

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МАКАРОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

**ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Л.С. Целкович

Самара – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СИНДРОМ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПАТОГЕНЕЗ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННОЙ ФОРМОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ.....	11
1.1. Современные представления о патогенезе синдрома привычной потери беременности (СППБ) на ранних сроках.....	11
1.2. Особенности гормонального профиля и состояние эндометрия у женщин с СППБ	24
1.3. Современные подходы к терапии женщин с СППБ эндокринного генеза ..	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Методы изучения, этапы исследования и клиническая характеристика женщин с СППБ	34
2.2. Методы оценки гормонального профиля	43
2.3. Методы определения содержания интерлейкинов в сыворотке крови и аспирате из полости матки.....	43
2.4. Методы ультразвукового исследования эндометрия	44
2.5. Методы гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия	44
2.6. Статистическая обработка материала	46
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	47
Глава 3. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ, УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ДО ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С СППБ....	47
3.1. Показатели гормонального профиля в сопоставлении с ультразвуковой и гистологической характеристикой эндометрия женщин в группах до проведения лечения	47
3.2. Исследование интерлейкинов в сыворотке крови и аспирате из полости матки до проведения терапии у женщин в сравниваемых группах.....	59

Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СППБ С УЧЕТОМ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ.....	63
4.1. Алгоритм догестационной подготовки женщин с СППБ	63
4.2. Состояние эндометрия у женщин с СППБ по данным УЗИ и иммуногистохимического исследования после лечения	65
4.3. Тактика ведения беременности и ее исходы у женщин с СППБ	70
4.4. Автоматическое формирование прогноза по вынашиванию беременности для пациенток с СППБ.....	79
Заключение.....	81
Выводы.....	98
Практические рекомендации.....	100
Перспективы дальнейшей разработки темы	101
Список использованной литературы.....	102
Список сокращений	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Невынашивание беременности продолжает оставаться одной из важных проблем современного акушерства (Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В., 2015; Федорова Н.И., Тетруашвили Н.К., Файзуллин Л.З., Карнаухов В.Н., Сухих Г.Т., 2012; Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K., Suzumori N., Mizutani E., 2012 и др.). В литературе последних лет рассматриваются различные факторы, приводящие к развитию синдрома привычной потери беременности. В частности, анатомические (наличие перегородки и синехий матки) – они обуславливают, по данным различных источников, 15% всех случаев невынашивания; эндокринные (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ, гиперандрогения, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет и т.д.) (Левкович М.А., 2009; Лещенко О.Я., 2010; Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Ковальчук и соавт., 2013; Гомболевская Л.В., Марченко Л.А., Муравьева В.В., 2015 и др.).

Степень разработанности темы исследования.

Согласно литературным данным последних лет наиболее частой причиной привычного выкидыша является недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), заключающаяся в недостаточном влиянии прогестерона на эндометрий с отсутствием синхронизации овуляции с так называемым «окном рецептивности» (Fragouli E., Alfarawati S., Spath K., Wells D., 2014 и др.). Частота указанной патологии, которая относится к категории эндокринных нарушений, достигает 40% (Chung M.K., Jeong H.J., Lee J.H., Park S.J., Chung H.D., Kang H.Y., 2013 и др.). Примерно в 10% случаев причинами невынашивания беременности служат тромбофилии (Djurisic S., Teiblum S., Tolstrup C.K., Christiansen O.B., Hviid T.V., 2015 и др.). К остальным причинам принято относить инфекционные, аллоиммунные и генетические факторы (Агаркова И.А., 2010; Айрапетов Д.Ю., 2011; Доброхотова Ю.Э., Луценко Н.Н., Зимина О.А., 2015 и др.).

Наибольшими возможностями для коррекции врач располагает при эндокринной форме невынашивания гестации. Имеющиеся в арсенале акушера-гинеколога современные лекарственные средства позволяют достаточно успешно синхронизировать метаболические изменения эндометрия с овуляцией и добиваться развития полноценной беременности.

