянием прогестерона в эндометрии дифференцируется стромальный компонент, также стимулируется секреция желез с накоплением в них базальных вакуолей, изменяется секреция белков эндометрием и обеспечивается «покой» миометрия, что подготавливает слизистую оболочку матки для поддержания беременности [54, 81].

Прогестерон контролируя продукцию цитокинов оказывает и иммунологическое действие [247, 246, 58, 61, 79].

При физиологично протекающей беременности достаточное количество прогестерона вырабатывается желтым телом в яичнике, а позже плацентарной тканью. Под его влиянием лимфоциты начинают вырабатывать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который отвечает за изменения соотношения Т-хелперов в сторону Th2, предотвращая переход НК-клеток в лимфокин-активированные киллеры. В итоге возрастает синтез естественных иммуносупрессоров и производство факторов роста плаценты [117, 77, 140, 18].

ПИБФ – протеин, отвечающий за цитопротективный эффект иммунного ответа организма. Также он усиливает иммуномодулирующее и антиабортное действие прогестерона, предотвращает воспалительные и тромботические вторичные реакции воздействия на трофобласт и сохраняет плод, имеющий наполовину чужие гены [23, 66, 150].

Таким образом, прогестероновая недостаточность обуславливает невынашивание беременности.

В 50-е годы 20 века начала обсуждаться возможность использования прогестерона в терапии угрозы невынашивания беременности при недостатке эндогенного прогестерона.

В 2005 году М. EI-Zibden проводил исследование, которое показало, что при использовании препарата прогестерона частота потерь беременности была ниже, чем в контрольной группе (13% против 29%) [79].

Экзогенный прогестерон вызывает иммуносупрессию, уменьшает активность воспалительного процесса путем переключения Th1→Th2, т.е. [246, 31, 45, 11, 59], блокирует интерлейкиновый каскад.

В работах Т.М. Соколовой и А.В. Усовой (2010) было доказано, что применение экзогенного прогестерона во втором триместре беременности при угрозе прерывания блокирует интерлейкиновый каскад [121].

По данным Кохрейновского обзора (2011) достоверной разницы в частоте выкидышей в I-II триместрах беременности среди женщин, применявших прогестерон, плацебо и не получавших лечение нет [195, 223].

Однако в этом отчете нет данных анализа о влиянии различных прогестинов на частоту выкидышей на ранних сроках [88]. У пациенток с привычными выкидышами в анамнезе назначение препаратов прогестерона привело к значительному снижению частоты потери плода.

В исследованиях Э.Ю. Доброхотовой и соавт. [142] так же показано, что экзогенный прогестерон является иммуномодулятором и обуславливает снижение иммунной агрессии на развивающийся эмбрион. Результаты многих исследований доказали, что применение экзогенного прогестерона увеличивает концентрацию ПИБФ - позитивных лимфоцитов, которые в конечном итоге способствуют сохранению беременности [41, 7].

В доступных литературных источниках нет однозначного решения вопроса о необходимости применения каких-либо препаратов для лечения угрозы прерывания беременности. [106, 88, 150, 71].

Назначение дидрогестерона при угрозе прерывания беременности входит в стандарты оказания помощи, но требуют дальнейшего изучения вопросы, касающиеся обоснованности применения у первобеременных пациенток с угрозы выкидыша.

По мнению некоторых авторов – пролонгирование беременности у первобеременных пациенток является неоправданной [88].

Данные обзора современной литературы применение прогестинов показали положительный эффект в лечении угрозы прерывания беременности в первом триместре. Но опубликованных результатов исследований по применению прогестерона у первобеременных пациенток очень мало. Исходы первой беременности и первых родов являются очень важным государственным показателем соматического и репродуктивного здоровья всей нации. [144].

Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают главенствующую роль эндогенного прогестерона как в процессе наступления, так и дальнейшего течения всего периода беременности. Учеными показана эффективность дидрогестерона в терапии угрозы прерывания беременности в

группе пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, тогда как изучение об эффективности применения дидрогестерона у первобеременных пациенток требует дальнейших исследований. Необходимо выделить группы риска по угрозе прерывания беременности среди первобеременных пациенток, изучить возможные причины невынашивания беременности и обосновать дозировки для этой группы пациенток.

Вопросы, связанные с угрозой прерывания беременности по-прежнему остаются наиболее актуальными в акушерстве и гинекологии, перинатологии [121], ввиду отсутствия тенденции к снижению частоты. На долю самопроизвольного выкидыша приходится 20-25%, у женщин с одной потерей беременности в анамнезе 18-20%, после двух предшествующих выкидышей уже до 30-38% [43].

В 80% повторные потери беременности напрямую связаны с иммунологическими причинами [100]. Без назначения прогестероновой поддержки пациенткам с иммунологическими факторами невынашивания беременности, пролонгировать и доносить беременность удастся 30% пациенток после трех выкидышей, 25% после четырех, и лишь 5% после пяти [100, 121].

В основе угрозы прерывания беременности много различных факторов, но на первый план выступает нарушение взаимодействия эндокринной и иммунной систем, возникающее как следствие дефицита прогестерона и дисбаланса цитокинов, так как последние активно участвуют во в межклеточных взаимодействиях слизистой оболочки матки, а так же контролирует инвазию трофобласта в эндометрий [195],[86, 73].

Наряду с недостаточным уровнем прогестерона, который обнаруживается не более чем у 12% пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в первом триместре у большинства женщин причиной потери эмбриона является хронический аутоиммунный эндометрит. В России, согласно имеющимся статистическим данным, у 40% женщин из числа первобеременных, беременность заканчивается прерыванием в первом

триместре беременности, в результате чего хронический эндометрит встречается у каждой 4-ой беременной и у 60% пациенток - при привычном невынашивании. Следовательно, после каждого случая самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре необходимо ставить заключение о «хроническом эндометрите» и планировать последующую беременность только после проведения прегравидарной подготовки. Хронический эндометрит вовлечен в порочный круг, связанный с проявлениями аутоиммунной агрессией, что требует восстановления иммунной резистентности [30, 147, 148].

Согласно гипотезе, в организме беременной женщины иммунный ответ, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, переключается на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа. Хронический воспалительный процесс эндометрия (в том числе аутоиммунный) характеризуется увеличением более, чем в два раза количества провоспалительных цитокинов, оказывая эмбриотоксическое действие, а также уменьшают инвазию трофобласта в слизистую матки, тем самым нарушая нормальное формирование эмбриона и экстраэмбриональных структур [100].

Эффекты прогестерона известны ещё с 80-90 годов прошлого столетия: токолитический, через активацию β -адренергической реакции миометрия, децидуализация слизистой оболочки матки, подготовка эндометрия к имплантации, трофическое действие на миометрий, нейтрализующие действие на цитокины и простагландины[2]. На сегодняшний день существует практическая необходимость в разработке алгоритма, направленного на оценку показателей иммунной системы как при физиологически протекающей, так и при угрозе прерывания беременности, начиная с первого триместра и вплоть до исхода беременности, родов. [125].

В последние годы в практике акушеров - гинекологов появился большой спектр гестагеновых препаратов, применяемых на различных сроках беременности у пациенток с угрозой прерывания и привычным невынашиванием, что обуславливает необходимость дальнейшего научного

поиска в данном направлении, в том числе, углубления в понимание процессов патогенеза и на основании этого выбора обоснованной терапии [78].

Необходимость понимания механизмов формирования угрозы прерывания и невынашивания беременности, обуславливает дальнейший поиск маркеров, указывающих на возможный риск возникновения осложненного течения беременности и разработку методов эффективной профилактики и лечения на основе изучения иммуномодулирующего действия прогестерона за счет токолитического эффекта на матку у пациенток с угрозой прерывания беременности [104].

Многие исследователи полагают, что самопроизвольное прерывание в сроке до 12 недель является результатом естественного отбора [111]. Привычное невынашивание беременностей, согласно данным зарубежных исследователей патогенетически напрямую связаны с иммунным ответом и напрямую уменьшает шанс донашивания беременности [121].

Невынашивание беременности у первобеременных женщин является важной социальной проблемой и по оценкам различных авторов составляет от 10 до 25% случаев. Увеличению частоты прерывания беременности способствуют многие факторы, наряду с ранним началом половой жизни, наступлением незапланированной беременности у девочек-подростков и женщин позднего репродуктивного возраста, высокий инфекционный индекс, в том числе связанный с широким распространением инфекций, передающихся половым путем [112, 146].

На эмбриональный период приходится до 75% всех потерь плода [87, 8]. Рост числа заболеваний репродуктивной системы и соматической патологии во многом определяет увеличение числа осложнений беременности и родов. За минувшие 20 лет число абсолютно здоровых девушек снизилось с 2,8% до 6,3%. Подавляющее большинство девушек-подростков (75%) имеют хронические заболевания, потенциально влияющие на репродуктивную функцию [46]. В России частоты гинекологических заболеваний у 15-летних девочек-подростков составляет 77,6%, а к 17 годам достигает уже 92,5% [88],

а частота самопроизвольного выкидыша составляет от 15 до 20% [111]. Самое большое количество (75-80%) репродуктивных потерь отмечается в сроках до 12 недель [142, 38]. К наиболее изученными на сегодняшний день причинами самопроизвольного выкидыша, которые определены как лидирующие относятся, связанные с инфекционными, эндокринными, генетическими и иммунологическими проблемами [106, 110]. При цитогенетическом исследовании абортусов в 50-65% выявляется хромосомная патология. [106, 133, 110, 70].

Результаты морфологических исследований соскобов, полученных при спонтанных абортах в сроках от 4 до 13 недель беременности, выявили наличие хромосомных аномалий в 43,2% [22].

Вопросы о роли инфекции довольно широко изучены. Доказано, что при невынашивании беременности инфекционного генеза более характерны поздние выкидыши и преждевременные роды. По мнению одних исследователей, особое место отводится вирусным инфекциям, приводящим к внутриутробному инфицированию плода [105, 26, 142]. По мнению других, немаловажная роль в прерывании беременности отведена, помимо вирусной, бактериальной инфекции, а именно микробным ассоциациям [28].

Касаясь первобеременных, роль инфекционных агентов при формировании ранних потерь беременности изучена недостаточно.

Роль воспалительных агентов (бактериальных и вирусных) в патогенезе ранних потерь беременности оценивается по-разному. По мнению некоторых авторов, [219, 205] инфекция может играть роль только при прерывании первой беременности. Тогда как, по мнению В.М. Сидельниковой персистирующая вирусная и бактериальная инфекция является основной причиной привычного невынашивания беременности. Частота бессимптомного персистирования условно-патогенных микроорганизмов в полости матки из числа пациенток с выкидышем в анамнезе, одной из причин которого послужил воспалительный процесс, составляет 67.7%, что приводит к развитию хронического эндометрита, запуская тем самым каскад

эндокринных и аутоиммунных нарушений, приводящих к прерыванию беременности [109]. По сравнению с истинным дефицитом прогестерона, который отмечается лишь у 15% женщин с невынашиванием беременности, хронический эндометрит является в два раза более значимой причиной развития угрозы прерывания беременности [92].

На фоне хронического эндометрита у женщин с первой беременностью происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, которые проводят к активации протромбиназы, что в свою очередь приводит к тромбозам, ухудшению процессов инвазии и нормального формирования трофобласта и в конечном итоге к выкидышу первого триместра. По мнению В.Е. Радзинского (2016) обеспечение иммунной толерантности в условиях продуктивного эндометрита невозможно, поэтому около 80% необъяснимых репродуктивных потерь связывают с иммунными нарушениями [106, 134, 129].

Успех благоприятного течения беременности с момента имплантации эмбриона и до наступления родов напрямую зависит от согласованности взаимодействия репродуктивной и иммунной системы. Нарушение такового приводит к развитию осложнений беременности [128]. К примеру, недостаточность лютеиновой фазы может приводить к угрозе прерывания беременности на ранних сроках беременности и к гестозам во второй половине беременности. Особое внимание у данного контингента пациенток обращает на себя гиподисфункция яичников и, как следствие, недостаточность функции желтого тела [53], проявляющаяся в эндометрии снижением рецепторной активности.

В репродуктивном процессе особое значение приобретает цитокиновая сеть эндометрия как в его циклической перестройке, так и в течение имплантации и формирования плаценты [81].

При этом возникновение осложнений напрямую связано с иммунными дисфункциями, на фоне снижения уровня прогестерона. Иммуномодулирующее действие прогестерона обусловлено его способностью

индуцировать Th1→Th2 переключение, вследствие которого формируется физиологическая цитокинопосредованная иммуносупрессия [246].

По результатам лабораторного исследования дефицит прогестерона в случаях самопроизвольного прерывания беременности находит подтверждение только у 12% женщин [56].

1.3. Патогенез развития угрозы прерывания беременности у женщин с ретрохориальной гематомой

На ранних сроках беременности возникновение угрозы прерывания обусловлено появлением ретрохориальной гематомы (РГ), возникающей из-за частичной отслойки хориальной пластинки от подлежащей децидуальной оболочки, даже при генетически полноценном плодном яйце. Характеризуется кровоизлиянием и скоплением крови (гематомы) в ретрохориальном пространстве.

Подобное осложнение является мультифакториальным, в патогенезе которого задействовано множество компонентов. Среди возможных причин образования РГ выделяют высокие физические нагрузки и вредные воздействия окружающей среды (загазованность, экология, высокие уровни вибрационных шумов и пр.), гормональный дисбаланс, пороки развития половых органов, перенесенные воспалительные и инфекционные заболевания гениталий, хронический эндометрит, нарушения гемостаза, аутоиммунные процессы организма. Образование ретрохориальной гематомы напрямую связано с возникновением на фоне беременности иммунологического конфликта «Мать-Плод», вследствие активации иммуномодулирующих механизмов, опосредованных действием прогестерона [16, 120, 60, 97, 122].

Появление ретрохориальной гематомы на сроках до 6 недели гестации является грозным признаком потери беременности, так как в 33,3-50% случаях заканчивается выкидышем на раннем сроке. При этом наиболее неблагоприятным признаком является сочетание большого размера гематомы (объем более 20 мл) с ее корпоральным расположением и отставанием от нормы развития эмбриона на 10 и более дней [124, 57, 167, 225].

Образование ретрохориальной гематомы по данным различных исследователей ассоциировано с преждевременными родами, низкой массой тела при рождении. Тогда как в отношении зависимости влияния ретрохориальной гематомы на частоту врожденных пороков развития результаты противоречивы [96].

Прогноз сохранения и дальнейшего развития беременности напрямую зависит как от площади и размеров гематомы, так и от величины плодного яйца в полости матки [84, 47, 229]. Благоприятный исход гораздо выше по сравнению с беременными у которых объем гематомы составляет более 60 см³ или 40% от объема плодного яйца, несмотря на подтвержденное при УЗ исследовании сердцебиение у плода.

Ввиду отсутствия специфических признаков, ретрохориальная гематома диагностируется только при проведении ультразвукового исследования. Тогда как в 18% всех случаев, по утверждению Д. Пелинеску-Ончул (2007), именно ретрохориальная гематома является причиной кровотечений в первом триместре беременности. По данным публикаций сведения о частоте распространенности ретрохориальной гематомы очень противоречивы, в связи с тем, что наличие гематомы возможно только при проведении УЗ исследования, которое зачастую проводится по экстренным показаниям после гибели эмбриона.

Частота выявления ретрохориальных гематом среди общей популяции беременных женщин составляет от 3% до 18% [11]. От места локализации выделяют три вида гематом: субхориальные, субамниотические и краевые [203]. Наиболее неблагоприятной считается расположение гематомы на

участке имплантации, ввиду нарушения или полного прекращения обмена между маткой и эмбрионом. В случае нарастания объема ретрохориальной гематомы плодное яйцо может полностью отделиться от полости матки, что приведет к спонтанному выкидышу. Прогноз для беременности благоприятен, при размерах гематомы, занимающей не более $\frac{1}{4}$ площади от поверхности плодного яйца. По данным некоторых публикаций, в тех случаях, когда площадь поверхности ретрохориальной гематомы составляет более двух третей от окружности плодного яйца, частота спонтанных выкидышей возрастает до 49% [210].

Разрешение ретрохориальной гематомы может проходить по двум путям: первый - гематома постепенно рассасывается полностью и в дальнейшем беременность протекает без особенностей, плод развивается нормально, либо происходит дальнейшее нарастание ее объема, что приводит к отделению плодного яйца от децидуальной оболочки и в конечном итоге к гибели эмбриона.

Высокая частота встречаемости ретрохориальной гематомы в I триместре беременности связана с множеством этиологических и патогенетических факторов с одной стороны, с другой же - несовершенством используемых в диагностике и мониторинге течения беременности методик [139, 125, 204, 153, 10, 33].

Успешная имплантация и нормальное течение беременности происходит через сложное взаимодействие тканей и плода, оно включает в себя множество факторов, которые находятся под влиянием эстрогена и прогестерона [166, 216, 96, 167], человеческого хорионического гонадотропина [179, 154, 226, 218, 80, 227, 170], ингибина [185, 250, 119], RAPP-A [250, 221, 118], и балансом цитокинов между T-хелперами 1 типа (Th1) и T-хелперов 2 типа (Th2) [236, 44].

Уникальность иммунологического взаимодействия заключается в отсутствии отторжения плода - матерью. В настоящее время достаточно мало известно о точных факторах, ответственных за синхронное развитие эмбриона

и эндометрия, которые обеспечивают своевременную и успешную имплантацию. В последние годы растет количество научных публикаций, в которых исследователи пытаются окончательно определить роль иммунной системы как в процессах эмбриогенеза, так и всех этапов гестации. На долю спонтанных выкидышей неясного генеза до 80% обусловлено действием именно иммунологических факторов [35, 114]. Иммунологическое действие прогестерона, направленное на сохранение беременности, осуществляется посредством контроля продукции цитокинов [233], которое реализуется через прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор, усиливающий иммуномодулирующее и антиабортное действие прогестерона и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода.

T.G. Wegman et al. (1996) показали, что преобладание провоспалительных цитокинов приводит к потере зародыша. И именно их локальное воздействие блокирует агрессию клеток матери на бластоцисту и зародыш, кодированные в том числе антигенами отца. Эта концепция была доказана и дает объяснения как успешного развития беременности, так и причин ее раннего прерывания на ранних сроках [81, 15].

Уникальность иммунологического взаимодействие заключается в отсутствии отторжении плода - матерью. В настоящее время достаточно мало известно о точных факторах, ответственных за синхронное развитие эмбриона и эндометрия, которые обеспечивают своевременную и успешную имплантацию. Последние исследования, на моделях мышей [240], говорят о важной роли системы эндоканнабиноидов. Анандамид, первоначально выделен и описан в 1992 году [239]. Было показано, что он является ключевым фактором в гормон-цитокиновом взаимодействии между бластоцистами и эндометрием. В экспериментальных моделях на животных изменения уровня анандамида в эндометрии привели неудачной имплантации и/или неспособности поддерживать беременность [239]. Предполагается, что уменьшение путей активации для анандамида, в основном через CB1-рецептор, оказывает большое влияние на успех беременности. У самок мышей

с нокаутом СВ1-рецепторов наблюдались значительные нарушения фертильности.

У людей, такие исследования на уровне эндометрия не проводились, но уровни амидной гидролазы жирных кислот (ФААН), которые отвечают за катаболизм анандамида, значительно выше при спонтанных выкидышах [236]. Кроме того, данная зависимость была продемонстрирована среди женщин, которым проводилось ЭКО, с положительным результатом [186].

На 5–7 неделях гестации маточно-плацентарный кровоток формируется из зияющих спиральных артерий, тогда как компоненты ворсин ещё не в полной мере готовы к приему артериальной крови, обогащенной по своему составу кислородом и свободными радикалами обладающими повреждающим действием прежде всего на щёточную кайму, а именно ее гипокоагуляционные свойства, тогда как именно она первая контактирует с материнской артериальной кровью. Возникают нарушения гемореологической системы, приводящие к образованию гематомы и как следствие возможной гибели эмбриона. В случаях, когда возможностей компенсаторных механизмов щеточной каймы в виде ранней иммуоэкспрессии щелочной фосфатазы плацентарного типа (PLAP) оказывается достаточно либо кровь из материнского кровотока поступает в небольшом объеме, то при небольших размерах ретрохориальной гематомы и краевой локализации возможно дальнейшее пролонгирование беременности. Но в большинстве случаев ввиду своей структурной незрелости на 9–11 неделях беременности щеточная кайма не способна воспринять увеличивающиеся объёмы артериальной крови. Это приводит к возникновению оксидативного стресса с полным отсутствием PLAP, что в свою очередь приводит к формированию «поздних» ретрохориальных гематом и гибели эмбриона [161].

PLAP – относится к группе аллостерических ферментов и кодируется в организме человека геном ALPP. К связанным щелочным фосфатазам относятся: кишечные (ALPI), плацентарные (ALPPL2), и ткань-неспецифические (ALPI). Первые три расположены вместе на хромосоме 2,

тогда как ткань-неспецифическая форма находится на хромосоме 1. PLAP представляет собой гликозилированный димерный фермент, экспрессия которого происходит в первую очередь в плаценте.

Еще одним немаловажным компонентом в формировании данного механизма является β -субъединица хорионического гонадотропина человека (β -CGH). Хорионический гонадотропин по своему химическому строению относится к гликопротеинам и состоит из двух субъединиц: альфа - полностью сходным к α -субъединицам лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов [172] и бета. β -CGH состоит из 237 аминокислот, способен связывается с обоими типами рецепторов к гонадотропинам, причем отмечается преобладание лютеинизирующей активности над фолликулостимулирующей.

Жёлтое тело, вне беременности сохраняется 2 недели каждого менструального цикла. Но при наступлении беременности плацентой плода происходит секреция большого количества β -CGH, желтое тело не рассасывается и остается функционально активным в течение всей беременности. В свою очередь под влиянием β -CGH жёлтое тело при наступлении беременности синтезирует достаточные количества прогестерона, для успешного течения беременности. Также β -CGH стимулирует в фолликулярном аппарате яичников продукцию эстрогенов и слабых форм андрогенов.

Помимо вышеперечисленных свойств, β -CGH, за счет возможных кортикотропных свойств, увеличивает стероидогенез в коре надпочечников и приводя к функциональной гиперплазии коры надпочечников беременной женщины. Для организма в целом сама по себе беременность является стрессом, требующим включения адаптационных механизмов и физиологическую иммуносупрессию, необходимую для развития плода в матке генетически наполовину чужеродного организму. Все это возможно под влиянием β -CGH также за счет повышения секреции глюкокортикоидов.

Также β -ХГЧ частицы играют роль в развитии и поддержании функциональной активности самой плаценты, за счет улучшения её трофики и увеличения количества ворсин хориона.

В очагах деструкции хориона наблюдаются резкое снижение или полное отсутствие иммуноэкспрессии β -CGH. В прилегающем фибриноиде отмечается гранулоподобная экспрессия этого гормона, которая в пролиферирующем слое ворсинчатого цитотрофобласта практически полностью отсутствует.

По мнению ряда исследователей, в основе образования ретрохориальной гематомы лежит иммунологический конфликт между плодом и матерью, возникающий в результате усиления активности иммуномодулирующих механизмов, опосредованных воздействием прогестерона. Данный факт имеет косвенное подтверждение, так как наиболее часто ретрохориальная гематома у беременных встречается при лютеиновой недостаточности [141, 53, 143]. Механизм развития гематомы патогенетически зависит от активности Th-1, тогда как механизм, защищающий от внутрисосудистой коагуляции, регулируется Th-2 [220].

Клетки иммунной системы, находящиеся в эндометрии и децидуальной оболочке, способны в большом количестве секретировать цитокины. Нарушение процессов эмбриогенеза может быть также следствием неадекватного иммунного ответа на антигены. В данной ситуации плодное яйцо становится «мишенью» для клеточного звена иммунитета. Высока вероятность, того что макрофаги и лимфоциты активируются именно антигенами трофобласта. Данное высказывание подтверждается и тем, что основные цитокины, секретируемые Th-2, клинически подавляют не только развитие эмбриона начиная с ранних сроков гестации, но также пролиферацию и дальнейшее нормальное развитие трофобласта. Помимо прямого воздействия на эмбрион в зависимости от интенсивности секреции и дифференцировки ткани-мишени они также могут оказывать и опосредованное влияние.

По мнению ученых, в основе данного патологического состояния лежит дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в наибольшей мере ответственных как за реализацию, так и за поддержание воспаления. Именно изменения в системе иммунного гомеостаза является ведущими факторами в развитии осложнений беременности. При физиологической протекающей беременности с ранних сроков гестации происходит запуск так называемых фетопротективных механизмов. Они активируют иммунную систему путем с одной стороны, повышения синтеза цитокинов Th2-типа, с другой, эти механизмы защиты оказывают модулирующее влияние на Th1-зависимый иммунный ответ. В случае сдвига иммунного ответа в сторону Th1-ответа возникает неблагоприятная ситуация для дальнейшего течения беременности и ведет к развитию различных гестационных осложнений.

Учеными была обнаружена зависимость между повышением коагуляции на уровне децидуальных сосудов, образованием гематомы и отторжением эмбриона с нормальным хромосомным кариотипом. За развитие этого патологического процесса отвечают цитокины Т-хелперов 1-го типа (Th-1). Вследствие активации интерлейкином 1 (ИЛ1), α -фактором некроза опухоли (ФНО- α) и интерфероном γ (ИФН- γ) эндотелиальные клетки высвобождают протромбокиназу, которая превращает неактивный протромбин в активный фермент тромбин [160]. Далее в эндотелиальных клетках тромбин стимулирует синтез ИЛ8, с привлечением в эту зону полиморфноядерных лимфоцитов (ПЯЛ) разрушающих клетки эндотелия, активированные ИЛ1, ФНО- α и ИФ- γ , далее все вышеперечисленное запускает коагуляцию в сосудах децидуальной оболочки. Активность эндотелиальной протромбиназы стимулированной цитокинами в норме подавляется за счет действия ИЛ4 и ИЛ10, которые предотвращают развитие коагуляции.

Белок ФНО α человека включает в себя 233 аминокислотных остатка и синтезируется в клетках в виде предшественника [159, 169]. В ходе независимых исследований из культуры активированных Т-клеток был

выделен ФНО β , характеризующийся способностью лизировать чужеродные клетки [171, 245, 165]. Благодаря этому свойству, его отнесли к типу клеток, продуцирующих этот фактор, и обозначили как лимфотоксин. Подобно ФНО α , ФНО β построены из 247 остатков аминокислот и синтезируются в самой клетке в виде предшественников.

Гены TNFA и TNF β находятся в тесной сцепке между собой. Их разделяет фрагмент ДНК, включающий всего 1000 пар оснований. У человека эти гены локализованы на 6 хромосоме в локусе бр21.3 [201].

Секреция ФНО α регулируется на обоих уровнях: как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном. Для этого гена описано несколько диаллельных полиморфизмов [244]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о роли разных вариантов аллелей гена TNFA на уровень экспрессии конкретного цитокина. На клеточных линиях В-клеток сыворотки крови было показано, что с полиморфизм - 308G>A связана повышенная экспрессия гена TNFA *in vitro*: присутствие аллеля А сопряжено с повышением вдвое синтеза цитокина в сравнении с аллелем G [212]. Однако, эти данные не нашли своего подтверждения по результатам других исследований [213, 163, 242].

Семейство IL1 состоит из 2 видов цитокинов - IL1 α и IL1 β , а их рецепторным антагонистом является (IL1Ra). IL1 относится к индуцибельным белкам, синтез которого начинается в ответ на альтерацию тканей или внедрение микроорганизмов. Он необходим для запуска всего комплекса защитных реакций, называемых острофазным ответом, начиная с развития воспаления [98, 48]. Несмотря на тот факт, что обе формы IL1 (α и β) являются продуктами различных генов, они взаимосвязаны структурно и функционально и имеют одинаковые рецепторы. Главным образом, эти цитокин синтезируются моноцитами и макрофагами, однако, главной секретиремой формой IL1 является IL1 β , в то время как IL1 α больше находится в связанной мембранной форме [230]. Биологическое действие IL1 связано напрямую с активизацией ядерных факторов транскрипции NF-kB и

AP-1, отвечающих за стимуляцию синтеза ряда молекул, регулирующих воспалительную реакцию.

Гены IL1A, IL1B и IL1RN располагаются на длинном плече хромосомы 2 в области 2q14. [176]. На сегодняшний день известен полиморфизм 3539C>T этого же гена, именно он несет ответственность за увеличение продукции цитокина [199].

Для гена IL1RN описан полиморфизм во 2-м интроне [224]. На сегодняшний день вопрос о степени влияния этих полиморфизмов по-прежнему остается дискуссионным. Hurme et al. (1998) была обнаружена взаимосвязь между аллелем *A2 гена IL1RN и высоким уровнем рецепторного антагониста IL1 в крови, но только в случае сочетания с аллелем -511T гена IL1B. В других научных работах показано, что моноциты в сыворотке исследованных людей, в генотипе которых присутствует аллель *A2, продуцируют большее количество IL1 β [199]. Исследования многих ученых по полиморфизму генов семейства IL1 выявили определенный набор генотипов, ответственных за риск развития заболеваний, характерным для которых является хроническое воспаление.

IL6 оказывает разнообразное и очень существенное влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ [98]. В процессе воспалительной реакции IL6 происходит подавление секреции TNF и IL1, с активизацией печени белков острой фазы воспаления и стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, с целью регуляции воспалительного процесса. В этой связи, он рассматривается как провоспалительный цитокин, обладающий некоторыми противовоспалительными свойствами. Наряду с клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами и др.) IL6 вырабатывается также множеством других клеток, не относящихся напрямую к иммунной системе [25].

Ген IL6 локализован на коротком плече хромосомы 7, со сложной регуляцией транскрипции [211]. Промотор гена IL6 имеет сайты распознавания факторов транскрипции NF-IL6, основного медиатора воспаления. Был выявлен увеличивающийся эффект дозы гена в ряду генотипов CC→GC→GG, и связанное с этим, соответственно, повышение уровня его транскрипции. В нескольких исследованиях была выявлена взаимосвязь данного полиморфизма с некоторыми системными заболеваниями, такими как, хронический артрит, остеопороз и др. [194, 188].

К группе провоспалительных цитокинов относится также интерлейкин 8 (IL8). IL8 является селективным хемоаттрактантом для нейтрофилом [178], картирован на хромосоме 4 в области 4q12-13, где обнаружена транзиция -251A>T промоторной области гена IL8 [175; 250]. Группой ученых из Великобритании, было обнаружено, что аллель -251A ассоциирует с повышением продукции IL8, при воздействии вирусных инфекций являющегося фактором риска развития бронхит [175].

Интерлейкин 10 (IL10) относится к группе противовоспалительных цитокинов. Он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, а также повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов [98, 39]. Цитокин экспрессируется макрофагальными клетками и лимфоцитами.

Ген IL10 картирован на 1 хромосоме. Различные типы полиморфизмов [227]. промоторной области этого гена отвечают за регуляцию и нарушения транскрипции гена [200]. Grove G. et al. (2000) было установлено, что аллель А полиморфизма -627C>A ассоциируется с резким снижением уровня экспрессии гена и с заболеваниями, характеризующиеся хроническим воспалительным процессом [200, 217]. Снижение секреции IL10 макрофагами к высвобождению матриксных металлопротеаз и провоспалительных цитокинов [207].

1.4. Современные принципы терапии угрозы прерывания у женщин с ретрохориальными гематомами на ранних сроках беременности

В сравнительном исследовании, проведенном в 2005 году M.EI-Zibden с назначением перорального прогестерона первой группе, внутримышечного введения хорионического гонадотропина пациенткам второй группы и с отсутствием дополнительной терапии в группе сравнения было выявлено, что в первой группе (дидрогестерон) частота потери беременности оказалась более чем в два раза ниже, по сравнению с контрольной (13% против 29%).

Прогестерон оказывает иммуномодулирующее действие за индукции Th1→Th2 переключение, с формированием физиологической цитокин опосредованной иммуносупрессии [246, 31, 45, 11, 59]. Было доказано, что за счет блокирования экзогенным прогестероном интерлейкинового каскада происходит снижение активности воспалительного процесса.

Исследователи Усова А.В и Соколова Т.М. убедительно показали, что применение экзогенного прогестерона при угрозе прерывания во втором триместре беременности блокирует интерлейкиновый каскад.

В последние годы увеличивается количество публикаций, подтверждающих роль прогестерона в процессе нормализации иммунного ответа особенно на ранних стадиях беременности [177, 191].

Неоспорим то факт, что недостаточная продукция прогестерона является одним из патогенетических факторов, возникновения угрозы прерывания беременности [110, 112], поэтому современная стратегия лечения угрожающего выкидыша направлена в первую очередь на нормализацию уровня прогестерона. Необходимость назначения прогестероновой поддержки во время беременности была показана в экспериментах, в которых индуцировалось прерывание беременности введением АТ к прогестерону, при этом самопроизвольное прерывание беременности предотвращалось введением прогестерона [30].

Применение этого препарата на ранних стадиях беременности показало хороший клинический эффект в лечении угрозы невынашивания [193].

Успешное течение беременности с момента имплантации эмбриона и до родов требует согласованной работы иммунной и репродуктивной систем. При нарушении этого взаимодействия приводит к осложнениям беременности. Так, неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) на ранних сроках приводит к отторжению эмбриона [246], а во второй половине беременности – развитию такого грозного осложнения как гестоз [116]. При этом возникновение осложнений во многом обусловлено иммунными нарушениями вследствие дефицита прогестерона.

Наряду с Т-клетками, источником цитокинов являются моноциты. В недостаточной степени изучены динамика изменений функциональной активности моноцитов при физиологической и осложненно протекающей беременности и влияние на эти процессы уровня прогестерона. Также, согласно опубликованным сведениям, для физиологически протекающей беременности характерна активация моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы, уровень которых возрастает при осложненном течении беременности [17, 117, 100].

Лечение угрозы прерывания беременности не должно нарушать эти процессы, однозначно следует избегать тератогенного и эмбриотоксического действия препаратов, назначая только препараты, прописанные клиническими протоколами.

Невынашивание беременности у первобеременных женщин является важной социальной проблемой. По оценкам различных авторов, невынашивание беременности наблюдается в 10-25% случаях беременности. На эмбриональный период приходится до 75 % всех потерь плода [87, 8].

Отдельные рандомизированные исследования на небольшом числе пациенток доказали положительный эффект прогестинов в лечении угрозы прерывания на ранних сроках, но тем не менее работ, посвященных

использованию прогестинов у первобеременных женщин, на сегодняшний день недостаточно.

В регуляции баланса специфического и неспецифического иммунитета во время беременности участвует система цитотоксических NK-клеток и фагоцитов, которые скапливаясь в месте имплантации модулируют цитотоксический иммунный ответ матери по отношению к плаценте, при котором центральной клеткой иммунной адаптации становится не лимфоцит, а фагоцит [72].

Необходимость дальнейшего улучшения перинатальных исходов послужило обоснованием принципов прегравидарной подготовки, своевременной диагностики и патогенетической терапии осложнений беременности [3, 87, 82, 32, 76, 164, 222, 196, 168, 104]. Применяемые на сегодняшний день методы оценки состояния плода и фетоплацентарной системы, по мнению ученых (А.Н. Стрижаков и И.В. Игнатко, 2012), позволяют лишь в целом изучить ее функционирование. Это обуславливает необходимо объединения многообразия всех методик, с целью повышения качества в ранней диагностике возможных осложнений беременности. Для решения этой задачи была разработана система комплексной оценки системы «мать - плацента - плод», включающей помимо проведения ультразвукового исследования, контроль за показателями кровотока плода, гемостаза беременной и других факторов риска у женщин для прогнозирования течения и исходов беременности.

Многими учеными выделяется важность подготовки женщины к беременности. Н.К. Тетруашвили и Г.Т. Сухих (2007) провели прегравидарную подготовку 150 супружеским парам с иммунологическими нарушениями. В исследование вошли 65 пар с гистосовместимостью и 85 с подтвержденным антифосфолипидным синдромом. Супружеским парам с гистосовместимостью назначались лимфоцитоиммунотерапия в сочетании с дидрогестероном 20 мг в сутки начиная со второй фазы, цикла в котором предположительно уже наступила беременность. Женщинам с аутоиммунной

патологией проводилась антикоагулянтная терапия профилактическими дозами низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантами и низкими дозами кортикостероидов [182, 137]. Прегравидарная подготовка позволила сохранить беременность у 95,3% женщин с антифосфолипидным синдромом и у 93,8% женщин с аллоиммунной патологией. Угроза прерывания была диагностирована у 16,9% и 34,1%, отслойка хориона с образованием ретрохориальной гематомы - у 4,6% и 14,1%, неразвивающаяся беременность диагностирована у 6,2% и 4,7% соответственно. Примененная тактика ведения беременных, основанная с учетом выявленных иммунологических нарушений после проведения прегравидарной подготовки, показала высокую эффективность у женщин с привычным выкидышем. Пролонгирование беременности у этих пациенток составила в 92,3% - 95,3% случаев.

В каждом случае необходим дифференцированный подход к выбору комплекса прегравидарной подготовки. Например, применение метформина в предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности предложили Е.А. Комаров, Т.А. Плужникова (2013). Ряд авторов приводят считают обязательным диагностику и догестационную профилактику эмбриоплацентарной дисфункции после неблагоприятного исхода предыдущей беременности [134, 231, 173, 249, 237].

А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов и др. (2012) считают, что пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и эпизодами тромбозов при замершей беременности и невынашивания в анамнезе необходимо выделять в отдельную группу для обследования и лабораторного контроля системы гемостаза, проведения корригирующего лечения в рамках персонифицированной прегравидарной подготовки [21, 20]. Индивидуальный подход позволил снизить в 1,2 раза частоту развития угрозы потери плода во II-III триместрах, тогда как без проведения терапии частота репродуктивных потерь у женщин этой группы была в три раза выше. Также удалось значительно снизить частоту развития синдрома задержки роста плода в 2,5 раза и развития гестоза почти в 1,5 раза. [180, 157, 187].

По мнению ряда исследователей, что одним из патогенетических механизмов эффективности терапии угрозы прерывания беременности в I триместре путем назначения прогестероновой поддержки [234, 181, 189, 27, 75], которая позволяет уже с первых дней улучшается состояние пациенток, а беременность пролонгируется [46, 206, 243, 232]. Наряду с традиционной терапией (лечебно-охранительный режим и др.) назначение дидрогестерон по 30-50 мг в сутки с ранних сроков до 16 недель позволило пролонгировать беременность у 95,6% женщин.

Со времени появления первой публикации о «новом» гестагене в 1960 году, дидрогестерон стал предметом многочисленных исследований ученых всего мира, результаты которых легли в основу систематических обзоров и метаанализов. Еще относительно недавно вопрос об эффективности прогестерон в лечении угрозы прерывания беременности не имел однозначного ответа. В Кохрейновском отчете от 2008 года «Применение прогестагенов при угрозе прерывания беременности (обзор)» был сделан вывод: «Не приводит к снижению частоты выкидышей по сравнению с плацебо». Но спустя уже три года (в 2011 году) той же группой экспертов был опубликован новый обзор, данные которого коренным образом поменяли мнение докторов. На основании накопившихся данных было обнаружено достоверное снижение частоты самопроизвольных выкидышей на фоне терапии прогестагенами по сравнению с группами плацебо или отсутствием лечения» [54, 145, 115, 94].

Также об эффективности дидрогестерона свидетельствует метаанализ 2012 года «Систематический обзор эффективности дидрогестерона в лечении угрозы прерывания беременности», объединившего результаты 5 рандомизированных исследований, с участием 660 женщин. Установлено, что частота спонтанного выкидыша на фоне терапии дидрогестероном уменьшалась на 47% по сравнению с контрольной группой. Также после родов у новорожденных отмечена более высокая оценка состояния по шкале Апгар

на первой минуте жизни, высокая масса тела, также реже регистрировался синдром задержки развития плода.