Вместе с тем вопросы патогенеза, прогнозирования эндокринного невынашивания, а также тактики ведения беременности у таких женщин продолжают оставаться актуальными и требуют дальнейшего изучения. Особого внимания заслуживает разработка тактики ведения женщин в первом триместре гестации, поскольку именно он определяет дальнейшее развитие беременности.

Целью исследования является оптимизация прегравидарной подготовки и лечения невынашивания у женщин с привычной потерей беременности.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку медико-социальных параметров и значимых лабораторных показателей женщин с привычной потерей беременности (СППБ).
2. Определить готовность женщин к гестации на основании тестов функциональной диагностики (контроль базальной температуры), ультразвуковой фолликулометрии и состояния эндометрия.
3. На основе иммуногистохимических показателей охарактеризовать рецепторный аппарат эндометрия женщин с СППБ.
4. Определить содержание интерлейкинов в сыворотке крови и аспиратах из полости матки у женщин с СППБ до лечения.
5. Проанализировать иммуногистохимические показатели рецепторного аппарата эндометрия у женщин с СППБ в сопоставлении с содержанием интерлейкинов после проведения терапии.
6. Научно обосновать комплекс мероприятий по профилактике и терапии невынашивания, алгоритм прегравидарного обследования и ведения пациенток в ранние сроки гестации.

Научная новизна работы.

Настоящее исследование представляет одно из современных направлений в изучении влияния патологии эндометрия на характер течения беременности. Выделены предикторы невынашивания гестации на ранних сроках. Обосновано использование в качестве маркеров невынашивания беременности содержание в аспирате интерлейкинов, отвечающих за ангиогенез, децидуальную реакцию стромы и локальную коагуляцию.

Обоснована фармакологическая и тактическая позиция в отношении ведения беременности в первом триместре. Разработан комплекс коррекционных мероприятий на этапе прегравидарной подготовки и в первом триместре гестации.

Теоретическая и практическая значимость работы.

На основе анализа морфологического состояния эндометрия и содержания интерлейкинов у женщин с привычным невынашиванием выделены предикторы невынашивания беременности. Разработан алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с синдромом потери беременности, связанным с отсутствием синхронизации «окна рецептивности» с овуляцией.

Разработаны фармакологические подходы к догестационной подготовке женщин с привычным невынашиванием.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме невынашивания беременности, связанного с гистологическими особенностями состояния эндометрия, а также определении иммунологических аспектов обеспечения процессов nidации и развития гестации у женщин с синдромом привычной потери беременности.

В процессе выполнения работы проведены общеклинические, гистологические, ультразвуковые и медико-статистические исследования; определено содержание интерлейкинов – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-11, ИЛ-8, сосудисто-

эндотелиального фактора роста (СЭФР) в аспирационном материале из полости матки и периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Выполнено ультразвуковое сканирование маточных сосудов и эндометрия в догестационном периоде с использованием доплерометрии, проведены тесты функциональной диагностики с ультразвуковой фолликулометрией и оценкой структуры эндометрия.

Математическая обработка материала диссертации произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium III в среде Windows 98 с применением пакета компьютерных программ и электронных таблиц (Excel, FoxPro, OpenAccess, Paradox).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с синдромом привычной потери беременности имеется несоответствие гистологической картины эндометрия иммунологической составляющей ангиогенеза.

2. Содержание интерлейкинов в периферической крови отличается от аналогичных показателей в аспирате эндометрия, а иммуногистохимические исследования выявляют недостаточность рецепторов эстрогенов α в строме.

3. Прегравидарная подготовка, включающая эстрогенные гормональные воздействия на эндометрий, позволяет сопоставить данные морфологического исследования эндометрия с иммунологическими и иммуногистохимическими показателями ангиогенеза (в частности, с содержанием интерлейкинов и эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме) и, соответственно, обеспечить вынашивание последующей беременности.

Объект и этапы исследования.