Важная роль отводится гестагенам при проведении реабилитации эндометрия в том числе после неразвивающейся беременности, ввиду развития хронического эндометрита, зачастую без выраженных клинических проявлений, который обязательно необходимо лечить комплексно. С применением этиотропной противовоспалительной терапии, физиотерапии, плазмафереза и гестагенов [126, 67, 109, 220, 99, 137, 136, 135].

Еще одно исследование, включавшее 305 пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы, входившие в группу риска по невынашиванию беременности показало более высокую эффективность медицинского озона по сравнению с традиционной терапией. При угрозе прерывания беременности на ранних сроках доказано выраженное положительное влияние на иммунную систему медицинского озона. Медицинский озон женщинам группы риска по невынашиванию беременности, назначенный как на этапе прегравидарной подготовки, так и в комплексной терапии угрожающего аборта в ранние сроки достоверно улучшает исходы беременности и снижает частоту возникновения перинатальной патологии [65, 209, 156, 69, 183].

Назначение гестагенов при угрозе потери беременности способствует стабилизации в том числе за счет снижения в сыворотке крови уровня субстанции P, провоспалительных цитокинов и компонентов «нейрогенного» воспаления [84, 152, 158, 162, 189]. Также патогенетическое обоснование, как регулятора фенотипического созревания интактных и интерлейкин-2-активированных NKT- и NK- клеток, имеет назначение хорионического гонадотропина [85, 212, 192, 197].

В результате исследований было выявлен факт, что образование ретрохориальной гематомы на ранних сроках беременности является маркером тромбофилий, в связи с чем при назначении комплексной терапии, направленной на сохранение беременности обязательно назначать этиопатогенетические обоснованные препараты [228, 51, 29, 248]. Применение

дидрогестерона в сочетании с препаратами низкомолекулярных гепаринов, антибактериальной терапии, системной энзимотерапии снижает риск развития акушерских осложнений в третьем триместре, вплоть до потери плода.

Для данной категории пациенток с целью обеспечения оптимального уровня клеточного метаболизма, в качестве мягкого транквилизатора и антиагреганта предлагается назначение магний-содержащих препаратов. [19, 132, 174, 238, 189, 184].

У женщин с угрозой прерывания беременности отмечается изменение вегетативного статуса, выражающееся в виде неполноценности механизмов адаптации. С целью их коррекции в доступной литературе встречаются данные о применении метода центральной электротранквилизации в 1 триместре [25].

Результаты лечения показали уменьшение симпатикотонии в ортопробе и ее рост в покое, усиление активности центрального контура. Все это свидетельствует о нормализации со стороны адаптационных систем.

Тем не менее, множество вопросов, освященных в большом количестве научных трудов, по тактике ведения беременных с первых дней зачатия, по-прежнему остаются решенными не до конца. Необходимы новые исследования данные, которые позволят выявить значимость влияния соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с угрозой выкидыша на ранних сроках, особенностей гемостазиологического, гормонального и инфекционного статуса этой категории беременных.

Все вышеперечисленное, позволило бы прицельно выделять группы риска, своевременно проводить мероприятия профилактического характера и тем самым снизить частоту выкидышей [55].

Проблеме ранних сроков беременности российские и зарубежные ученые уделяют все больше внимания[92].

Для восполнения естественного прироста населения необходимо чтобы в каждой семье было, по меньшей мере, двое детей. По последним статистическим данным на каждую семью приходится 1.7 ребенка. В условиях

происходящего снижения естественного прироста населения, проблема невынашивания беременности является не только медицинской, но и социально значимой проблемой государственного масштаба.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами, нами было проведено обследование 143 первобеременных женщин в период 2012 - 2016гг. Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного университета высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н. Сахаутдинова И.В.), Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ БСМП г. Уфа.

В основную группу включили 87 первобеременных женщин, с клиническими признаками угрозы прерывания и наличием ретрохориальной гематомы подтвержденной данными ультразвукового исследования, которым согласно международным и отечественным стандартам назначался гестаген по стандартной схеме.

В контрольную группу вошли 56 первобеременных женщин с физиологическим течением беременности без угрозы прерывания беременности и приема гестагенов. Срок беременности в обеих группах составил от 4 до 7 недель гестации.

Все женщины были сопоставимы по возрасту и сроку беременности в возрасте от 18 до 35 лет. Средний возраст женщин в обеих группах статистически не отличался и составил $25,5 \pm 4,6$ и $24,7 \pm 5,8$ лет соответственно.

Критериями включения в исследование явились: в основной группе первая беременность, клинические проявления угрозы прерывания беременности, подтвержденные данными ультразвукового исследования (наличие ретрохориальной гематомы), отсутствие приема гестагенов до момента включения; в контрольной группе - первая физиологически

протекающая беременность, отсутствие приема гестагенов при данной беременности.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие в анамнезе беременностей; беременность, протекающая на фоне приема гестагенов; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследование проводилось в соответствии этическим стандартам по положению «Об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека» (Бюллетень ВАК Минобразования РФ-№3-2002г.-С.73-75). Обследование женщин проводили в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», все участвующие лица дали информированное согласие на обследование.

2.1. Методы исследования

Сбор анамнез обследованных женщин включал оценку следующих критериев: возраст, образование, социально-экономическое положение, наличие профессиональной вредности, вредных привычек, информацию о перенесенных экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях, состояние менструальной и репродуктивной функции, возможные факторы отягощенной наследственности.

Средний возраст первобеременных женщин составил $25,5 \pm 4,6$ и $24,7 \pm 5,8$ лет соответственно. Полученные в результате сопоставления данные свидетельствуют о том, что по параметру возрастных характеристик обследуемые группы сопоставимы. Тип телосложения женский, индекс массы тела ($ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$) составил $21,3 \pm 4,5$ в основной и $22,1 \pm 3,7$ в контрольной группе. Все пациентки проживали в одинаковых климатических и географических условиях, преимущественно в г. Уфа, не

имели профессиональных вредностей, получили среднее и высшее образование.

Наследственность у 5,3% женщин была отягощена онкологическими заболеваниями. Психических заболеваний у родственников пациенток не выявлено. У 6,7% женщин в анамнезе отмечались аллергические реакции на использование лекарственных препаратов в виде крапивницы.

Оценка менструальной функции обследуемых пациенток проводилась с учетом возраста наступления менархе, регулярности цикла, продолжительности и характера менструации. Полученные данные свидетельствуют о том, что средний возраст наступления менархе составил с 11-14 лет. Анализ характера менструальной функции показал, в основном менструальный цикл был регулярным - 85,1% женщин, длительность цикла составила в среднем $29,4 \pm 0,5$ дня.

Среди пациенток контрольной группы альгодисменорея наблюдалась в 26,5 % (22) случаев, по сравнению с первобеременными с физиологически протекающей беременностью - 21,3%(12), гипоменструальный синдром 35% (30) и 24% (13) соответственно, неизменный менструальный цикл 10,3% (9) в I группе, 46,7% (26) - во II группе.

Для изучения структуры заболеваемости по перенесенным заболеваниям были выделены две группы: экстрагенитальные и гинекологические.

Процент первобеременных женщин, перенесших детские инфекции, не отличался в сравниваемых группах и соответствовал среднестатистическим данным в общей популяции.

Анализ гинекологической патологии показал следующее (таблица 1).

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы: первобеременных I группы в большинстве случаев имели отягощенный гинекологический анамнез, по сравнению с женщинами II группой. Обращает на себя внимание высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний среди пациенток, беременность которых протекала с угрозой прерывания

беременности. Так же для этой группы пациенток характерна высокая частота нарушений менструального цикла.

Таблица 1. Соотношение гинекологической заболеваемости у женщин в основных и контрольной группах.

| Анамнез гинекологических заболеваний | I группа (n=87) | | II группа (n=56) | |
|---|------------------|------|----------------------|------|
| | N | % | n | % |
| Воспалительные заболевания органов малого таза | 33 | 38,4 | 7 | 13,3 |
| Пороки развития матки | 1 | 0,9 | 0 | 0 |
| Цервицит | 10 | 11 | 6 | 11,4 |
| Эктопия шейки матки | 62 | 71,3 | 14 | 25,3 |
| Нарушения менструального цикла | 78 | 90 | 26 | 46,7 |
| Миома матки | 3 | 3,4 | 0 | 0 |
| Доброкачественные новообразования яичников | 19 | 21,8 | 5 | 8,9 |

В настоящее время для ВЗОМТ характерны вялотекущее, «скрытое» течение и полиэтиологичность процесса. Вследствие чего в большинстве случаев женщины начинают лечение запоздало и к моменту наступления первой беременности уже имеют хронические заболевания.

На основании данных анамнеза, была проанализирована этиологическая структура воспалительных заболеваний (таблица 2).

Исходя из полученных данных можно сделать следующие заключения по этиологии воспалительных заболеваний, которая распределилась следующим образом: в I группе по частоте встречаемости на первом месте находятся кандиды у 87,4%(76), на втором месте - гарднереллы- 75,3% (66)случаев, третье место занимают уреоплазмы- 42,9% (37), на четвертом -

хламидии и микоплазмы- 31,6% (27) и 31,8 % (28), на пятом месте- трихомонады в 16,9% (22) случаев, цитомегаловирусная инфекция- 15,3% (13) случаев, вирус простого герпеса 10,3 % (9) и перенесенная гонорейная инфекция составляет 7,3 % (6). Во II группе - на первом месте по частоте встречаемости кандиды в 51,6% (29), на втором месте - гарднереллез – 33,7% (19), на третьем месте - уреоплазма у 22,3% (12) и ВПГ19,4% (11) и на четвертом микоплазмы – 11,1% (6).

Таблица 2. Спектр перенесенных ИППП в анамнезе.

| Возбудитель | I группа (n=87) | | II группа (n=56) | |
|-----------------|------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Хламидии | 27 | 31,6 | 0 | 0 |
| Уреоплазма | 37 | 42,9 | 12 | 22,3 |
| Гарднереллы | 66 | 75,3 | 19 | 33,7 |
| Микоплазмы | 28 | 31,8 | 6 | 11,1 |
| Трихомонады | 22 | 16,9 | 0 | 0 |
| Цитомегаловирус | 13 | 15,3 | 7 | 13,3 |
| ВПГ | 9 | 10,3 | 11 | 19,4 |
| Кандиды | 76 | 87,4 | 29 | 51,6 |
| Гонококки | 6 | 7,3 | 0 | 0 |

В 39,5 % (56) случаев встречается микст - инфекция, у 25% (36) женщин обеих групп-сочетание условно-патогенной и вирусной инфекции.

У всех обследованным пациенткам отделяемое шеечного канала и содержимого влагалища направлялось бактериоскопическое и бактериологическое обследование.

В исследуемых группах анализ влагалищного содержимого на степень чистоты в I группе: I степени составил 22, 4% (19) пациенток, II степени - 78,1% (68) случаев, во II группе - I степени составил 37, 5% (21 женщина), II степени-63,3% (35 пациенток).

У 56,3% (49) пациенток I группы и у 36,5% (20) женщин II группы по результатам бактериологического исследования содержимого из влагалища был выявлен рост условно-патогенных микроорганизмов. Роста бактерий не обнаружено у большинства исследованных женщин (43,7%) основной и у (64,3%) в контрольной группе соответственно.

В обеих группах обследованных женщин по результатам бактериологического и бактериоскопического исследования достоверных отличий не выявлено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии различий при обследовании на инфекции в обеих группах на момент поступления.

Ввиду подтверждения I и II степени чистоты мазка, отсутствия роста патогенной микрофлоры, с ростом в пределах допустимой нормы, условно-патогенной микрофлоры обследованные первобеременные пациентки в санации не нуждались.

Указание на перенесенные оперативные вмешательства в анамнезе выявлено у женщин в 67,8% и 21,4 % случаях соответственно. Показаниями для оперативного вмешательства являлось: болевой синдром обусловленный острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, апоплексия яичника, острый аппендицит.

Частота и характер оперативных вмешательств представлены в таблице 3.

На долю оперативных вмешательств, проведенных по экстренным показаниям в I группе, пришлось 85,7 % (36), во II группе-92,3% (12) случаев. Оперативные вмешательства проведенных в плановом порядке, включая лечение патологии шейки матки, составили 47,9% (33) в основной группе и 43,5% (10) в группе контроля.

Таблица 3. Оперативные вмешательства у первобеременных женщин основной и контрольной групп в анамнезе

| Перенесенные оперативные вмешательства | I группа (n=87) | | II группа (n=56) | |
|--|-----------------|------|------------------|------|
| | N | % | n | % |
| Диагностическая лапароскопия при ВЗОМТ | 17 | 19,5 | 3 | 5,4 |
| Аппендэктомия | 12 | 13,8 | 8 | 14,3 |
| Цистэктомия | 13 | 14,9 | 2 | 3,6 |
| Эксцизия шейки матки | 27 | 31 | 9 | 16 |

Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток исследуемых групп представлена в таблице 4.

Экстрагенитальные заболевания в анамнезе имели (71,3%) 101 из 143 беременных. Из анализа анамнеза отмечается высокий процент респираторных вирусных инфекций (более трех обострений в год) среди первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности 51,7% по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью - 26,8%, что может характеризовать особенности неспецифической защиты иммунной системы в слизистых оболочках органов дыхания. У 19 пациенток (21,6%) основной группы и 9 (15,2 %) группы контроля в анамнезе отмечался хронический тонзиллит, что могло оказать влияние на состояние местного и общего иммунитета в условиях хронического воспалительного процесса. Из числа перенесенных соматических заболеваний среди обследованных групп лидирующие позиции занимали болезни мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) - у 47,1% (41 женщина) I группы, и 21,6% (12 пациенток) во II группе. На долю заболеваний ЖКТ в среднем пришлось 20% в обеих исследуемых группах. Не менее распространенной патологией оказалась вегетососудистая дистония по гипотоническому типу – 24,1% (21) в

I группе и 30,3% (17) во II группе. Сердечно-сосудистая патология встречалась в 12,6% и 12,5% случаях соответственно, наиболее часто в виде пролапса митрального клапана.

Таблица 4. Перенесенные экстрагенитальные заболевания у женщин, сравниваемых групп.

| Нозология | I группа (n=87) | | II группа (n=56) | |
|--|------------------|------|-------------------|------|
| | N | % | n | % |
| Хронический тонзиллит | 19 | 21,6 | 9 | 15,2 |
| Хронические заболевания ЖКТ | 17 | 19,5 | 12 | 21,4 |
| Хронические заболевания мочевыделительной системы | 41 | 47,1 | 12 | 21,6 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | 11 | 12,6 | 7 | 12,5 |
| Миопия | 10 | 11,2 | 12 | 22,1 |
| ВСД по гипотоническому типу | 21 | 24,1 | 17 | 30,3 |
| Респираторные вирусные инфекции (более 3 обострений в год) | 45 | 51,7 | 15 | 26,8 |

Все беременным было проведено стандартное клинико-лабораторное, инструментальное обследование, которое включало общеклинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, коагулограмму, анализ крови на RW, ВИЧ, HBS-ag, определялась группа и резус-фактор крови, бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищного содержимого и цервикального канала проводилось по общепринятым стандартным методикам.

2.2. Ультразвуковое исследование

Для подтверждения наличия маточной беременности, наличия эмбриона, а с целью оценки угрозы прерывания беременности проводилось ультразвуковое обследование беременных женщин. Ультразвуковое исследование выполнялось с использованием аппаратов «Medison SonoAceX8» (Корея), «Fucuda-Denshi» (Япония), с трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками с частотой 3,5 и 5,0 МГц. Исследование включало в себя определение наличия жизнеспособности эмбриона (КТР, наличие и частоту сердцебиения, двигательной активности), с подробным описанием экстраэмбриональных структур (измерением диаметров: плодного яйца и его локализации, желточного мешочка, полости хориона и амниона, интенсивности кровотока в желтом теле), УЗВ признаки угрозы прерывания беременности (с оценкой размеров площади отслойки хориона и локализации).

2.3. Исследование цитокинового статуса при физиологической и осложненной беременности

Из специальных лабораторных методов исследования были проведены иммунологические исследования. С целью выявления иммунопатологических механизмов, лежащих в основе прерывания беременности в крови обследуемых пациенток, определялся уровень цитокинов.

Оценку спонтанной и фитогемаглютенин-индуцированной продукции провоспалительных (IL-1 β , IL-6, ИНФ- α , ИНФ- γ) и противовоспалительных (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1) цитокинов у первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью и с угрозой прерывания выполнялись проводили с использованием тест-систем ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область) в цельной крови первобеременных методом твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном фотометре по инструкции

производителя. В работе для определения уровня цитокинов использовались наборы реагентов: IL-1 β - А-8766, IL- А-8768, ИНФ- α - А-8758, ИНФ- γ - А-8752, IL-10 – А-8752, рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1- А-8764.

Результаты иммуноферментативного анализа регистрировали на фотометре Мультискан FC (производство Финляндия) при длине волны 450 нм.

После информированного согласия, проводили забор 2 мл крови проводили натошак из локтевой вены обследуемых женщин в стерильных условиях с использованием раствора антикоагулянта. Инкубацию проводили в течение 24 часов, затем, после центрифугирования, собирали надосадок и замораживали при температуре -18 градусов. После разморозки биологического материала проводили количественное определение концентрации цитокинов методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем. Определение уровней продукции цитокинов в крови осуществляли двукратно с интервалом 10 дней.

2.4. Методы статической обработки данных

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием статистических программ "Statistica 6.0" и "IBM SPSS Statistics 20". Оценка распределения количественных признаков проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова. При получении данных с нормальным распределением, далее были применены методы параметрической статистики (с определением средне арифметической и стандартной ошибки - критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Оценка достоверности различий количественных показателей выполнялась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по χ^2 -критерию Пирсона. Сравнение вариационных рядов осуществлялось с помощью непараметрического U

критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,001$ (99%-й уровень значимости).

Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена (r_s), а также с помощью линейного регрессионного анализа.

Данные в таблицах представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок средних (m), медианных значений (Me), а также в отдельных случаях приведены диапазоны квартильных значений -95% доверительный интервал, для качественных данных – частоты (%).

Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ.

В рамках исследования ретроспективно мы проанализировали частоту встречаемости угрожающего аборта среди первобеременных женщин от общего числа госпитализированных с угрозой прерывания беременности в период с 2005 по 2012гг. Выявлено, что процент первобеременных женщин с угрозой прерывания на ранних сроках вырос с 18% до 23%. Исходя из этих данных, очевидна необходимость изучения причин возникновения угрозы прерывания беременности у первобеременных и оптимизировать им проведение патогенетической терапии, а также выявить возможные маркеры данного осложнения и предложить пути коррекции на доклиническом этапе.

3.1 Клиническая характеристика первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках.

Сравнительный анализ соматического статуса первобеременных женщин включил оценку возраста, антропометрических данных, социально-гигиеническую характеристику исследуемых групп, анамнестические данные, наличие гинекологической и экстрагенитальной патологии в анамнезе.

По нашим данным достоверных различий между средними величинами возраста среди пациенток обеих групп не выявлено. Средний возраст женщин в обеих группах статистически не отличался и составил $25,5 \pm 4,6$ и $24,7 \pm 5,8$ лет соответственно.

Было выявлено, что среди беременных женщин рабочих специальностей процент невынашивания беременности больше, чем среди служащих женщин (37% против 20%).

Среднее значение массы тела среди обследуемых групп пациенток достоверно не отличались. ИМТ составил $21,3 \pm 4,5$ в основной и $22,1 \pm 3,7$ в контрольной группе.

Проведенный тщательный анализ экстрагенитальной патологии позволил сделать вывод о том, что экстрагенитальная патология может рассматриваться как маркер адаптационных возможностей организма первобеременной и рассматривать данный контингент как группу риска с более высокой вероятностью возникновения таких осложнений как угроза прерывания беременности на ранних сроках.

Показатели заболеваемости были высокими в обеих группах. Однако, сравнительный анализ структуры экстрагенитальной патологии показал, что среди первобеременных пациенток с нормально протекающей беременностью в первом триместре большую долю занимала вегетативно-сосудистая дистония по смешанному типу (30,3%), а у первобеременных с угрозой прерывания беременности больше наблюдались хронические заболевания мочевыделительной системы (47,1%).

Обращает на себя внимание высокий процент респираторных вирусных инфекций (более трех обострений в год) среди первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности 51,7% по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью -26,8%, что может подтверждается литературными данными об особенностях систем неспецифического иммунного механизма защиты слизистых оболочек органов дыхания. У 19 пациенток (21,6%) основной группы и 9 (15,2 %) группы контроля в анамнезе отмечался хронический тонзиллит, что могло влиять на состояние местного и общего иммунитета в ответ на очаг хронического воспалительного процесса.

Таким образом, анализируя данные сравнения групп по экстрагенитальной патологии, можно предположить, что, кропотливое

выяснение перенесенных заболеваний, оценка инфекционного индекса, позволяет проводить профилактические и лечебные мероприятия для предотвращения такого патологического состояния как развитие угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин. Следовательно, проведение прегравидарной подготовки, с учетом анамнеза экстрагенитальных заболеваний и своевременная коррекция нарушений, является весомым резервом для снижения частоты угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой.

Анализ данных гинекологического анамнеза позволяет утверждать, что у беременных основной группы уровень гинекологической заболеваемости выше, чем у женщин беременность которых протекает физиологически. Наиболее распространенной патологией в структуре гинекологических заболеваний явилось нарушение менструального цикла (альгоменорея, гипоменструальный синдром), превалирует в основной группе и составляет 89,7% против 53,3%. На втором месте оказалась патология шейки матки. Обращает на себя внимание высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний среди пациенток, беременность которых протекала с угрозой прерывания беременности (38,4%) по сравнению с группой контроля (13,3%). Следует так же отметить высокую частоту оперативных вмешательств среди первобеременных первой группы. Частота оперативных вмешательств в основной группе в 2,5 раза превышала данные второй группы. Основываясь на этих данных можно сделать вывод, что оперативные вмешательства значительно повышают риск развития осложнения в виде угрозы прерывания при первой беременности.

Проведенный анализ клиничко-анамнестической данных позволил выявить признаки, которые могут быть потенциально расцениваемыми как факторы риска угрозы невынашивания в I триместре беременности для разработки практических рекомендаций по выявлению групп риска и

снижения риска формирования угрозы прерывания на ранних сроках у первобеременных женщин.

3.2 Результаты ультразвукового исследования первобеременных с угрозой прерывания беременности с ретрохориальной гематомой

При поступлении в стационар у пациенток с угрозой выкидыша в 100% случаев имелся эхопризнак – присутствие ретрохориальной гематомы, что свидетельствует о кровоизлиянии и скоплении крови (гематомы) в субхориальном пространстве.

По ультразвуковым данным, нами в исследовании оценивалась структура и степень васкуляризации желтого тела (ЖТ), так как функциональное состояние ЖТ играет важную роль в пролонгировании беременности. В таблице 5 представлена характеристика структуры ЖТ у пациенток основной и контрольной групп.

Таблица 5. Характеристика ЖТ беременности в основной и контрольных группах.

| Параметры | I группа до лечения (n=56) | II группа (n=87) |
|-----------------------|-------------------------------|------------------|
| Диаметр ЖТ, мм | 12,9±0,2 | 15,8±0,3 |
| Толщина стенок, мм | 1,2±0,2 | 2,1±0,3 |
| Индекс резистентности | 0,62±0,04 | 0,48±0,03 |

Из представленной таблицы следует, что у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности размеры ЖТ меньше у пациенток в контрольной группе. Кроме того, обращает на себя внимание структура ЖТ: в контрольной группе она представляла собой неоднородное образование с выраженной васкуляризацией, в группе пациенток с угрозой прерывания ЖТ было в виде кистозной полости, с единичными цветовыми локусами.

Критериями включения в наше исследование являлось подтверждение угрозы прерывания беременности клиническими данными и наличием ретрохориальной гематомы. По ультразвуковым данным определяли объем, структуру и локализацию ретрохориальной гематомы до начала терапии и на фоне лечения. При первичном обращении до назначения лечения ретрохориальная гематома представляла собой анэхогенное включение, без эхопризнаков организации. По расположению у 31,55 % (18) пациенток отмечалось полюсное расположение, у 68,45% (38) - пристеночно. Размер ретрохориальной гематомы до лечения составил в среднем $5,9 \pm 0,7$ мл.

На фоне проводимой терапии проводилось повторное ультразвуковое исследование, отмечалась тенденция к организации и уменьшению размеров ретрохориальной гематомы. Через 10 дней лечения, отмечается уменьшение объема ретрохориальной гематомы до 2 мл у 47(83,93%) случаев, и полное рассасывание отмечено у 9 (16,07%) пациенток.

3.3. Особенности цитокиновой регуляции у первобеременных на ранних сроках при угрозе прерывания беременности

На ранних сроках гестации для успешного приживания оплодотворенной яйцеклетки создаются условия толерантности, контролируемые иммунной системой. На ранних сроках беременности в ответ на появление чужеродных антигенов плода с целью элиминации развиваются эффекты активации Т-клеточного звена с формированием Т-лимфоцитов с цитотоксическими свойствами. Затем в условиях физиологической

беременности формируется нейроэндокринная регуляция с образованием регуляторных Т лимфоцитов (Treg), обеспечивающих запуск иммунных механизмов, защищающих плод от поражения и отторжения. Одной из теорий, описывающей происходящие изменения регуляторных механизмов иммунной системы во время беременности, является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (Th1), на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (Th2). Было доказано, что провоспалительные цитокины, продуцируемые Th1 лимфоцитами обладают токсическим действием на эмбрион, уменьшают миграцию трофобласта и нарушают нормальное формирование плода. Активное образование цитокинов ведет к увеличению активности протромбиназы, и как следствие возникновение тромботических изменений и инфарктов трофобласта и отслойку хориона. Итог – прерыванию беременности в до 12 недель. А лимфоциты Th2 образуют регуляторные цитокины противовоспалительного характера и стимулируют гуморальный иммунитет.

3.4. Цитокиновый профиль у первобеременных с физиологически протекающей беременностью

Было проведено исследование цитокиновой регуляции у 56 первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст женщин составил $24,7 \pm 5,8$ лет (от 18 до 35). Исследовали способность клеток цельной крови к спонтанной и митогениндуцированной (ФГА) продукции цитокинов Th1 (ИНФ- α , ИНФ- γ) и Th2 пути стимулирующим (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительным (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1) действием (таблица 6).

Таблица 6. Особенности цитокинового профиля у первобеременных женщин с физиологической беременностью (Ме (25-75%).

| Показатели (пг/мл) | Исследуемые группы | |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Первобеременные женщины (n=87) | Небеременные женщины (n=30) |
| ИЛ-10 спонт | 4,39 (1,88-6,66) | 12,00 (1,00-20,50) |
| ИЛ-10 индуц | 415,25 (289,05-544,68)* | 196,00 (60,02-325,06) |
| ИС ИЛ-10 | 93,62 (56,53-193,04)* | 16,33 (12,07-116,8) |
| ИЛ-6 спонт | 15,07 (6,11-119,83)* | 4,21 (1,2-8,9) |
| ИЛ-6 индуц | 10500 (7594,75-12110,00) | 7769,89 (4369,4-8123,5) |
| ИС ИЛ-6 | 507,13 (70,19-1551,09) | 703,01 (62,15-952,3) |
| ИЛ-1 β спонт | 5,06 (1,58-22,99)* | 12,56 (7,35-14,02) |
| ИЛ-1 β индуц | 717,05 (436,65-1776,50)* | 1589,21 (698,58-2589,32) |
| ИС ИЛ-1 β | 97,07 (25,68-368,39) | 143,21 (35,65-465,91) |
| ИФ - γ спонт | 13,77 (8,75-23,70)* | 6,58 (1,32-9,58) |
| ИФ- γ индуц | 197,70 (102,80-355,50)* | 1658,2 (281,36-5823,45) |
| ИС ИФ - γ | 11,99 (7,05-26,05)* | 212,35 (140,05-2556,31) |
| ИФ- α спонт | 1,07 (0,41-3,44) | 0,2 (0-3,21) |
| ИФ- α индуц | 1,37 (0,62-3,49) | 1,25 (1,02-3,05) |
| ИС ИФ- α | 0,90 (0,31-3,34) | 5,62 (0,89-15,36) |
| РАИЛ-1- спонт | 661,35 (304,35-1075,75) | 570,12 (299,3-1156,35) |
| РАИЛ -1- индуц | 6505,0 (5335,0-10400,0)* | 2568,75 (1119,6-21156,5) |
| ИС РАИЛ-1 | 13,58 (4,44-22,19)* | 5,78 (2,63-10,78) |

Примечание: * - показатели отличаются от данных группы небеременных женщин со статистической достоверностью $p < 0,05$ (Манн-Уитни U тест).

Развитие беременности с физиологическим течением сопровождалось изменением продукции цитокинов. Выявлена активация спонтанной продукции в отношении ИЛ-6, ИФ- γ и снижение ИЛ-1 β (рис.1).

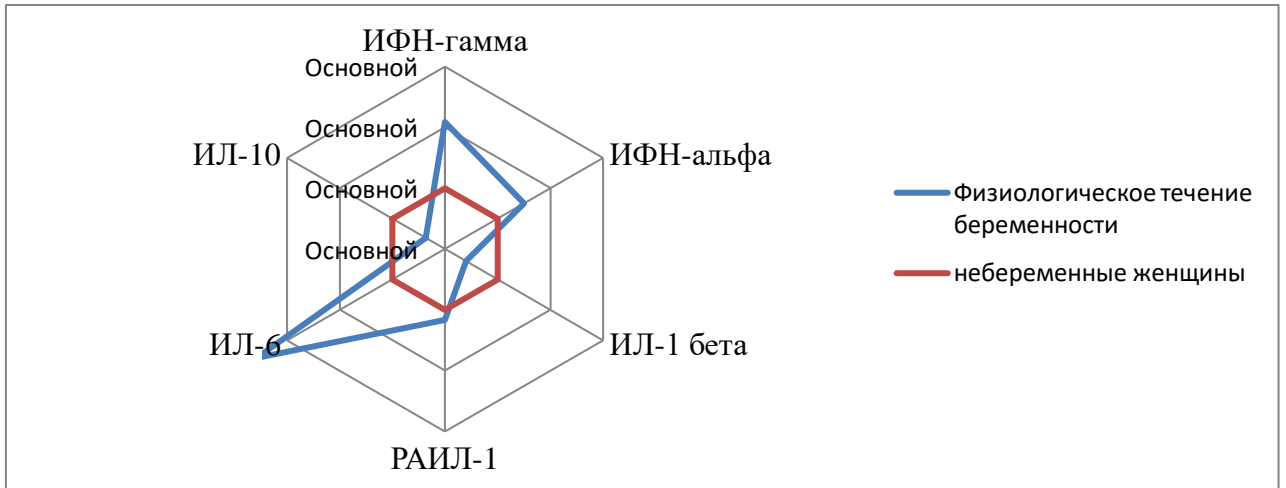


Рисунок 1. Спонтанная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности с физиологическим течением.

Анализ корреляций показателей выявил взаимосвязь цитокинов, обеспечивающих развитие Th2 пути иммунного реагирования (таблица 7). Выявлены прямые корреляционные связи спонтанной продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β и рецепторного антагониста РАИЛ-1 (цитокины Th2 пути). Показатели индуцированной продукции свидетельствовали о наличии прямой корреляции ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-1 β без значимости РАИЛ-1, что характеризует направленность цитокиновой регуляции по гуморальному пути. Отмечалось наличие прямой корреляции показателей провоспалительного цитокина РАИЛ-1 лишь с ИФ- γ , что можно расценить как переключение с Th1 пути на Th2.

Таблица 7. Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с физиологическим течением беременности.

| Цитокины | Цитокины | | | | | |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|------|-------|---------|
| | ИФ- α | ИФ- γ | ИЛ-1 β | ИЛ-6 | ИЛ-10 | РАИЛ -1 |
| Спонтанная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | | | 0,48 | |
| ИЛ-1 β | | | | 0,82 | 0,53 | 0,72 |
| ИЛ-6 | | | 0,82 | | 0,63 | 0,71 |
| ИЛ-10 | | 0,48 | 0,53 | 0,63 | | 0,44 |
| РАИЛ -1 | | | 0,72 | 0,71 | 0,44 | |
| Индукцированная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | 0,49 | | |
| ИФ- γ | | | | | 0,52 | 0,42 |
| ИЛ-1 β | | | | | 0,45 | |
| ИЛ-6 | 0,49 | | | | 0,43 | |
| ИЛ-10 | | 0,52 | 0,45 | 0,43 | | |
| РАИЛ -1 | | 0,42 | | | | |

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p < 0,0$

Оценка показателей индуцированной продукции показала разнонаправленные изменения – повышалась способность к синтезу противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и РАИЛ-1 и снижалась в отношении медиаторов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (рис.2).

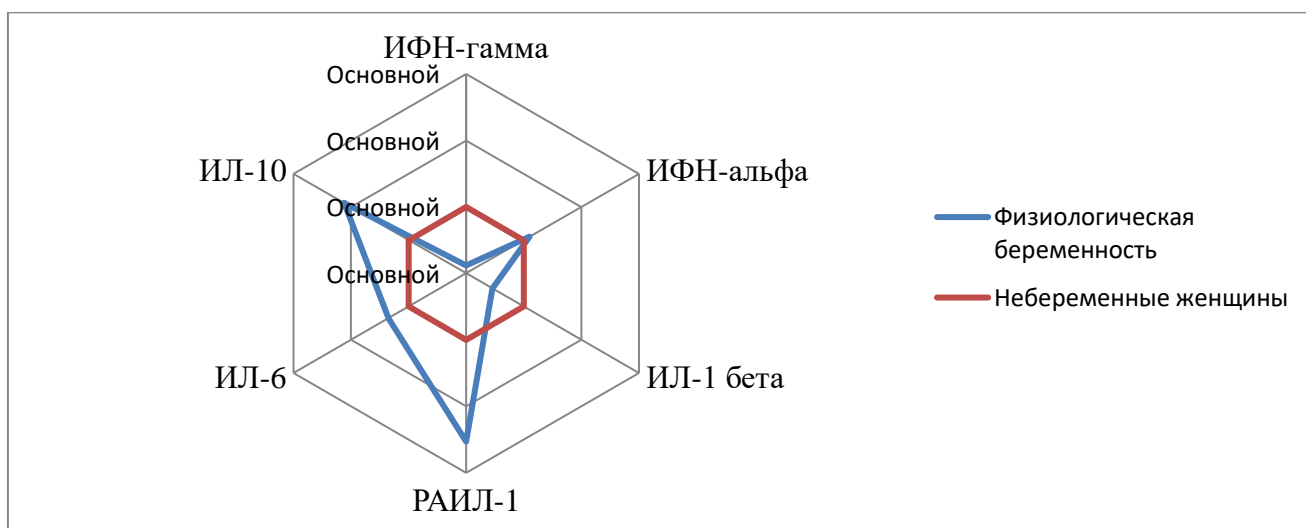


Рисунок 2. Индуцированная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности с физиологическим течением.

Оценка параметров цитокиновой сети через 10 дней показала отсутствие статистически значимых изменений (таблица 8).

Таблица 8. Цитокинового профиля у первобеременных женщин с физиологической беременностью в динамике через 10 дней (Ме (25-75%).

| Показатели (пг/мл) | Исследуемые группы | | |
|-----------------------|--|--------------------------|-----------------------------------|
| | Первобеременные женщины с физиологическим течением беременности (n=87) | | Небеременные женщины (n=30) |
| | Первое обследование | Через 10 дней | |
| ИЛ-10 спонт | 4,39 (1,88-6,66) | 2,93 (2,33-5,67) | 12,00 (1,00-20,50) |
| ИЛ-10 индуц | 415,25 (289,05-544,68)* | 399,00 (202,60-545,20)* | 196 (60,02-325,06) |
| ИС ИЛ-10 | 93,62 (56,53-193,04)* | 95,63 (29,49-208,73)* | 16,33 (12,07-116,8) |
| ИЛ-6 спонт | 15,07 (6,11-119,83)* | 15,42 (5,66-59,69)* | 4,21 (1,2-8,9) |
| ИЛ-6 индуц | 10500 (7594,75-12110,00) | 8796,00 (4778,0-13770,0) | 7769,89 (4369,4-8123,5) |
| ИС ИЛ-6 | 507,13 (70,19-1551,09) | 266,27 (136,59-1714,72) | 703,01 (62,15-952,3) |
| ИЛ-1 β спонт | 5,06 (1,58-22,99)* | 7,01 (3,47-11,01) | 12,56 (7,35-14,02) |
| ИЛ-1 β индуц | 717,05 (436,65-1776,50)* | 536,50 (249,30-1282,0)* | 1589,21 (698,58-2589,32) |
| ИС ИЛ-1 β | 97,07 (25,68-368,39) | 95,31 (25,68-368,39) | 143,21 (35,65-465,91) |
| ИФ - γ спонт | 13,77 (8,75-23,70)* | 16,43 (11,97-22,18)* | 6,58 (1,32-9,58) |
| ИФ- γ индуц | 197,70 (102,80-355,50)* | 130,6 (85,33-325,30)* | 1658,2 (281,36-5823,45) |
| ИС ИФ - γ | 11,99 (7,05-26,05)* | 7,59 (4,42-21,73)* | 212,35 (140,05-2556,31) |
| ИФ- α спонт | 1,07 (0,41-3,44) | 1,22 (0,57-2,66) | 0,2 (0-3,21) |
| ИФ- α индуц | 1,37 (0,62-3,49) | 1,60 (0,62-2,23) | 1,25 (1,02-3,05) |
| ИС ИФ- α | 0,90 (0,31-3,34) | 1,27 (0,43-2,68) | 5,62 (0,89-15,36) |
| РАИЛ-1- спонт | 661,35 (304,35-1075,75) | 519,80 (326,7-782,50) | 570,12 (299,3-1156,35) |
| РАИЛ -1- индуц | 6505,0 (5335,0-10400,0)* | 8130,00 (4600,0-10385,0) | 2568,75 (1119,6-21156,5) |
| ИС РАИЛ-1 | 13,58 (4,44-22,19)* | 12,94 (8,32-28,62)* | 5,78 (2,63-10,78) |

Примечание: * - показатели отличаются от данных группы небеременных женщин со статистической достоверностью $p < 0,05$ (Манн-Уитни U тест).

В то же время анализ корреляционных связей показателей цитокинов свидетельствовали об исчезновении имеющихся ранее корреляций с показателями спонтанной продукции интерферонов (ИФ- α и ИФ- γ) (таблица 9).

Таблица 9. Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с физиологическим течением беременности в динамике через 10 дней.

| Цитокины | Цитокины | | | | | |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|------|-------|-------------|
| | ИФ- α | ИФ- γ | ИЛ-1 β | ИЛ-6 | ИЛ-10 | РАИЛ -1 |
| Спонтанная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | | | | |
| ИЛ-1 β | | | | 0,67 | 0,67 | 0,54 |
| ИЛ-6 | | | 0,67 | | 0,7 | 0,57 |
| ИЛ-10 | | | 0,67 | 0,7 | | 0,43 |
| РАИЛ -1 | | | 0,54 | 0,57 | 0,43 | |
| Индукцированная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | 0,48 | 0,54 | 0,59 | 0,66 |
| ИЛ-1 β | | 0,48 | | 0,59 | 0,71 | 0,55 |
| ИЛ-6 | | 0,54 | 0,59 | | 0,72 | 0,76 |
| ИЛ-10 | | 0,59 | 0,71 | 0,72 | | 0,82 |
| РАИЛ -1 | | 0,66 | 0,55 | 0,76 | 0,82 | |

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p < 0,05$;

Жирным шрифтом представлены данные, появившиеся в динамике через 10 дней.