На первом этапе проведен анализ состояния здоровья женщин с привычным невынашиванием беременности, наблюдавшихся в женской консультации и в Центре планирования семьи города Самары в период с января 2014 по декабрь 2016 года. Из них 84 женщины с привычным невынашиванием составили основную группу, у них проведена динамическая коррекция выявленных нару-

шений и оценены исходы гестации в соответствии с поставленными задачами. В контрольную группу вошли 75 относительно здоровых женщин, планирующих беременность методами ВРТ в связи с мужским фактором бесплодия.

На втором этапе внедрен алгоритм диагностики и терапии женщин с привычным невынашиванием беременности, разработана тактика ведения этих женщин по триместрам развития гестации и оценена эффективность предлагаемого алгоритма ведения таких пациенток в плане сохранения планируемой беременности.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов.

Основные теоретические и практические положения, а также результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на совещании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом совете педиатрического факультета СамГМУ, научно-практических конференциях с международным участием «Молодые ученые – от технологий 21 века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016), «Научные достижения молодых ученых 21 века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны» (Самара, 2017), 4-м Поволжском межрегиональном научно-образовательном форуме «Мы и наши дети» (Самара, 2017), международных научно-практических конференциях «Научно-практические проблемы и направления их решения в области высоких технологий» (Уфа, 2017; Саратов, 2017).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» 15 декабря 2017 г.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в лечебно-диагностической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (ныне ГБУЗ МЦ «Династия») – в акушерском, гинекологическом отделениях.

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 159 женщин, из которых 84 страдали синдромом первичной потери беременности (основная группа), а 75 были практически здоровы (контрольная группа).

Все женщины наблюдались в амбулаторных условиях. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе лабораторные и ультразвуковые.

Связь исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета по акушерству и гинекологии.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2: «Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от техногенной нагрузки среды обитания» (регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного тече-

ния беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 13 работ в сборниках статей всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 6 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 4 – в центральных и 3 – в местных научных изданиях.

Получено свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы «Автоматизированная система готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению» (№ 2017615821).

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с изложением собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы, который включает 204 источника (83 российских и 121 зарубежного автора).

Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей, 21 рисунком.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СИНДРОМ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПАТОГЕНЕЗ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННОЙ ФОРМОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ

1.1. Современные представления о патогенезе синдрома привычной потери беременности на ранних сроках

Синдром привычной потери беременности (СППБ) в последние годы начал привлекать внимание все большего числа исследователей. Такой интерес обусловлен, прежде всего, увеличением частоты патологии в структуре невынашивания беременности до 20% [71, 94]. Что касается частоты патологии в популяции, то, по данным литературы, она достигает 2% от всех случаев гестации [10, 87].

По данным В.М. Сидельниковой (2013), после двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности может достигать 25%, после трех – 45%. Многие специалисты, занимающиеся проблемой невынашивания, считают, что достаточно двух последовательных выкидышей, чтобы отнести такую ситуацию к категории привычной потери беременности с последующим обязательным обследованием и реализацией комплекса мер по подготовке к беременности супружеской пары [66, 144].

Внимание акушеров-гинекологов к ранним срокам гестации во многом объясняется расширением диагностических и фармакологических возможностей, позволяющих корректировать нарушения гестации на ранних этапах ее развития и таким образом предупреждать тяжелые формы осложнений беременности в более поздние сроки, когда развившаяся патология начинает представлять опасность для жизни женщины и плода [5, 32, 91, 96].

Согласно современным представлениям об эндокринном звене патогенеза СППБ в ранние сроки ведущее значение имеют такие факторы, как недостаточность желтого тела, сопровождающаяся повышением секреции лютропина, ги-

перандрогения, и такие эндокринные нарушения, как сахарный диабет или дисфункция щитовидной железы [98, 111, 137, 184, 196].

Ряд исследователей отмечает увеличение частоты самопроизвольного прерывания беременности у женщин с избыточной массой тела [92, 153]. Кроме того, в ряде работ обсуждаются нарушения толерантности к инсулину, более часто встречающиеся у пациенток с привычным выкидышем по сравнению с женщинами с физиологической беременностью [150, 158, 161, 199].

Как причина невынашивания беременности рассматривается окислительный стресс, вызванный в том числе неблагоприятными факторами окружающей среды [84, 165].

Среди причин, приводящих к невынашиванию беременности, наиболее часто регистрируется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), которая может быть вызвана рядом самых разных факторов - как нарушениями центральных механизмов регуляции репродуктивной функции, так и периферическими изменениями гонад и эндометрия [108, 183, 189].

Что касается нарушения центральных механизмов регуляции, то они могут выражаться в различных формах яичниковой недостаточности, которую, по данным отдельных источников, регистрируют у 5 – 37,5% женщин с СППБ и бесплодием [10].

К факторам риска, приводящим к развитию нарушений центральной регуляции, относят нейроинфекции, хронические стрессы (физические и психические), прием определенных фармакологических средств (особенно дофаминергических или противосудорожных) и др. [2].

Помимо непосредственного влияния на продукцию ФСГ и ЛГ перечисленные факторы могут оказывать влияние на синтез пролактина, изменение секреции которого, в свою очередь, свидетельствует о яичниковой недостаточности [2, 10].

У женщин с гиперпролактинемией происходит укорочение лютеиновой фазы цикла вследствие недостаточности «желтого тела», результатом чего может быть как нарушение цикла, так и невынашивание беременности. В настоя-

щее время считается, что гиперпролактинемия служит причиной 30% случаев аменореи и бесплодия у женщин [149].

Ряд авторов рассматривает участие пролактина в стероидогенезе посредством угнетения ароматазной системы (снижение уровня эстрогенов и прогестерона) и одновременной стимуляции рецепторов лютеинизирующего гормона в желтом теле. Доказано, что пролактин поддерживает рецепторы ЛГ в гранулезных клетках даже при отсутствии рецепторов к ФСГ. Причем при значительном повышении его уровня ингибируется продукция прогестерона. Проллактин также модулирует продукцию андрогенов надпочечниками, что имеет особое значение у женщин с гиперандрогенией и невынашиванием беременности [54].

Рассматривая другие механизмы центральной эндокринной регуляции, следует указать на участие в формировании желтого тела тиреоидных гормонов. Поскольку регуляция синтеза тиреотропного гормона гипофиза контролируется тиреотропин-рилизинг-гормоном гипоталамуса, а последний, в свою очередь, обеспечивает и синтез пролактина, дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит к изменению уровня как гонадотропинов, так и пролактина. Эти нарушения, в свою очередь, обуславливают нарушение процессов стероидогенеза в яичниках.

В литературе последних лет подробно описан механизм взаимодействия тиреоидных гормонов с центральными механизмами стероидогенеза. С одной стороны, регуляция секреции тиреоидных гормонов обеспечивается эффектами ТТГ, с другой – саморегулируемыми процессами щитовидной железы, которые зависят от количества потребляемого йода и синтеза тиреоидных гормонов. При их избытке повышается базальный уровень ЛГ, что препятствует полноценной овуляции и снижает чувствительность яичников к воздействию лютропина. При дефиците происходит торможение циклической продукции тропных гормонов, что также приводит к угнетению функции яичников [51].

Поскольку йододефицит обусловил высокий удельный вес патологии щитовидной железы населения в целом, эти особенности эндокринной регуляции нельзя не учитывать при определении причин развития СППБ.

Второй по частоте причиной, провоцирующей развитие СППБ, является изменение рецепторного аппарата эндометрия [123, 125]. Эти изменения обычно детерминированы сочетанием хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы (в том числе придатков матки) и/или перенесенных травм эндометрия. Механизмы бактериально-вирусной колонизации эндометрия рассматриваются с точки зрения неспособности системы комплемента и системы нарушений фагоцитоза полностью элиминировать инфекционный агент. При этом распространению инфекции препятствует активация Т-лимфоцитов и макрофагов, а длительная локализованная персистенция микроорганизмов приводит к развитию воспалительного ответа с синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Все указанные процессы активации местного иммунитета препятствуют созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период и, соответственно, вызывают отторжение плодного яйца.