А показатели индуцированной продукции свидетельствовали об увеличении роли противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 в цитокиновой регуляции.

Полученные данные свидетельствуют о развитии уже на ранних сроках беременности (4-7 недель) особенностей цитокиновой регуляции. Во-первых, развитие беременности с физиологическим течением сопровождается активацией противовоспалительной сети цитокинов (РАИЛ-1 спонт. и индуц. и ИЛ-10 индуц.) и угнетением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β спонт и индуц. и ИФ- γ индуц.). Во-вторых, имеются признаки сформированной на ранних сроках беременности активации клеточного пути иммунного ответа (ИФ- γ спонт.) с последующим его угнетением (ИФ- γ индуц.) и переключением направленности по гуморальному пути (ИЛ-10 индуц. и ИЛ-6 спонт.).

3.5 Цитокиновый профиль у первобеременных с угрозой прерывания беременности

У первобеременных пациенток с угрозой выкидыша отмечалась схожесть изменений продукции регуляторных цитокинов, характерных для физиологического течения (рис.3, 4).

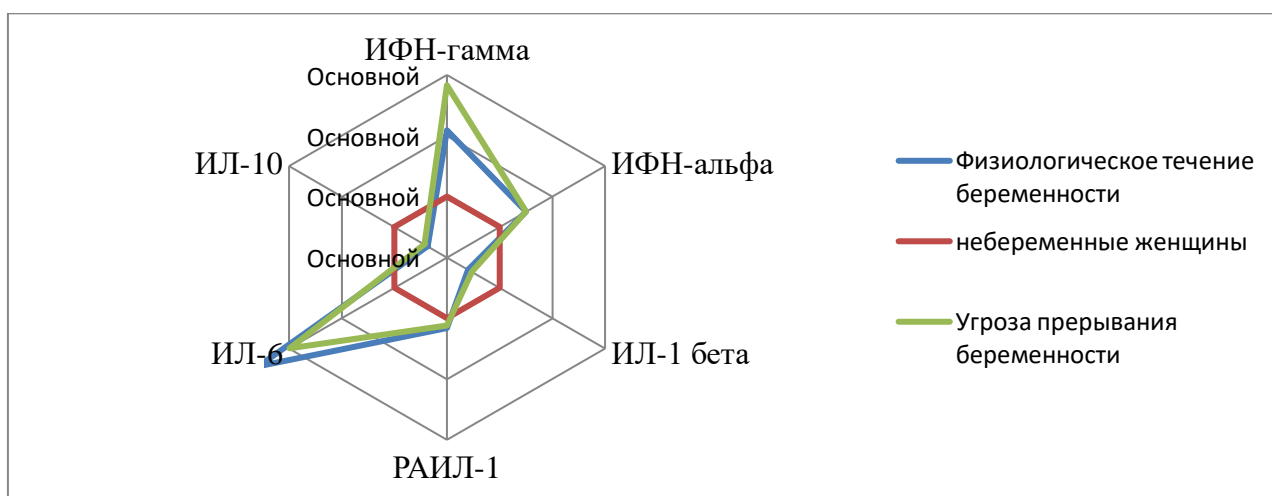


Рисунок 3. Спонтанная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности при угрозе прерывания.

Однако были выявлены особенности относительно иммунопатогенетически важных цитокинов (ИФ- γ и ИЛ-10). Так, отмечалась еще более выраженная активация спонтанной продукции в отношении ИФ- γ (до 18,61 (15,12-32,36) пг/мл по сравнению с 13,77 (8,75-23,70) пг/мл при физиологической беременности ($p=0,27$) и при отсутствии беременности 6,58 (1,32-9,58) пг/мл ($p<0,05$; Манн-Уитни U тест).

Оценка показателей индуцированной продукции показала статистически значимо сниженную продукцию ИЛ-10 (рис.4).

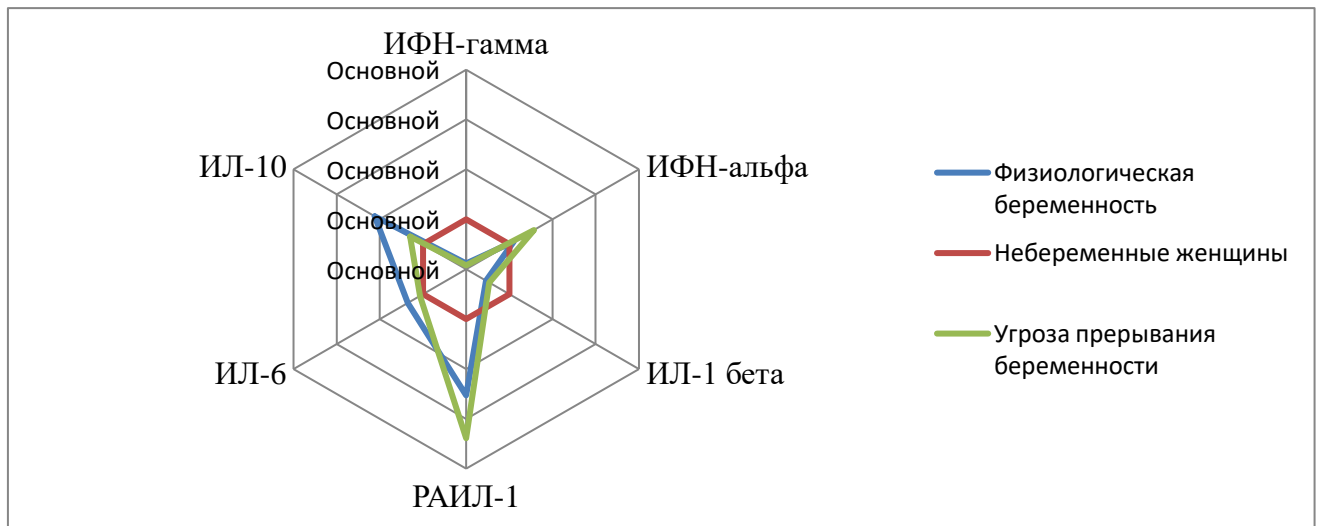


Рисунок 4. Индуцированная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности при угрозе прерывания.

Если при физиологической беременности показатель способности к индуцированной продукции ИЛ-10 составлял 415,25 (289,05-544,68) пг/мл, то у женщин с угрозой прерывания – лишь 254,50 (4,58-502,60) пг/мл ($p=0,05$; Манн-Уитни U тест) и практически не отличался от показателей у небеременных женщин (196 (60,02-325,06) пг/мл). Также было выявлено выраженное снижение индекса секреции ИЛ-10 до 46,65 (2,73-100,62) (при физиологической беременности 93,62 (56,53-193,04) ($p=0,039$; Манн-Уитни U тест); у небеременных - 16,33 (12,07-116,8).

Анализ корреляционных связей продукции цитокинов при угрозе прерывания беременности также выявил схожесть многих взаимоотношений

цитокинов. Однако, в отличие от физиологической беременности, выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (спонтанная продукция $r=0,89$ при $p=0,000$ и индуцированная - $r=0,8$ при $p=0,003$), обеспечивающих развитие Th1 пути (клеточный) иммунного реагирования (таблица 10).

Таблица 10. Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности.

| Цитокины | Цитокины | | | | | |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------|-------------|
| | ИФ- α | ИФ- γ | ИЛ-1 β | ИЛ-6 | ИЛ-10 | РАИЛ -1 |
| Спонтанная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | 0,89 | 0,67 | 0,63 | 0,64 |
| ИЛ-1 β | | 0,89 | | 0,88 | 0,69 | 0,79 |
| ИЛ-6 | | 0,67 | 0,88 | | 0,69 | 0,83 |
| ИЛ-10 | | 0,63 | 0,69 | 0,69 | | 0,81 |
| РАИЛ -1 | | 0,64 | 0,79 | 0,83 | 0,81 | |
| Индуцированная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | 0,8 | 0,82 | 0,72 | |
| ИЛ-1 β | | 0,8 | | 0,87 | 0,76 | |
| ИЛ-6 | | 0,82 | 0,87 | | | |
| ИЛ-10 | | 0,72 | 0,76 | | | |
| РАИЛ -1 | | | | | | |

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p<0,05$

Жирным шрифтом представлены данные, которые отсутствовали при физиологическом течении беременности.

Исчезла, характерная для физиологической беременности согласованность индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10,

регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования. И также отсутствует корреляционная связь противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ

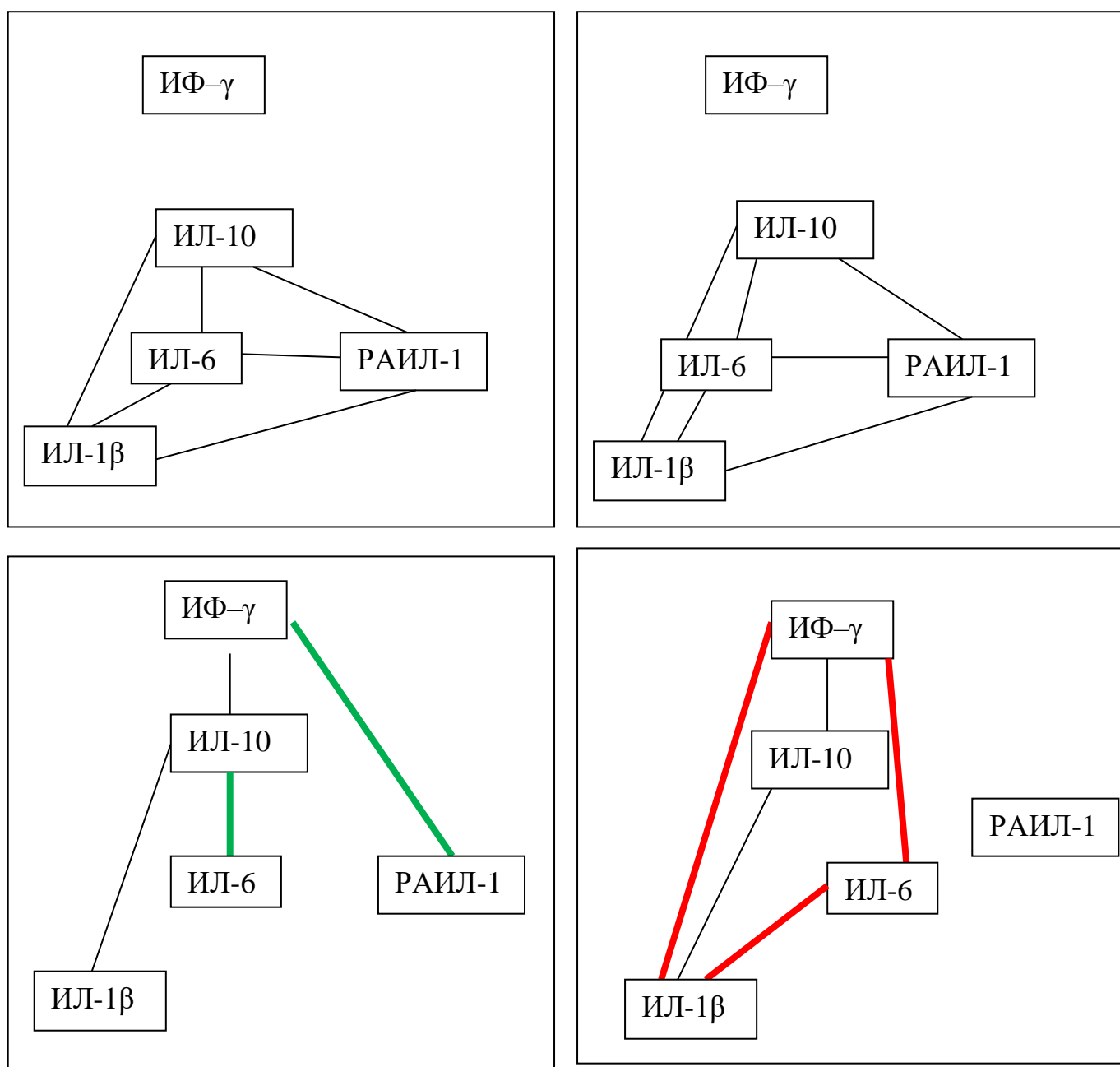


Рисунок 5. Корреляции показателей продукции цитокинов при физиологической беременности (а – спонтанная; в – индуцированная) и при угрозе прерывания беременности (б – спонтанная; г – индуцированная).

Полученные данные свидетельствуют, что при угрозе прерывания беременности многие эффекты цитокиновой регуляции сопоставимы с

такowymi при физиологическом течении. Однако имеются особенности в виде превалирования активации Th1 пути (клеточного) над гуморальным. Так, по сравнению с данными при физиологической беременности выявлялись более высокие значения спонтанной продукции ИФ- γ (Th1) и меньшие - индуцированной продукции ИЛ-10 (Th2). Выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (спонтанная и индуцированная) и отсутствует естественная для физиологической беременности связь провоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ . Отмечаются признаки разбалансировки взаимоотношений индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования.

3.6 Влияние прогестерона на цитокиновую регуляцию у первобеременных с угрозой прерывания беременности

Назначение прогестерона при угрозе выкидыша (в сроке через 10 дней) не выявило статистически значимых изменений значений показателей продукции цитокинов (также, как и при физиологическом течении беременности через 10 дней.) (таблица 11).

Таблица 11. Цитокиновый профиль у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности через 10 дней после приема прогестерона (Ме (25-75%).

| Показатели (пг/мл) | Исследуемые группы | | |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Угроза прерывания беременности | | Физиологическое течение |
| | При поступлении | После прогестерона | |
| ИЛ-10 спонт | 5,15 (2,78-5,63) | 3,18 (1,99-14,26) | 2,93 (2,33-5,67) |
| ИЛ-10 индуц | 254,50 (4,58-502,6)* | 215,00 (4,34-578,53) | 399,00 (202,60-545,20) |
| ИС ИЛ-10 | 46,65 (2,73-100,62)* | 45,65 (1,12-147,58) | 95,63 (29,49-208,73) |
| ИЛ-6 спонт | 12,60 (2,67-52,88) | 28,03 (0-335,57) | 15,42 (5,66-59,69) |
| ИЛ-6 индуц | 8283,00 (3071,0-13160,0) | 6745,00 (682,75-16105,0) | 8796,00 (4778,0-13770,0) |
| ИС ИЛ-6 | 489,2 (130,77-1089,97) | 132,32 (40,80-13219,92) | 266,27 (136,59-1714,72) |
| ИЛ-1 β спонт | 5,91 (2,17-15,99) | 4,93 (3,68-24,79) | 7,01 (3,47-11,01) |
| ИЛ-1 β индуц | 746,9 (29,07-1813,0) | 348,35 (41,91-902,2) | 536,50 (249,30-1282,0) |
| ИС ИЛ-1 β | 115,89 (13,40-327,49) | 47,87 (2,13-98,75) | 95,31 (25,68-368,39) |
| ИФ - γ спонт | 18,61 (15,12-32,36) | 27,09 (16,82-2205,27) | 16,43 (11,97-22,18) |
| ИФ- γ индуц | 130,2 (25,56-239,9) | 179,85 (7,53-314,63) | 130,6 (85,33-325,30) |
| ИС ИФ - γ | 6,56 (3,81-13,83) | 2,19 (0,11-12,39) | 7,59 (4,42-21,73) |
| ИФ- α спонт | 2,74 (0-4,0) | 0,89 (0,27-2,66) | 1,22 (0,57-2,66) |
| ИФ- α индуц | 1,96 (0,78-4,94) | 1,18 (0,23-3,54) | 1,60 (0,62-2,23) |
| ИС ИФ- α | 0,61 (0,26-1,12) | 3,11 (0,21-13,54) | 1,27 (0,43-2,68) |
| РАИЛ- 1 спонт | 639,6 (145,9-1252,0) | 313,4 (94,98-2069,5) | 519,80 (326,7-782,50) |
| РАИЛ -1 индуц | 8705,0 (718,0-13195,0) | 8470,0 (867,84-10175,0) | 8130,00 (4600,0-10385,0) |
| ИС РАИЛ-1 | 9,89 (4,92-24,47) | 7,64 (2,08-27,40) | 12,94 (8,32-28,62) |

Примечание: * - показатели отличаются от данных группы женщин с физиологической беременностью со статистической достоверностью $p < 0,05$ (Манн-Уитни U тест).

В то же время анализ корреляционных связей продукции цитокинов при угрозе прерывания беременности после применения прогестерона показал нормализацию взаимоотношений между цитокинами при спонтанной продукции, которые стали соответствовать таковым при физиологическом течении беременности (таблица 12).

Таблица 12. Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности после применения прогестерона.

| Цитокины | Цитокины | | | | | |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|------|-------|---------|
| | ИФ- α | ИФ- γ | ИЛ-1 β | ИЛ-6 | ИЛ-10 | РАИЛ -1 |
| Спонтанная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | | | | |
| ИЛ-1 β | | | | 0,85 | 0,71 | 0,83 |
| ИЛ-6 | | | 0,85 | | 0,95 | 0,93 |
| ИЛ-10 | | | 0,71 | 0,95 | | 0,91 |
| РАИЛ -1 | | | 0,83 | 0,93 | 0,91 | |
| Индукцированная продукция | | | | | | |
| ИФ- α | | | | | | |
| ИФ- γ | | | 0,83 | 0,85 | 0,83 | 0,83 |
| ИЛ-1 β | | 0,83 | | 0,99 | 0,95 | 1,0 |
| ИЛ-6 | | 0,85 | 0,99 | | 0,97 | 0,99 |
| ИЛ-10 | | 0,83 | 0,95 | 0,97 | | 0,95 |
| РАИЛ -1 | | 0,83 | 1,0 | 0,99 | 0,95 | |

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p < 0,05$

Жирным шрифтом представлены данные, которые отсутствовали при физиологическом течении беременности

Также, как и при физиологическом течении беременности отсутствуют корреляции с показателями спонтанной продукции интерферонов (ИФ- α и ИФ- γ). Появилась, характерная для физиологической беременности, согласованность индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования. И также восстановилась корреляционная связь провоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ . А показатели индуцированной продукции свидетельствовали об увеличении роли провоспалительного цитокина РАИЛ-1 в цитокиновой регуляции (рисунок 6).