Ряд исследователей указывает, что изменение рецепции эндометрия может быть обусловлено не только механическим воздействием на рецепторы эндометрия, но и нарушением синтеза яичниковых гормонов [102]. Отметим, что существование рецепторных дефектов эндометрия обычно сочетается с НЛФ, обусловленной яичниковой недостаточностью [60, 61]. При несоблюдении синхронизации между эндометриальной рецепцией и гормональным окружением нарушаются процессы имплантации, что в последующем приводит к прерыванию наступившей беременности.

Помимо указанных причин, непосредственно касающихся репродуктивной системы, опосредованное влияние на синтез половых гормонов оказывает нарушение синтеза липопротеидов низкой плотности, которое обусловлено нарушениями питания или хронической патологией печени [64, 186, 204].

Что касается заболеваний печени, особенно неалкогольного стеатогепатоза (K76.0 Жировая дегенерация печени), доказано, что это заболевание может сопровождать гиперандрогению и гипергликемию, служить показателем метаболических нарушений женского организма, что, в свою очередь, обуславливает нарушения репродуктивной функции [64].

Кроме того, имеют значение заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности варикозная болезнь с локальной недостаточностью кровоснабжения внутренних половых органов, в том числе яичников. Патология может вызывать нарушения питания желтого тела и изменения состава перитонеальной жидкости [65, 81].

В литературе рассматриваются и такие причины, как аутоиммунные расстройства, приводящие к образованию антител к гормонам репродуктивной системы. Наиболее изученными в настоящее время являются механизмы прерывания беременности, связанные с образованием APLA – антител, блокирующих HLA-антигены отца, экспрессируемых плодом от эффекторных клеток иммунной системы матери.

Ряд работ посвящен исследованиям антифосфолипидных антител, хотя тут речь чаще идет об эндотелиальных нарушениях и связанных с этими состояниями осложнениях беременности на более поздних сроках. Образование антиядерных антител рассматривается как причина генетической предрасположенности к привычной потере беременности, определяемая фенотипом HLA [52, 145, 148].

Несмотря на то, что в патогенезе СППБ хромосомные нарушения не являются ведущим фактором, доля генетических дефектов абортусов достигает 2,5% [5, 90, 99, 114, 117].

Большое значение в патогенезе СППБ имеют генетически обусловленные нарушения иммунного гомеостаза. В частности, полиморфизм промоторов гена интерлейкина-2 (T330G), интерлейкина-8 (CXCL8) и интерлейкина-4 [6, 8, 97, 129, 151]. Отметим, что эти нарушения больше касаются иммунного ответа со стороны эндометрия на имплантацию плодного яйца, особенно в тех условиях,

когда в материнском организме присутствует инфекционный вирусный или бактериальный агент [7, 50, 53, 83].

Что касается бактериального присутствия у женщин с невынашиванием беременности, то эти вопросы рассматривались не только как непосредственная причина невынашивания, но и как составная часть иммунного ответа эндометрия на беременность уже после устранения бактериального или вирусного агента [106, 133, 134].

В отдельных работах показано, что различные полиморфные варианты гена ИЛ-8 ассоциируются с различными фенотипическими проявлениями инфекции [104]. Так, мутантный гомозиготный генотип ассоциируется (-251 А/А) с гипоплазией эндометрия, а гетерозиготный мутантный генотип (-251 А/Т) – с активацией сосудистого компонента и обострением воспалительного процесса [69, 88]. Доказано, что определение полиморфизма гена IL8-251 А>Т (rs 4073) на этапе планирования беременности позволяет выявить группу риска поздних гестационных потерь [104].

Что касается интерлейкина-4, то он является важнейшим цитокином, обуславливающим развитие аллергического IgE ответа [6, 7].

ИЛ-4 определяет взаимодействие клеточных и гуморальных факторов иммунных и воспалительных реакций в эндометрии. Так, для гена интерлейкина-4 обнаружен полиморфизм в интронах 2 и 3, в промоторном участке позиции 590 (замена С на Т). В случае полиморфизма С590Т интерлейкина-4 преимущество имеет гетерозиготный С/Т вариант [7, 110].

Рассматриваются также варианты изменения экспрессии ИЛ-6 и фактора некроза опухолей, которые непосредственно участвуют в процессах формирования хориона [95, 113]. В отдельных работах отмечается, что у женщин с рецидивом выкидыша имеется ассоциация между ФНО и полиморфизмом промотора гена фактора- α (-308G / А, -238G / А) [202].

Все перечисленные иммунные особенности определяют характер иммунного ответа эндометрия на nidацию и плацентацию плодного яйца и, соответственно, особенности развития хориона [6, 7, 85, 86].

Исследования экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и NBD1) позволили определить их прогностическое значение в формировании привычного невынашивания, обусловленного активацией воспалительных процессов, ассоциированных с вирусным или бактериальным поражением эндометрия [93, 105, 109, 164]. Авторами показано, что в реализации внутриутробной инфекции определенную роль играют ограниченные возможности иммунной системы, в частности T_H1-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs)) [154, 177, 178, 186], которые, распознавая молекулярные образцы патогенных агентов, увеличивают синтез локальных цитокинов [179], простагландинов и хемокинов, запуская механизм реализации воспалительного процесса [48, 49, 139, 141]. Выживание клеток трофобласта при наличии инфекции во многом зависит от активации различных TLRs [12, 18, 19, 136].

Особое значение при изучении проблем как невынашивания беременности, так и развития бесплодия в последние годы придается исследованиям гистосовместимости по системе HLA, генетические вариации которой определяют реакции трансплантационного иммунитета [13, 63, 73, 131, 190].

В ряде работ указано, что идиопатические потери плода ассоциированы со специфичностью HLA-DRB1-04, а бесплодие – с генотипом HLA-DRB1-04/07, что подтверждает роль аутоиммунных процессов в вынашивании беременности у женщин [23, 24, 126, 127].

В исследованиях Н.К. Тетрашвили (2008) установлено, что ведущую роль в обеспечении вынашивания беременности с ранних сроков имеют гистосовместимость родителей, наличие аллелей, генотипов, гаплотипов «повышенного риска», а также повышение в периферической крови количества клеток с цитотоксической активностью CD16+, CD56+, CD3-CD56,16+, CD3+CD56,16+ и сывороточного интерферона. При этом низкий уровень растворимой изоформы HLA-G в первом триместре беременности свидетельствует о недостаточном распознавании антигенов плода отцовского происхождения и может быть прогностическим маркером ранних гестационных потерь [70]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Hibu S.E. и соавт. (2014), которые

рассматривали влияние уровня изоформы HLA-G на вес новорожденных при преждевременных родах [128]. В то же время имеются работы, в которых указано, что повышение экспрессии KIR2DS1 рецептора связано с увеличением HLA-C2, что также приводит к нарушениям процессов плацентации и выкидышу [103, 128, 146, 169, 197].

Djurisic S. и соавт. (2015) связывают повышение экспрессии HLA-G на первичных клетках трофобласта с аллельным дисбалансом [107].

В исследованиях, касающихся совместимости супружеских пар, определялось влияние полиморфизма генов SOD2, Trp53, CYP1A1A606C в парах с СППБ [131, 157, 162, 167]. Так, М.М. Зиганшиной, Д.А. Ходжаевой и соавт. (2013) было установлено, что наличие аллельного полиморфизма генов SOD2, Trp53, CYP1A1A606C повышает риск невынашивания беременности у супружеской пары в 1,8 – 6,6 раза. Авторами показано нарастание негативного эффекта генных полиморфизмов с 8 – 12 недель гестации [75, 76, 202].

Помимо специфических механизмов иммунной защиты в современной литературе также описываются локальные барьерные механизмы, важным компонентом которых являются клетки моноцитарного происхождения [22, 39, 171, 100, 101].