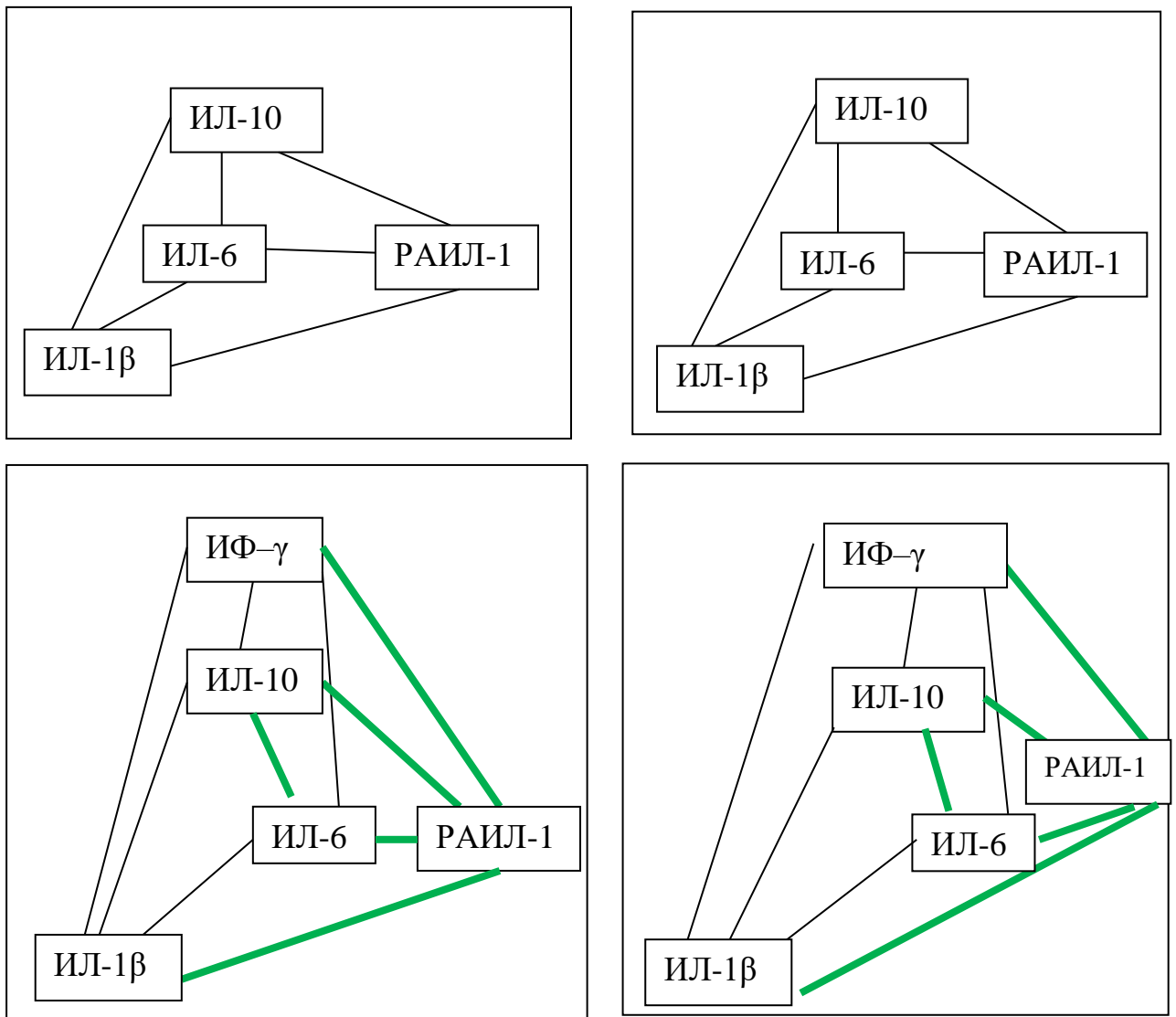


Рисунок 6. Корреляции показателей продукции цитокинов при физиологической беременности (а – спонтанная; в – индуцированная) и при

угрозе прерывания беременности после прогестерона (б – спонтанная; г – индуцированная) в динамике через 10 дней.

Полученные данные свидетельствуют, что на фоне прогестерона включаются механизмы цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10), формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и угнетением продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β индуцир., ИФ- γ индуцир).

Таким образом, уже на ранних сроках беременности (4-7 недель) появляются особенности цитокиновой регуляции в виде активации противовоспалительной сети цитокинов (РАИЛ-1 и ИЛ-10) и угнетением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИФ- γ). Имеются признаки сформированной на ранних сроках беременности активации клеточного пути иммунного ответа (ИФ- γ) с последующим его угнетением и переключением направленности по гуморальному пути (ИЛ-10 и ИЛ-6).

При угрозе прерывания беременности многие эффекты цитокиновой регуляции сопоставимы с таковыми при физиологическом течении. Однако имеется превалирование Th1 пути (клеточного) над гуморальным. Выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β и отсутствует естественная для физиологической беременности связь противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ . Отмечаются признаки разбалансировки взаимоотношений индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования.

Назначение прогестерона при угрозе прерывания беременности у первородных способствовало активации механизмов цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10), формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и угнетением продукции цитокинов

провоспалительной направленности (ИЛ-1 β и ИФ- γ). На основании полученных данных можно сделать заключение, что прием прогестерона влияет на баланс Th1 и Th2 – блокируя воспалительный процесс и вызывает сдвиг провоспалительной реакции в сторону Th2, а частота сохранения беременности достигала 97,5 %.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отсутствие тенденции к снижению частоты невынашивания беременности по-прежнему составляет этот вопрос и является важной медико-социальной проблемой акушерства и перинатологии. Не утешает и тот факт, что частота этого осложнения беременности возросла среди первобеременных женщин. Ситуация осложняется тем, что к моменту наступления первой беременности женщины уже имеют ухудшение общего и репродуктивного здоровья, приводящие к неспособности выносить и родить здорового ребенка.

В вопросах лечения угрозы прерывания беременности, первобеременные составляют особую группу, так как нет однозначного мнения назначения прогестероновой поддержки у данной категории пациенток, а ведь именно исход первой беременности влияет на репродуктивную функцию, каждая последующая неудача значительно ухудшает прогноз вынашивания и рождения здорового ребенка. Этиология невынашивания многофакторна, но чаще всего это связано с гормональными и иммунологическими факторами, что и требует изучения этого вопроса. Изучению иммунологических факторов невынашивания беременности в исследования последних лет, уделяется большой интерес. В нашем исследовании была предпринята попытка изучить иммунологические факторы невынашивания беременности, а именно цитокины, их динамическое изменение и межсистемные взаимодействия, которые показывают общие и местные проявления иммунных изменений, которые происходят при физиологической беременности, при угрозе прерывания и на фоне лечения прогестероном. Мы попытались доказать эффективность и обоснованность лечения угрозы прерывания беременности с ретрохориальной гематомой у первобеременных женщин, исследуя динамику изменения показателей цитокинового профиля и межсистемных взаимоотношений цитокинов при

угрозе прерывания беременности и после лечения прогестероном через 10 дней.

Механизм прерывания беременности в I триместре беременности, особенно на ранних сроках, обусловлен не только недостаточной выработкой прогестерона, но и неполноценностью рецепторного аппарата в матке, которое возникает вследствие хронических воспалительных процессов, соматических заболеваний, изменений в матке после внутриматочных манипуляций. У такой категории пациенток беременность изначально протекает на неблагоприятном фоне с изначальным нарушением формирования плаценты, что в дальнейшем приводит к плацентарной недостаточности и к осложнениям течения беременности. Прогестерон играет важную роль в процессе трансформации эндометрия в децидуальную ткань и подготовки к имплантации. Прогестерон способствует васкуляризации и росту, снижает тонус и возбудимость миометрия. При недостаточной инвазии трофобласта возрастает кровоток и давление в спиральных артериях, что может привести к отслойке (образованию гематомы) и как следствие – к прерыванию беременности. Определяющим в инвазии трофобласта является соотношение Th 1 и Th2 цитокинов. Th 1- провоспалительные цитокины ограничивают процесс инвазии трофобласта, Th2- противовоспалительные цитокины напротив, стимулируют этот процесс.

Цитокины обеспечивают взаимодействие эндокринной и иммунной систем, являясь важным звеном. Изучению роли цитокинов при физиологической и осложненной беременности в исследованиях последних лет уделяется большой интерес, но исследовательских работ, посвященных изучению динамики цитокинового профиля и межсистемных взаимоотношений цитокинов при угрозе прерывания беременности у первобеременных женщин, нет, в связи с чем многие аспекты патогенеза требуют дальнейшего изучения.

Нами было обследовано 143 первобеременные женщины. У 56 пациенток были признаки угрозы прерывания беременности, подтвержденные

данными ультразвукового обследования и 87 первобеременных, беременность которых протекала физиологически.

В соответствии с поставленными задачами у 56 пациенток основной группы и у 87 пациенток группы контроля проведено изучение и анализ данных анамнеза с акцентом на перенесенную соматическую и гинекологическую патологию, с оценкой объективного статуса, и полученных результатов клинико-инструментального исследования.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 35 лет. Средний возраст пациенток составил $24,7 \pm 5,8$ лет, срок гестации составлял от 4 до 7 недель.

Для определения факторов, которые могут повлиять на формирование угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин, мы проанализировали данные анамнеза беременных женщин.

Возраст наступления менархе составил в промежутке от 11 до 14 лет, при этом регулярный менструальный цикл отметили 85,1% пациенток, длительность в среднем составила $29,4 \pm 0,5$ дня. Среди пациенток контрольной группы альгодисменорея наблюдалась в 26,5 % (22) случаев, по сравнению с первобеременными с физиологически протекающей беременностью - 21,3%(12), гипоменструальный синдром 35% (30) и 24% (13) соответственно, неизменный менструальный цикл 10,3% (9) в I группе, 46,7% (26) - во II группе.

Анализ перенесенной гинекологической заболеваемости выявил высокую частоту воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток I группы 38,4% по сравнению с 13,3% случаев во II группе контроля. Ретроспективный анализ показал высокую частоту инфекций мочеполовой системы. По частоте встречаемости на первом месте находятся кандиды у 87,4%(76), на втором месте-гарднереллы- 75,3% (66) случаев, третье место занимают уреоплазмы- 42,9% (37), на четвертом - хламидии и микоплазмы- 31,6%(27) и 31,8 % (28), на пятом месте-трихомонады в 16,9% (22) случаев, цитомегаловирусная инфекция- 15,3% (13) случаев, вирус простого герпеса 10,3 % (9) и перенесенная гонорейная инфекция составляет

7,3 % (6). В контрольной группе- на первом месте по частоте встречаемости кандиды в 51,6% (29), на втором месте- гарднереллез – 33,7% (19), на третьем месте-уреаплазма в 22,3% (12) и ВПГ19,4% (11) и на четвертом микоплазмы – 11,1% В 39,5 % (56) случаев встречается микст- инфекция, у 25% (36) женщин обеих групп сочетание условно-патогенной и вирусной инфекции. Полученные данные позволяют рассматривать наличие хронической урогенитальной инфекции фактором риска в развитии угрозы прерывания у первобеременных.

Частота экстрагенитальных заболеваний может рассматриваться как маркер адаптационных возможностей организма беременной и как неблагоприятный фон для возникновения осложнений беременности. Экстрагенитальные заболевания имели место у 101 из 143 (71,3%) первобеременных. Высокий процент респираторных вирусных инфекций (более трех обострений в год) в анамнезе у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности 51,7% по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью -26,8%, свидетельствует об особенностях неспецифической и иммунной защиты слизистых оболочек органов дыхания. У 19 пациенток (21,6%) основной группы и 9 (15,2 %) группы контроля в анамнезе отмечался хронический тонзиллит, что могло повлиять на состояние местного и общего иммунитета в ответ на хронический воспалительный процесс. Из числа перенесенных общесоматических заболеваний в анамнезе у большинства обследованных пациенток были выявлены указания на болезни мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) у 41(47,1%) женщин I группы, и 12(21,6%) во II группе. Заболевания желудочно-кишечного тракта в среднем составили 20% в исследуемых группах. Довольно распространенной патологией была вегетососудистая дистония по гипотоническому типу – 24,1% (21) в первой группе и 30,3% (17) в группе контроля. Сердечно-сосудистая патология встречалась в 12,6% и 12,5% случаях соответственно, наиболее часто в виде пролапса митрального клапана.

Анализ иммунологических изменений у первобеременных с физиологически протекающей беременностью и при угрозе прерывания показал, что у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности отмечалась схожесть изменений продукции регуляторных цитокинов, характерных для физиологического течения. Однако были выявлены особенности относительно иммунопатогенетически важных цитокинов (ИФ- γ и ИЛ-10). Так, отмечалась еще более выраженная активация спонтанной продукции в отношении ИФ- γ (до 18,61 (15,12-32,36) пг/мл по сравнению с 13,77 (8,75-23,70) пг/мл при физиологической беременности ($p=0,27$) и при отсутствии беременности 6,58 (1,32-9,58) пг/мл ($p<0,05$; Манн-Уитни U тест).

Если при физиологической беременности показатель способности к индуцированной продукции ИЛ-10 составлял 415,25 (289,05-544,68) пг/мл, то при наличии угрозы выкидыша – лишь 254,50 (4,58-502,60) пг/мл ($p=0,05$; Манн-Уитни U тест) и практически не отличался от показателей из числа небеременных женщин (196 (60,02-325,06) пг/мл). Следует отметить, что наряду с вышеперечисленными изменениями отмечалось выраженное падение индекса секреции ИЛ-10 до 46,65 (2,73-100,62) (в группе женщин с физиологически протекающей беременностью 93,62 (56,53-193,04) ($p=0,039$; Манн-Уитни U тест); у небеременных - 16,33 (12,07-116,8). Полученные данные позволяют сделать вывод, что при у пациенток с угрозой прерывания беременности отмечаются иммунологические нарушения в виде смещения парадигмы в сторону Th1 опосредованного иммунного ответа.

Анализ корреляционных связей продукции цитокинов при угрозе прерывания беременности также выявил схожесть многих взаимоотношений цитокинов. Однако, в отличие от физиологической беременности, выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (спонтанная продукция $r=0,89$ при $p=0,000$ и индуцированная - $r=0,8$ при $p=0,003$), обеспечивающих развитие Th1 пути (клеточный) иммунного реагирования. Исчезла, характерная для физиологической беременности согласованность индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10,

регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования. И также отсутствует корреляционная связь противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ .

Полученные данные свидетельствуют, что при угрозе прерывания беременности многие эффекты цитокиновой регуляции сопоставимы с таковыми при физиологическом течении. Однако имеются особенности в виде превалирования активации Th1 пути (клеточного) над гуморальным. Так, по сравнению с данными при физиологической беременности выявлялись более высокие значения спонтанной продукции ИФ- γ (Th1) и меньшие - индуцированной продукции ИЛ-10 (Th2). Выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (спонтанная и индуцированная) и отсутствует естественная для физиологической беременности связь провоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ . Отмечаются признаки разбалансировки взаимоотношений индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования.

Сравнительный анализ уровня цитокинов в группе пациенток с угрозой прерывания беременности на фоне терапии препаратом прогестероном (в сроке через 10 дней) не выявил статистически значимых изменений значений показателей продукции цитокинов, также, как и при физиологически протекающей беременности. Однако, анализ корреляционных связи продукции цитокинов при угрозе прерывания беременности после применения прогестерона показал нормализацию взаимоотношений между цитокинами при спонтанной продукции, что стало соответствовать показателям первобеременных с неосложненной беременностью.

Полученные данные свидетельствуют, что на фоне прогестерона включаются механизмы цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10), формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и

угнетением продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β индуцир., ИФ- γ индуцир).

Назначение прогестерона при угрозе прерывания беременности у первобеременных способствовало активации механизмов цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10), формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и угнетением продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β и ИФ- γ). Полученные данные позволили сделать вывод о том, что применение прогестерона влияло на соотношение Th1 и Th2 – путем блокировки воспалительного процесса, за счет смещения баланса провоспалительной реакции в сторону Th2, тем самым повышая эффективность проводимой терапии, направленной на сохранение беременности до 97,5 %.

Анализ данных, полученных в результате нашего исследования, позволяют сделать вывод о том, что уже к моменту наступления первой беременности потенциальные возможности организма женщин снижены, что может быть связано с высокой частотой экстрагенитальных и гинекологических заболеваний в анамнезе. Можно предположить, что у данного контингента пациенток имеются признаки хронического эндометрита, в результате высокой частоты урогенитальных инфекций, что может приводить к иммунологическим нарушениям и повышенной выработки провоспалительных цитокинов, тем самым меняя соотношение Th1 и Th2 парадигмы.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Подводя итог всему выше изложенному, мы заключаем, что тщательный сбор анамнеза, оценку динамики цитокинового профиля можно использовать как маркер прогноза невынашивания беременности, обоснованием к назначению прогестерона и оценки проводимой терапии у первобеременных. По результатам проведённого исследования можно сделать следующие

ВЫВОДЫ:

1. Первобеременные с угрозой прерывания на ранних сроках имеют больший процент перенесенных воспалительных заболеваний 38,4 % в анамнезе.

2. У первобеременных с угрозой прерывания осложненной ретрохориальной гематомой наблюдается дисбаланс в системе цитокинов. Наблюдается активация Th1-опосредованного иммунного ответа (ИНФ- α , ИНФ- γ , IL-1 β , IL-6) и подавление Th2-опосредованного регуляторного иммунного ответа (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1), что позволяет прогнозировать развитие угрозы прерывания беременности в 93,9 % случаях.

3. Использование прогестерона в лечении угрозы прерывания у первобеременных с ретрохориальной гематомой изменяет структуру показателей цитокинового профиля и восстанавливает межсистемное взаимоотношение до показателей характерных для физиологического течения беременности на 85%.

4. Применение прогестерона снижает активность воспалительной реакции, вызывая ее сдвиг в сторону Th2 парадигмы, в следствии чего вероятность сохранения беременности возрастает до 97,5 %.

Полученные результаты позволили дать следующие **практические рекомендации:**

1. В качестве маркеров прогноза угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин и оценки эффективности лечения в динамике рекомендуется использовать исследование цитокинов:

- Th1-опосредованного провоспалительного иммунного ответа (IL-1 β , IL-6, ИНФ- α , ИНФ- γ);

- Th2-опосредованного регуляторного иммунного ответа (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1).

2. При имеющейся угрозе прерывания беременности у первобеременных с ретрохориальной гематомой патогенетически обоснованным является лечение с использованием прогестерона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|----------------------------|---|
| ИНФ γ | - интерферон γ |
| Th1, Th2 | - Т хелперы I класса, Т хелперы II класса |
| ИНФ- α | - интерферон α |
| IL-1 β , IL-6, IL-10 | - интерлейкины (цитокины) |
| РАИЛ-1 | - рецепторный антагонист интерлейкина 1 |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность плацентарной щелочной фосфатазы в синцитиотрофобласте как маркер ретрохориальной гематомы / А.П. Милованов, С.А. Груздев, Р.М. Хайруллин, Ю.И. Канаева // Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации: материалы Первого Национального Форума. – М., 2012. - С. 10-11.
2. Амирова, Ж.С. Система цитокинов у беременных с персистирующей и рецидивирующей угрозой прерывания беременности / Ж.С. Амирова // Вестник новых медицинских технологий. - 2006. - Т. 13, № 4. - С. 66-67.
3. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности / Т.Н. Шляхтенко, Е.А. Алябьева, О.Н. Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 5. - С. 69-76.
4. Аполихин, О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения россии / О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. - 2015. - № 4. - С. 4-14.
5. Бапаева, Т.Б. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности / Т.Б. Бапаева, Н.М. Мамедалиева // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 93-96.
6. Беляева, М.А. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) / М.А. Беляева, С.А. Бобров, С.В. Лапин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - Т. 7, № 3. - С. 118-123.
7. Беляева, М.А. Роль прогестерона и дидрогестерона в терапии привычного невынашивания беременности / М.А. Беляева, М.А. Репина // Фарматека. - 2015. - № 12. - С. 68-71.

8. Беременность и роды у женщин старше 40 лет - объективная реальность современного акушерства / Н.М. Подзолкова, С.В. Назарова, В.А. Доскин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, № 1. - С. 44-50.
9. Беременность малого срока и ретрохориальная гематома: диагностика, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин, М.Г. Рон // Молодой ученый. - 2013. - № 4. - С. 659-662.
10. Боб, Т.Д. Этиологические факторы неразвивающейся беременности / Т.Д. Боб // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 660.
11. Бороздина, Е.С. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности / Е.С. Бороздина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2011. - Т. 1, № 1. - С. 13.
12. Буштырева, И.О. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фоллатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Е.И. Пелогоина // Современные технологии в медицине. - 2015. - Т. 7, № 3. - С. 84-89.
13. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин [и др.] // Лечащий врач. - 2014. - № 12. - С. 12.
14. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин [и др.] // Проблемы репродукции. - 2014. - № 5. - С. 82-86.
15. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2013. - № 3 (27). - С. 8-14.
16. Возможности комплексной сохраняющей терапии при ретрохориальной гематоме в I триместре у пациенток с невынашиванием беременности /

- А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин [и др.] // Проблемы репродукции. - 2014. - № 1. - С. 82-86.
17. Воропаева, Е.Е. Состояние иммунного статуса у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности / Е.Е. Воропаева, Л.В. Рябова // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2011. - № 2-1 (35). - С. 121-122.
18. Газиева, И.А. Особенности цитокинового контроля процессов ангиогенеза при угрозе прерывания беременности / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - № 9. - С. 49а-50.
19. Галич, С.Р. Влияние интравагинального микронизированного прогестерона (лютеина) на плацентацию, течение беременности и родов у женщин, которым были осуществлены предгравидарные лапароскопические операции по поводу наружного генитального эндометриоза / С.Р. Галич, О.М. Каланжова, Т.П. Чуева-Павловская // Здоровье женщины. - 2014. - № 6 (92). - С. 70.
20. Гемостаз у пациенток с ретрохориальной гематомой / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, А.А. Каплина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2016. - Т. 10, № 2. - С. 16-22.
21. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / А.Л. Фролов, В.А. Кулавский, Ф.М. Канева, А.Ж. Гильманов // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т. 14, № 4. - С. 24-28.
22. Горбачева, Ю.В. Апоптоз клеток трофобласта при нормально развивающейся беременности / Ю.В. Горбачева, И.Н. Волощук, М.А. Пальцев // Молекулярная медицина. - 2007. - № 2. - С. 3-8.
23. Груздев, С.А. Иммуногистохимическая экспрессия некоторых маркёров синцитиотрофобласта на ранних стадиях развития плаценты человека / С.А. Груздев, Р.М. Хайруллин, А.П. Милованов // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 12-1. - С. 52-58.