Невынашивание беременности в ранние сроки рассматривается с точки зрения дисбаланса функциональной активности клеток моноцитарно/макрофагального ряда как на системном, так и на локальном уровне [172, 173]. В работах показано, что высокая концентрация IL-1+ моноцитов и сывороточного IL-18 в сочетании с повышенной продукцией IL-1 и IL-12 децидуальными макрофагами на фоне сниженной экспрессии ими мРНК TLR9 является маркером невынашивания беременности [18, 39]. Отмечается, что у женщин с СППБ экспрессия мРНК TLR9 моноцитами и децидуальными макрофагами слабая и сочетается с высоким содержанием IL-18 в сыворотке крови и IL-1+ децидуальных макрофагов [19, 40].

С учетом особенностей локальных иммунных механизмов развития гестации отдельными авторами были предприняты попытки анализа частот по-

лиморфных вариантов генов системы репарации ДНК, в том числе полиморфизма Asp148Glu гена APEX1 (MIM*107748), Lys751Gln гена ERCC2 (XPD) (MIM*126340) и del1100C гена CHEK2 (MIM+604373), и их влияния на вынашивание беременности [174]. Было установлено, что наличие полиморфизма Asp148Glu гена APEX1 воздействует на других участников генной сети, изменяет эффективность процессов регуляции репарации, активность транскрипционных факторов, стабильность мРНК [27]. Сниженная хеликазная активность обусловлена полиморфизмом Lys751Gln гена ERCC2 (XPD) [33]. При наличии полиморфизма 1100delC гена CHEK2 увеличивается содержание укороченного киназного домена, что ослабляет все функции, выполняемые чекпоинт-киназой [33, 162]. Этот механизм обуславливает снижение эффективности работы системы контроля повреждений ДНК DDR: нарушается процесс контроля клеточного цикла, АТМ-CHEK2 сигнального пути нарушений ДНК, апоптоза и возникновения геномной нестабильности как в материнских, так и в фетальных тканях, что в конечном итоге приводит к невынашиванию беременности [34, 89].

Как варианты функционирования отдельных механизмов иммунной системы рассматриваются также изменения содержания факторов роста (цитокинов) в процессе течения нормальной и патологической беременности [20, 29, 35].

В отдельных исследованиях представлены корреляционные связи между показателями цитокинового профиля и патологическим течением гестационного процесса [79, 82, 194, 195]. В частности, установлено, что при угрозе прерывания беременности содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИФН α , ИФН γ в сыворотке крови в различной степени повышается по сравнению с аналогичными величинами при физиологической беременности, а высокий уровень показателя ИЛ-8 в сыворотке крови во время беременности указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера для ранней диагностики невынашивания беременности [42, 43, 44, 185].

Так, И.С. Липатовым и соавт. (2016) показано, что динамическое лабораторное тестирование беременных женщин группы высокого риска по невынашиванию с исследованием в I триместре гестации лимфоцитов с фенотипом CD95+(Л CD95+; Fas/APO-1/CD95 – мембранный рецептор инициации апоптоза), сывороточных уровней провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ 1 β), интерлейкина 6 (ИЛ 6), маркера функциональной активности децидуальной оболочки – альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ, гликоделин), маркеров сосудисто-эндотелиальной дисфункции (фактора роста плаценты (ФРП), общего иммуноглобулина E (IgE)), маркера состояния системы гемостаза (плазменной концентрации фибронектина) позволяет диагностировать доклинический этап осложнений беременности и своевременно проводить фармакологическую коррекцию выявленных нарушений [47].

В ряде работ отмечается значение увеличения содержания Т-клеток для прерывания беременности, особенно в случаях, необъяснимых другими причинами [198, 200].

Кроме регуляции иммунных механизмов авторами рассматривается также влияние плодовых факторов – в частности, влияние на характер течения беременности уровней с α -ДНК (генов SRY и DYS-14) [73]. Показано, что высвобождение с α -ДНК в плазму крови беременной до уровней, значительно превышающих таковые при физиологической беременности, может служить предиктором самопроизвольного прерывания беременности в срок до 22-й недели [73].