24. Диагностические возможности ультразвукового исследования при привычной потере беременности (обзор литературы) / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин [и др.] // Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С. 90-94.
25. Дифференцировка Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше / Н.Ю. Борзова, Н.И. Иваненкова, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14, № 2. - С. 24-28.
26. Доброхотова, Ю.Э. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК / Ю.Э. Доброхотова, Н.Н. Луценко, О.А. Зимина // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 9. — С. 5—13.
27. Дубоссарская, З.М. Характеристика гормонального гомеостаза у беременных женщин с угрозой невынашивания беременности / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 6 (36). - С. 29-35.
28. Дуда, В.И. Акушерство / В.И. Дуда, Вл.И. Дуда, И.В. Дуда. - М.: Высшая школа, 2004. – 639 с.
29. Дука, Ю.М. Перинатальные исходы у беременных с тромбофилией в зависимости от их фенотипа / Ю.М. Дука // Здоровье женщины. - 2015. - № 4 (100). - С. 169.
30. Жукова, Н.П. Клинический опыт применения инъекционной формы натурального прогестерона суспензий в лечении угрозы невынашивания беременности в I триместре / Н.П. Жукова, И.М. Арестова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2015. - № 1 (37). - С. 127-136.
31. Запертова, Е.Ю. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами / Е.Ю. Запертова, В.Е. Радзинский, А.В. Миронов // Гинекология. - 2006. - Т. 8, № 4. - С. 15-19.

32. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (serpine1: 5g>4g) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П.А. Кирющенко, З.С. Ходжаева, Н.К. Тетрашвили [и др.] // *Акушерство и гинекология*. - 2012. - № 5. - С. 34-37.
33. Игнатко, И.В. Прегравидарная подготовка и акушерская тактика у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе / И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, Ю.Ю. Попова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2013. - Т. 12, № 6. - С. 5-13.
34. Игнатко, И.В. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода / И.В. Игнатко, М.М. Мирюченко // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. - 2016. - Т. 18, № 1. - С. 1-4.
35. Иммунологические и генетические факторы нарушения репродуктивной функции / В.А. Черешнев, И.В. Рыбина, Я.Б. Бейкин [и др.]. – М., 2005.
36. Иммунометаболические нарушения у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы и привычным невынашиванием беременности на этапе предгравидарной подготовки / Л.А. Трунова, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко [и др.] // *Int. J. Immunorehab.* - 2010. - Т. 12, № 2. - С. 132b.
37. Иммуноэндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А.П. Линник, С.Н. Буянова, В.В. Яздовский [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2013. - Т. 13, № 2. - С. 4-7.
38. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия / Ю.Э. Доброхотова, А.В. Степанян, В.Б. Шустова, Г.Б. Дикке // *Фарматека*. - 2015. - № 3. - С. 38-43.
39. Кадырова, Л.В. Сывороточный уровень IL-2 и IL-15 в динамике беременности / Л.В. Кадырова, Н.Ю. Сотникова // *Мать и дитя в Кузбассе*. - 2014. - № 2. - С. 46-48.

40. Камлюк, А.М. Сравнение эффективности гестагена в зависимости от формы и пути введения / А.М. Камлюк, А.В. Манукян // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 3 (33). - С. 134-139.
41. Карп, Г. Систематический обзор применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности / Г. Карп // Здоровье женщины. - 2013. - № 1 (77). - С. 46.
42. Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15, № 3. - С. 35-39.
43. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
44. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь: опыт ведения в условиях женской консультации / А.Е. Николаева, Ф.Р. Кутуева, И.А. Кайка [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 5. - С. 94-98.
45. Ковалева, Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии / Ю.В. Ковалева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - Т. LXII, № 4. - С. 37-47.
46. Кожин, А.А. Бионеорганическая диагностика микроэлементозов и их роль в патологии репродукции (обзор литературы) / А.А. Кожин, Д.А. Султанова, Ю.Ю. Чеботарева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2010. - № 1. - С. 77-87.
47. Кравченко, Е.Н. Прогнозирование течения беременности и профилактика преждевременных родов посредством определения цитокинов / Е.Н. Кравченко, А.В. Мишутина // Медицина и образование в Сибири. - 2012. - № 6. - С. 14.
48. Левкович, М.А. Роль воспалительных медиаторов в прогнозировании угрозы прерывания беременности / М.А. Левкович // Известия высших

- учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. - 2006. - № S25. - С. 76-79.
49. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова [и др.]. - М., 2005. - 24 с.
50. Лигидова, А.Т. Роль нарушенной продукции цитокинов в патогенезе угрозы прерывания беременности в I триместре / А.Т. Лигидова, Н.А. Друккер, З.С. Крымшочалова // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. - 2011. - № 4. - С. 112-115.
51. Ляличкина, Н.А. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте / Н.А. Ляличкина, Л.П. Пешев, Л.П. Щукина // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 6. - С. 206.
52. Макаров, О.В. Гинекология. Клинические лекции / О.В. Макаров. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. - 352 с.
53. Макацария, А.Д. Преэклампсия и hellp-синдром как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиньшина, В.О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 4. - С. 4-10.
54. Маклецова, С.А. Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности: от истории вопроса к современным решениям / С.А. Маклецова, И.Д. Ипастова // Status Praesens. - 2013. - № 3. - С. 111-116.
55. Малышкина, А.И. Факторы риска самопроизвольного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / А.И. Малышкина, Н.В. Батрак // Медицинский совет. - 2015. - № XX. - С. 46-49.
56. Мальцева, Л.И. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности / Л.И. Мальцева, Д.М. Никогосян // Гинекология. - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 56-59.

57. Мандрыкина, Ж.А. Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы / Ж.А. Мандрыкина // АГ-Инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). - 2010. - № 1. - С. 39-44.
58. Марченко, Л.А. Проблемы невынашивания беременности: многогранная роль прогестерона / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Эффективная фармакотерапия. - 2011. - № 2. - С. 28-32.
59. Межевитинова, Е.А. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла / Е.А. Межевитинова. Э.Р. Довлетханова // Гинекология. - 2010. - № 3. - С. 5-28.
60. Место ретрохориальной гематомы и влияние на исход беременности при привычном невынашивании / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин, М.Г. Рон // Молодой ученый. - 2013. - № 11. - С. 228-232.
61. Милевский, А.В. Преимущества инъекционного прогестерона в современном акушерстве (обзор литературных данных) / А.В. Милевский // Здоровье женщины. - 2013. - № 7 (83). - С. 40.
62. Морозова, К.В. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности / К.В. Морозова, Н.Н. Луценко // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2015. - Т. 9, № 2. - С. 54-61.
63. Нагорная, В.Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, профилактике и лечении ее осложнений / В.Ф. Нагорная // Здоровье женщины. - 2014. - № 1 (87). - С. 103.
64. Нарушения в гене сур21а2 у женщин с привычным невынашиванием беременности / В.С. Баранов, Н.С. Осинская, И.Ю. Султанов, Т.Э. Иващенко // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т. LXI, № 3. - С. 104-108.
65. Невынашивание беременности и генетически обусловленные тромбофилии / В.А. Гурьева, А.П. Момот, Г.В. Сердюк [и др.] // Вестник гематологии. - 2010. - Т. 6, № 3. - С. 73-74.

66. Нейробиологические эффекты прогестерона и его метаболитов в акушерской практике / З.С. Ходжаева, Н.Н. Стеняева, К.А. Силаев [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 5. - С. 25-32.
67. Неразвивающаяся беременность / А.В. Соловьева, В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова [и др.]; под ред. В.Е. Радзинского. – М., 2016.
68. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? / М.С. Селихова, Г.В. Дмитриенко, О.А. Кузнецова, С.В. Вдовин // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. 19, № 2. - С. 303-305.
69. Нормативные значения некоторых иммунологических показателей при физиологически протекающей беременности у женщин, проживающих в условиях промышленного мегаполиса / Л.А. Трунова, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко [и др.] // Int. J. Immunorehab. - 2010. - Т. 12, № 2. - С. 132а.
70. Определение свободной эмбриональной днк в плазме крови беременных для неинвазивной пренатальной генетической диагностики / Н.К. Тетрашвили, Н.И. Федорова, Л.З. Файзуллин, В.Н. Карнаухов // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 6. - С. 4-8.
71. Осипова, Н.А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности / Н.А. Осипова // Гинекология. - 2014. - Т. 16, № 3. - С. 14-17.
72. Особенности метаболического резерва фагоцитов и антиоксидантной активности крови при привычном невынашивании беременности в I триместре / А.З. Хашукоева, Б.А. Никулин, М.А. Маматиева, Д.А. Ходжаева // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2009. - № 4. - С. 22-26.
73. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова, Г.А. Черданцева // Фундаментальные исследования. - 2005. - № 5. - С. 96-98.

74. Оценка экспрессии м-РНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н.А. Гомболевская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 35-40.
75. Патогенетические подходы к профилактике и терапии различных форм гормонального невынашивания беременности ранних сроков / С.В. Бескровный, Д.И. Гайворонских, Г.В. Долгов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - № 4 (40). - С. 284-288.
76. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / И.А. Агаркова, А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11, № 1. - С. 5-10.
77. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности / О.Ф. Серова, Н.И. Соваев, С.Ю. Марченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 38. - С. 24-27.
78. Писарева, С.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности / С.П. Писарева // Здоровье женщины. - 2012. - № 1 (67). - С. 123.
79. Полухова, Е.В. Сохранение беременности: оценка эффективности применения прогестагенов (реферат) / Е.В. Полухова // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 77-80.
80. Принципы пролонгирования беременности при начавшемся аборте, обусловленном ретрохориальной гематомой / И.М. Арестова, Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, Н.С. Дейкало // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2016. - № 1 (43). - С. 93-101.
81. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей / ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. – Москва: Студия МДВ, 2011. – 214 с.

82. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 5. - С. 4-8.
83. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский, К.В. Бондаренко, М.А. Союнов, Е.Ю. Запертова // Гинекология. - 2004. - Т. 6, № 6. - С. 330-332.
84. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой / М.В. Левченко, И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 1. - С. 28-33.
85. Проданчук, Е.Г. Опыт клинического применения простагландинов для элиминации несостоявшегося выкидыша / Е.Г. Проданчук, С.В. Баринов, Е.Н. Кравченко // Медицина и образование в Сибири. - 2012. - № 3. - С. 23.
86. Продукция цитокинов *in vitro* мононуклеарными клетками периферической крови при проведении аллоиммунизации у пациенток с привычным выкидышем / Л.В. Кречетова, М.А. Николаева, Л.В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 5. - С. 51-56.
87. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита / И.Б. Манухин, А.А. Колесов, Н.А. Семцова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 5.
88. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – Москва: Status Praesens. – 2011. – 688 с.
89. Радзинский, В.Е. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, В.В. Мисник // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 6. - С. 24-29.
90. Радзинский, В.Е. Значение балльного скрининга перинатального риска / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, М.Л. Мамедова // Вестник Российского

- университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2007. - № 5. - С. 65-70.
91. Радзинский, В.Е. Комплексный подход к лечению неразвивающейся беременности в ранние сроки / В.Е. Радзинский, И.Ю. Майскова, В.И. Димитрова // Гинекология. - 2008. - Т. 10, № 1. - С. 42-45.
92. Радзинский, В.Е. Парадоксы ранних сроков беременности / В.Е. Радзинский. – М., 2011.
93. Ранние прогностические критерии характера течения беременности у женщин с маркерами урогенитальной инфекции / Л.В. Посисеева, И.А. Панова, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 2. - С. 23-27.
94. Репина, М.А. Влияние препаратов прогестагенов на риск развития осложнений при беременности поздних сроков / М.А. Репина, М.А. Зайцева // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2016. - Т. 8, № 2. - С. 54-59.
95. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии / Э.М. Джобавва, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. - 2012. - Т. 14, № 4. - С. 43-46.
96. Ретрохориальная гематома, предикторы неблагоприятного исхода / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, С.С. Заяц [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 4 (153). - С. 39-43.
97. Ретрохориальная гематома: принципы комплексной терапии / Л.Д. Соловова, О.И. Линева, Ю.А. Артюх [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т. LXI, № 4. - С. 104-108.
98. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Брюстофф, Д. Мейл. - М.: Мир, 2000. - 579 с.
99. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности / К.В. Краснопольская, О.С. Горская, Д.И. Кабанова, Е.В. Крстич // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 2. - С. 21-23.

100. Роль иммунных изменений в механизмах формирования нарушений процессов гестации / А.Н. Трунов, О.О. Обухова, О.М. Горбенко [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2011. - Т. 9, № 4. - С. 123-128.
101. Роль клеточно-опосредованных и цитокин-зависимых механизмов поддержания иммунологической толерантности в ранние сроки беременности / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, М.Н. Тарасова // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 5. - С. 28-35.
102. Роль эндотоксемии и механизмов врожденного иммунитета в патогенезе неразвивающейся беременности / М.С. Селихова, О.А. Кузнецова, С.В. Вдовин, Г.В. Дмитриенко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2012. - № 1. - С. 18-20.
103. Савельева, И.С. Снижение риска инфекционных осложнений при искусственном прерывании беременности и возможности последующей реабилитации / И.С. Савельева, Е.Э. Плотко, М.К. Байкова // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 7-2. - С. 60-65.
104. Сахипова, Г.Ж. Профилактика невынашивания беременности / Г.Ж. Сахипова, И.В. Исмаилова // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2014. - № 3 (43). - С. 86-88.
105. Серов, В.Н. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // Русский Медицинский Журнал. – 2008. – Т. 16, № 19.
106. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада–Х, 2006. – 304 с.
107. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т. 7, № 2. - С. 62-64.
108. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин.

- протоколы / В.М. Сидельникова. - 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 11 с.
109. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В.М. Сидельникова. - М., 2011. – 219 с.
110. Сидельникова, В.М. Привычное невынашивание беременности / В.М. Сидельникова. — М.: Триада-Х, 2000. — 304 с.
111. Сидельникова, В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 3. - С. 43-47.
112. Сидельникова, В.М. Терапия аутоиммунных нарушений у пациенток с антифосфолипидным синдромом / В.М. Сидельникова // Российский медицинский журнал. - 2003. - № 1. - С. 44.
113. Сидельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и патологии / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 352 с.
114. Смих, З.В. Клинико-параклинические аспекты беременности, осложненной ретрохориальной гематомой в I триместре гестации / З.В. Смих, В.И. Пирогова // Здоровье женщины. - 2014. - № 8 (94). - С. 82.
115. Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Ревишвили, Н.Г. Мишиева // Вестник репродуктивного здоровья. - 2010. - № 3-4. - С. 6-8.
116. Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, О.Н. Сергеева // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2016. - № 2. - С. 12-32.
117. Соколов, Д.И. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты / Д.И. Соколов, С.А. Сельков. – СПб.: Издательство Н-Л, 2012. – 206 с.

118. Соловова, Л.Д. Комплексный подход к терапии угрозы невынашивания беременности с ретрохориальными гематомами / Л.Д. Соловова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2014. - № 1-2. - С. 135-138.
119. Соловова, Л.Д. Математическое моделирование как инструмент оценки факторов риска и повышения эффективности оценки качества оказания медицинской помощи пациенткам с ретрохориальными гематомами / Л.Д. Соловова // Наука и практика: партнерство в реализации стратегии национального здравоохранения в регионе. – М., 2015. - С. 475-479.
120. Соловова, Л.Д. Ультразвуковая динамика регресса ретрохориальной гематомы на фоне различных методов терапии / Л.Д. Соловова, Н.П. Портянникова, Н.Г. Прокопович // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 62, № 1. - С. 114-119.
121. Состояние иммунной системы во II триместре беременности у женщин с ее невынашиванием и на фоне его коррекции / А.В. Усова, Т.М. Соколова, И.М. Поздняков, Н.Б. Кононова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - Т. 12, № 1. - С. 13-15.
122. Спектр антител к репродуктивным гормонам при угрозе прерывания беременности / И.В. Менжинская, Л.В. Ванько, П.А. Кирющенко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - Т. 157, № 6. - С. 717-720.
123. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, М.Н. Тарасова // Иммунология. - 2013. - Т. 34, № 4. - С. 193-198.
124. Стрижаков, А.Н. Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Н.Т. Мартиросян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 7, № 2. - С. 5-11.

125. Стрижаков, А.Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11, № 5. - С. 5-12.
126. Стрижаков, А.Н. Ранняя профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 7-13.
127. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. Режим доступа: <http://www.aig-journal.ru/ru/archive/article/11065>
128. Татарова, Н.А. Роль прогестерона в имплантации и ранней беременности / Н.А. Татарова, М.С. Айрапетян // Гинекология. - 2014. - Т. 16, № 1. - С. 66-68.
129. Татарчук, Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Здоровье женщины. - 2016. - № 3 (109). - С. 18.
130. Тетруашвили, Н.К. Ведение беременности у женщин с привычным выкидышем, обусловленным иммунологическими нарушениями / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, Т.Б. Ионанидзе // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12, № 6. - С. 34-38.
131. Тетруашвили, Н.К. Гормональные причины привычного выкидыша, методы коррекции (клиническая лекция) / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Гинекология. - 2012. - Т. 14, № 3. - С. 47-49.
132. Тетруашвили, Н.К. Использование цитрата магния позволяет осуществлять профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания / Н.К. Тетруашвили, О.А. Громова, В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2012. - Т. 20, № 17. - С. 846-851.

133. Тетруашвили, Н.К. Современные аспекты диагностики невынашивания беременности / Н.К. Тетруашвили // Эффективная фармакотерапия. - 2010. - № 1. - С. 46-47.
134. Тихомиров, А.Л. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 28–39.
135. Тришина, В.Л. Влияние приема гестагена (дидрогестерона) на концентрацию прогестерона и его метаболитов в крови беременных женщин при угрозе невынашивания / В.Л. Тришина, С.Л. Воскресенский // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 1 (31). - С. 50-56.
136. Тришина, В.Л. Влияние приема препарата микронизированного прогестерона на концентрацию стероидных гормонов в крови при угрозе прерывания беременности в первой ее половине / В.Л. Тришина // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. - 2014. - № 10. - С. 68-71.
137. Тришина, В.Л. Влияние приема препаратов микронизированного прогестерона и дидрогестерона на концентрацию стероидных гормонов в крови при угрозе невынашивания беременности / В.Л. Тришина // Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания. - 2013. - № 19. - С. 42-45.
138. Тришина, В.Л. Уровень прогестерона и его основных метаболитов в сыворотке крови женщин при физиологическом течении беременности и при наличии клинических признаков угрозы ее прерывания в I триместре гестации / В.Л. Тришина, С.Л. Воскресенский, Л.П. Касько // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2015. - № 2 (38). - С. 23-29.
139. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / З.С. Баркаган, Е.Ф.

- Котовщикова, Г.В. Сердюк [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2004. - № 5. - С. 62-68.
140. Трохимович, О.В. Особенности цитокинового статуса женщин с ранними потерями беременности / О.В. Трохимович // Здоровье женщины. - 2014. - № 2 (88). - С. 101.
141. Угрожающие преждевременные роды: спорные вопросы диагностики и токолитической терапии (обзор литературы) / Э.М. Джобава, А.С. Галкина, А.В. Ван [и др.] // Проблемы репродукции. - 2014. - № 1. - С. 77-81.
142. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации / Ю.Э. Доброхотова, П.В. Козлов, Ж.А. Мандрыкина, А.В. Степанян. – М., 2016.
143. Угроза прерывания беременности в ранние сроки: современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор литературы) / И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.И. Коваленко // Здоровье женщины. - 2012. - № 5 (71). - С. 50.
144. Ушакова, Г.А. Воспроизводство населения и репродуктивное здоровье женщин Кузбаса / Г.А. Ушакова, Л.Б. Николаева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
145. Фармакоэкономическая экспертиза применения некоторых прогестагенов при привычном невынашивании беременности / А.С. Колбин, И.А. Виллом, М.А. Проскурин, Ю.Е. Балыкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - Т. 13, № 6. - С. 12-17.
146. Характеристика репродуктивных ориентаций и репродуктивного поведения женщин в период реализации государственных мер по стимулированию рождаемости / М.В. Кулигина, И.А. Комарова, Л.В. Карнеева, Н.А. Бирина // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 6. - С. 277.

147. Хомяк, Н.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности / Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 6 (36). - С. 44-58.
148. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции / М.И. Базина, А.Т. Егорова, Н.А. Ходорович [и др.] // Доктор.Ру. - 2015. - № 14 (115). - С. 20-27.
149. Цитокины - регуляторы апоптоза клеток иммунной системы при неразвивающейся беременности. Обзор литературы / А.Б. Елекенова, Н.С. Рахимов, Н.Б. Андакулова [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. - 2012. - Т. 17, № 1 (17). - С. 33-35.
150. Шаховская, Е. Натуральный прогестерон в акушерской практике / Е. Шаховская // Врач. - 2011. - № 7. - С. 49-52.
151. Шурпьяк, С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Обзор литературы / С.А. Шурпьяк // Здоровье женщины. - 2013. - № 10 (86). - С. 46.
152. A longitudinal study of maternal serum vascular endothelial growth factor in early pregnancy / P.W. Evans, T. Wheeler, F.W. Anthony, C. Osmond // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13, № 4. – P. 1057-62.
153. A noninvasive test to determine paternity in pregnancy / R. Dhallan, X. Guo, P. Bayliss [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 18. – P. 1743-5.
154. A prospective study of early pregnancy loss / N.J. Elish, K. Saboda, J. O'Connor [et al.] // Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 11, № 2. – P. 406-12.
155. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase

- support of in vitro fertilization / G. DeVane, V.L. Baker, C.A. Jones [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2212-20.
156. Activin A and follistatin in systemic inflammation / K.L. Jones, D.M. de Kretser, S. Patella, D.J. Phillips // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2004. – Vol. 225, № 1-2.
157. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome / F. Figueras, S. Savchev, S. Triunfo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 279-85.
158. Androgens and poor responders: are we ready to take the plunge into clinical therapy? / R. Fanchin, N. Frydman, M. Even [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1062-5.
159. Anti-proliferation activity of synthetic ajoene analogues on cancer cell-lines / H.T. Hassan, C.H. Kaschula, R. Hunter [et al.] // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 260-6.
160. Anti-prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcome / L. Marozio, A. Curti, G. Botta [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66, № 5. – P. 404-9.
161. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia / C.A. Turpin, S.A. Sakyi, W.K. Owiredu [et al.] // *BMC Pregnancy & Childbirth.* – 2015. – Vol. 15. – P. 189.
162. Breeding animals for quality products: not only genetics / V. Duranthon, P. Chavatte-Palmer, A. Tarrade [et al.] // *Reprod. Fertil Dev.* – 2016. – Vol. 28, № 1-2. – P. 94-111.
163. CD40-mediated activation of chronic lymphocytic leukemia cells promotes their CD44-dependent adhesion to hyaluronan and restricts CCL21-induced motility / T. Girbl, E. Hinterseer, E.M. Grössinger [et al.] // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, № 2. – P. 561-70.

164. Choudhury, S.R. Human reproductive failure II: immunogenetic and interacting factors / S.R. Choudhury, L.A. Knapp // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 135-60.
165. Clinical characteristics and outcomes of antenatal fetal intra-abdominal umbilical vein varix detection / J.Y. Yoon, S.W. Lee, M.Y. Kim [et al.] // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2014. – Vol. 57, № 3. – P. 181-6.
166. Clinical use of a model to predict the viability of early intrauterine pregnancies when no embryo is visible on ultrasound / J. Elson, K. Lautmann, M. Cordina [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 2957-63.
167. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope / I. Rubio, A. Galán, Z. Larreategui [et al.] // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 5. – P. 1287-1294.
168. Cole, L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules / L.A. Cole // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – № 8. – P. 102.
169. Cole, L.A. Hyperglycosylated hCG, a review / L.A. Cole // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 653-64.
170. Cole, L.A. Inherited human chorionic gonadotropin / L.A. Cole, L.L. Laidler // *J. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 55, № 3-4. – P. 99-102.
171. Comprehensive genome-wide proteomic analysis of human placental tissue for the Chromosome-Centric Human Proteome Project / H.J. Lee, S.K. Jeong, K. Na [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 2458-66.
172. Contribution of the addition of anti-beta2-glycoprotein to the classification of antiphospholipid syndrome in predicting adverse pregnancy outcome / G. Oron, A. Ben-Haroush, R. Goldfarb [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 606-9.
173. Crocker, I.P. Review: Endothelial progenitor cells in pregnancy and obstetric pathologies / I.P. Crocker, P.I. Sipos // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, Suppl. – P. S62-7.

174. Crowther, C.A. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes / C.A. Crowther, J.M. Dodd, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 11. - CD005300.
175. Delayed presentation and diagnosis of metastatic hepatocellular carcinoma in pregnancy / J.C. Hull, C.N. Mnyani, M.B. Mbakaza [et al.] // *S. Afr. Med J.* – 2015. – Vol. 105, № 10. – P. 877.
176. di Giovine, F.S. Long-range DNA interactions at the IL-1/IL-36/IL-37 gene cluster (2q13) are induced by activation of monocytes / F.S. di Giovine, N. Sharaf, M.J. Nicklin // *Cytokine.* – 2014. – Vol. 68, № 1. – P. 16-22.
177. Didrogesteron (Dufhaston) in the maintenance of a successful pregnancyimmunomodulation at the fetal-maternal interface. Solvay pharmaceuticals satellitesymposium held during the 9th World Congress of Gynecological Endocrinology in Hong Kong (December 2–5, 2001). - 2001.
178. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V.M. Keatings, P.D. Collins, D.M. Scott, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153, № 2. – P. 530-4.
179. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation / K.T. Barnhart, W. Guo, M.S. Cary [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, № 3. – P. 504-11.
180. Direct genotyping of *Toxoplasma gondii* from amniotic fluids based on B1 gene polymorphism using minisequencing analysis / J.M. Costa, A. Alanio, S. Moukoury [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 552.
181. DiRenzo, G.C. Antenatal corticosteroids for preterm births in resource-limited settings / G.C. DiRenzo, G.H. Visser // *Lancet.* – 2015. – № 385 (9981). – P. 1943-4.
182. Does anticoagulant therapy improve pregnancy outcome equally, regardless of specific thrombophilia type? / M. Kovac, Z. Mikovic, G. Mitic [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 20014. – Vol. 20, № 2. – P. 184-9.

183. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome / K.R. Goetzinger, A.G. Cahill, G.A. Macones, A.O. Odibo // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 6. – P. 1341-8.
184. Effect of aspirin in prevention of adverse pregnancy outcome in women with elevated alpha-fetoprotein / S. Khazardoost, S. Mousavi, S. Borna [et al.] // *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 561-5.
185. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF / M. Al-Azemi, D. Kyrou, E.M. Kolibianakis [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 381-8.
186. El-Talatini, M.R. Fluctuation in anandamide levels from ovulation to early pregnancy in in-vitro fertilization-embryo transfer women, and its hormonal regulation / M.R. El-Talatini, A.H. Taylor, J.C. Konje // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 1989-98.
187. Fan, H.C. Sensitivity of noninvasive prenatal detection of fetal aneuploidy from maternal plasma using shotgun sequencing is limited only by counting statistics / H.C. Fan, S.R. Quake // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10439.
188. Feng, D. A clinical dilemma: pregnancy with asymptomatic elevated total serum bile acid levels / D. Feng, X.J. Yang // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 444-5.
189. Finning, K.M. Non-invasive fetal sex determination: impact on clinical practice / K.M. Finning, L.S. Chitty // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 69-75.
190. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort / R. Hasan, D.R. Velez Edwards, D.D. Baird [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 54-60.

191. First-trimester growth discordance and adverse pregnancy outcome in dichorionic twins / L.M. Harper, K.A. Roehl, A.O. Odibo, A.G. Cahill // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 627-31.
192. Geifman-Holtzman, O. Gadd45 stress sensors in preeclampsia / O. Geifman-Holtzman, Y. Xiong, E.J. Holtzman // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – № 793. – P. 121-9.
193. Genazzani, A.R. Dydrogesterone insights / A.R. Genazzani // IX World congress of Gynecology Endocrinology / Solvay Pharmaceuticals Satellite Symposium. — N. Y., 2001. — P. 5.
194. Generation of a mouse line expressing Cre recombinase in glycinergic interneurons / N. Ishihara, W. Arnsen, T. Papadopoulos [et al.] // *Genesis.* – 2010. – Vol. 48, № 7. – P. 437-45.
195. Haas, D.M. Progesteron for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // *Cochrane Database System. Rev.* – 2008. - № 2. - CD003511.
196. Hertelendy, F. Progesterone withdrawal: key to parturition / F. Hertelendy, T. Zakar // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, № 4. – P. 289-96.
197. Hill, M. Stakeholder attitudes and needs regarding cell-free fetal DNA testing / M. Hill, C. Lewis, L.S. Chitty // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 125-31.
198. Hopkins, E.L. Effects of maternal-fetal monitoring on pregnancy outcome in a high risk pregnant population / E.L. Hopkins, C.M. Fleet, G.J. Rose // *J. Nat. Med. Assoc.* – 1979. – Vol. 71, № 9. – P. 869-70.
199. Hurme, M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro / M. Hurme, S. Santtila, K. Savinainen // *Scand. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 47, № 3. – P. 195-8.
200. IL10.G microsatellites mark promoter haplotypes associated with protection against the development of reactive arthritis in Finnish patients / W. Kaluza, M. Leirisalo-Repo, E. Märker-Hermann [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 5. – P. 1209-14.

201. In vitro sensitivity of CLL cells to fludarabine may be modulated by the stimulation of Toll-like receptors / E. Fonte, B. Apollonio, L. Scarfò [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 367-79.
202. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD / E. Bucchioni, A. Rossi, T. van der Molen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1548-56.
203. Johns, J. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound / J. Johns, J. Hyett, E. Jauniaux // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102, № 3. – P. 483-7.
204. Johns, J. Placental haematomas in early pregnancy / J. Johns, E. Jauniaux // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* – 2007. – Vol. 68, № 1. – P. 32-5.
205. Khan, N. Abruptio placenta and adverse pregnancy outcome / N. Khan, N. Hossain, S.S. Sultana // *JPMA - Journal of the Pakistan Medical Association.* – 2010. – Vol. 60, № 6. – P. 443-6.
206. Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive tract infections / D.L. Draper, D.V. Landers, M.A. Krohn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183, № 5. – P. 1243-8.
207. Lim, S. Antithrombin deficiency in pregnancy / S. Lim, S. Durai, L.K. Tan // *BMJ Case Rep.* – 2016. - 2016.
208. Liu, H. Natural history and pregnancy outcome in patients with placental chorioangioma / H. Liu, W. Gu, X. Li // *J. Clin. Ultrasound.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 74-80.
209. Lockwood, G.M. Social egg freezing: the prospect of reproductive 'immortality' or a dangerous delusion? / G.M. Lockwood // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 334-40.
210. Magnetic Resonance Imaging of Abdominal and Pelvic Pain in the Pregnant Patient / A.D. Baheti, R. Nicola, G.L. Bennett [et al.] // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 403-17.

211. Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatidiform mole and normal fetus / D.A. Fishman, L.A. Padilla, P. Keh [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 91, № 4. – P. 546-50.
212. Mayhew, T.M. Turnover of human villous trophoblast in normal pregnancy: what do we know and what do we need to know? / T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 229-40.
213. Mimicking the microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia - where does the journey go? / D. Asslaber, E.M. Grössinger, T. Girbl [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 160, № 5. – P. 711-4.
214. Nagy, S. Changing trends and indications for cesarean section in the last few decades / S. Nagy // *Orv. Hetil.* – 2014. – Vol. 155, № 29. – P. 1140-6.
215. Nasal ventilation in pregnancy: treatment of nocturnal hypoventilation in a patient with kyphoscoliosis / J.A. Wedzicha, L.J. Restrick, B.R. Clapp, C. Mikelsons // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10, № 11. – P. 2657-8.
216. Norwitz, E.R. Clarifying when to recommend progesterone to prevent preterm birth: clear as mud / E.R. Norwitz // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 92.
217. Obesity and diabetes genetic variants associated with gestational weight gain / H. Lyon, A.M. Stuebe, A.H. Herring [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 3. – P. 283.
218. Ong, C.Y. Metastatic pancreatic adenocarcinoma presented as back pain in pregnancy: case report and review of literature / C.Y. Ong, M.W. Lui, C.W. Lai // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 9. – P. 1421-4.
219. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration / G.H. Khan, N. Galazis, N. Docheva [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 133-48.

220. Pelinescu-Onciul, D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone / D. Pelinescu-Onciul // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 77-81.
221. PIVET rFSH dosing algorithms for individualized controlled ovarian stimulation enables optimized pregnancy productivity rates and avoidance of ovarian hyperstimulation syndrome / J.L. Yovich, B. Alsbjerg, J.L. Conceicao [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2016. – № 10. – P. 2561-73.
222. Placental ischemia-induced increases in brain water content and cerebrovascular permeability: role of TNF- α / J.P. Granger, J.P. Warrington, H.A. Drummond, M.J. Ryan // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 11. – P. R1425-31.
223. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / S.L. Buchanan, C.A. Crowther, K.M. Levett [et al.] // *Cochrane Database System. Rev.* – 2010. – № 3. - CD004735.
224. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat / J.K. Tarlow, A.I. Blakemore, A. Lennard [et al.] // *Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 91, № 4. – P. 403-4.
225. Potential improvement of pregnancy outcome through prenatal small for gestational age detection / B.J. Voskamp, D.H. Beemsterboer, C.J. Verhoeven [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2014. – Vol. 31, № 12. – P. 1093-104.
226. Precision Medicine in Assisted Conception: A Multicenter Observational Treatment Cohort Study of the Annexin A5 M2 Haplotype as a Biomarker for Antithrombotic Treatment to Improve Pregnancy Outcome / J. Elson, S. Fishel, D. Baker [et al.] // *EBioMed.* – 2016. – № 10. – P. 298-304.
227. Predictors of headache before, during, and after pregnancy: a cohort study / D.P. Turner, T.A. Smitherman, J.C. Eisenach [et al.] // *Headache.* – 2012. - Vol. 52, № 3. – P. 348-62.

228. Pregnancy outcome and thrombophilia of women with recurrent fetal death / V.I. Barros, A.M. Igai, P. Andres Mde [et al.] // *Rev. Brasil. Ginecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 50-5.
229. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age / Y. Yogev, N. Melamed, R. Bardin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 6. – P. 558.
230. Prenatal stress and newborn telomere length / S.M. Wolff, N.M. Marchetto, R.A. Glynn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 1. – P. e1-8.
231. Preterm delivery and associated negative pregnancy outcome - A tale of faulty progesterone receptor signalling pathway and linked derailed immunomodulation: A study from Northeast India / C.R. Das, D. Tiwari, P.D. Bose [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 118. – P. 76-84.
232. Prevention of selenite-induced cataractogenesis by rutin in Wistar rats / P. Geraldine, M. Isai, M. Sakthivel [et al.] // *Mol. Vis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 2570-7.
233. Progesterone and non-specific immunological mechanisms in pregnancy / J. Szeker-Bartho, G. Par, L. Szereday [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1997. – № 1. – P. 176-182.
234. Progesterone change in the late follicular phase affects pregnancy rates both agonist and antagonist protocols in normoresponders: a case-controlled study in ICSI cycles / B. Demir, I. Kahyaoglu, A. Guvenir [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 361-5.
235. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) / H.A. Wahabi, A.A. Fayed, S.A. Esmail [et al.] // *The Cochrane Library.* - 2011. - Issue 12.
236. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies / M. Maccarrone, M. Guzmán, K. Mackie [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 786-801.

237. Reduced progesterone metabolites in human late pregnancy / M. Hill, A. Pařízek, R. Kancheva, J.E. Jirásek // *Physiol. Res.* – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 225-41.
238. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening / K. Ishihara, N. Inokuchi, Y. Tsushima [et al.] // *J. Immunoassay Immunochem.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 74-82.
239. Role of angiogenic T cells and EPC in the pathogenesis of preeclampsia and the relationship between angiogenic T cells and EPC / Y. Guo, J. Liu, W. Cao [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 50, № 10. – P. 747-51.
240. Role of decidual CD14(+) macrophages in the homeostasis of maternal-fetal interface and the differentiation capacity of the cells during pregnancy and parturition / H. Wang, M. He, Y. Hou [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Vol. 38. – P. 76-83.
241. Salamonsen, L.A. Cytokines and chemokines during embryoimplantation:roles in implantation and early placentation / L.A. Salamonsen // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 437-44.
242. Schmiedel, B.J. A "vicious cycle" of NK-cell immune evasion in acute myeloid leukemia mediated by RANKL? / B.J. Schmiedel, L. Grosse-Hovest, H.R. Salih // *Oncoimmunology.* – 2013. – Vol. 2, № 5. – P. e23850.
243. Schwebke, J.R. A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women / J.R. Schwebke, R.A. Desmond // *Sex Transm. Dis.* – 2010. – Vol. 37, № 6. – P. 392-6.
244. State of the art of the therapeutic perspective of sorafenib against hematological malignancies / G. Zauli, R. Voltan, V. Tisato, P. Secchiero // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 28. – P. 4875-84.
245. Stromal endothelial cells establish a bidirectional crosstalk with chronic lymphocytic leukemia cells through the TNF-related factors BAFF, APRIL, and CD40L / M. Cols, C.M. Barra, B. He [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 12. – P. 6071-83.

246. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance / J. Szekeres-Bartho, T.G. Wegman // *J. Reprod. Immunol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 81–95.
247. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production / J. Szekeres-Bartho, Z. Faust, P. Varga [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1996. – Vol. 35, № 4. – P. 348-51.
248. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women / J.M. Said, R. Tsui, A.J. Borg [et al.] // *J. Thromb. Haemostas.* – 2012. – Vol. 10, № 5. – P. 881-6.
249. Thrombopoietin modulates the proliferation, migration and cytokine profile of decidual cell subsets during early gestation / S.E. Segerer, F. Martignoni, A. Bogdan [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 361-8.
250. Tong, S. Measuring circulating placental RNAs to non-invasively assess the placental transcriptome and to predict pregnancy complications / S. Tong, C.L. Whitehead, S.P. Walker // *Prenat. Diagn.* – 2016. - doi: 10.1002/pd.4934.
251. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus / J. Hull, H. Ackerman, K. Isles [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 69, № 2. – P. 413-9.