В литературе последних лет, касающихся СППБ, большое внимание уделяется естественным киллерам, в частности лимфоцитам крови [37, 38, 45, 74]. Так, в работе И.Б. Лепиловой и соавт. (2009) показано, что СППБ на системном уровне ассоциируется с высоким содержанием в крови СЭ56+ ЕК, повышенной рецепцией и продукцией ИГ-2 и № N-7 СЭ56+ ЕК клетками, а также усилением рецепции и продукции 1 β -2 и 1P1Ч-у периферическими лимфоцитами в целом [45]. Как способ профилактики невынашивания беременности предлагается лимфоцитоиммунотерапия [56].

Значительный интерес исследователей вызывают механизмы развития СППБ. Тромбофилии – одно из звеньев иммунного взаимодействия материнского и плодового организма. Рассматривается роль тромбофилии в дефектах инвазии трофобласта и тромбообразовании сосудов хориона, что в свою очередь приводит к гибели плода [3, 14].

По мнению Т.А. Агарковой и соавт. (2010), наличие у женщин таких маркеров наследственной тромбофилии, как аллельные варианты С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), маркер G20210А гена протромбина (FII), полиморфизм G1691А гена пятого фактора свертывающей системы крови (FV), мутация -675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (РА1 1), обуславливает развитие эндотелиоза, что значительно увеличивает риск развития гестационной патологии и потери беременности [3].

В исследованиях Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2004, 2016 гг.) показано, что аномалии свертывающей системы крови, приводящие к генетически обусловленным тромбозам, могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов. К наиболее значимым формам наследственной тромбофилии авторы относят гомоцистеинемию [21], дефицит протеина С и протеина S, антитромбина III, лейденскую мутацию (фактора V), мутацию протромбина, дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, фактора XII, дисфибриногенемию, синдром липких тромбоцитов и некоторые другие [25, 26].

М.С. Зайнулиной и соавт. (2010) показано, что тромбофилия может выступить и как этиологический фактор, и как патогенетическое звено различных осложнений беременности, в том числе СППБ.

Авторами предложено для разработки мер профилактики невынашивания гестации и других гестационных осложнений обязательное обследование женщин, включающее определение генетических маркеров тромбофилии, определение содержания антифосфолипидных антител, антител к аннексину 5 и к P2-гликопротеину, волчаночного антикоагулянта, содержания гомоцистеина, есте-

ственных антикоагулянтов (антитромбина, нарушений в системе протеина С), фактора Виллебранда, фибронектина, тромбомодулина, аннексина 5 и других маркеров дисфункции эндотелия, выявление признаков активации тромбоцитарного звена гемостаза и прямых маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови [30, 122].

Кроме перечисленных механизмов развития дисфункции эндотелия в литературе рассматриваются биохимические основы реализации процессов в системе апоптоза, в частности выработки ферментов антиоксидантной защиты. Установлено, что нарушения в NO'-секреторной активности плацентарных макрофагов при неразвивающейся беременности, при ранних и поздних самопроизвольных абортах имеют различный характер [80, 180, 181, 182].

Приводятся данные о разной степени активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, содержания восстановленного глутатиона. Результатом проводимых в этом направлении исследований явилась разработка новых подходов к применению в терапии невынашивания беременности антиоксидантных препаратов на разных сроках гестации [124, 138, 142].

По мнению В.М. Сидельниковой (2013), для любой недостаточности лютеиновой фазы эндокринного генеза и/или обусловленной избытком провоспалительных цитокинов и активацией иммунокомпетентных клеток характерен единый механизм прерывания беременности: активация иммунных клеток, запуск нарушений коагуляции на локальном уровне и в конечном итоге – отторжение эмбриона. Ведущее значение при этом имеет прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF), который воздействует на NK-клетки (естественные киллеры), направляя иммунный ответ матери на эмбрион в сторону больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56+ CD16-. При наличии этих клеток иммунный ответ матери будет реализовываться через Т-хелперы 2-го типа (Th II), которые продуцируют регуляторные цитокины IL-3, IL-4, IL-10, IL-13. При низком содержании эндогенного прогестерона или при поражении рецепторов к прогестерону будет вырабатываться мало PIBF. В

этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), несущих маркеры CD56+ CD16+.

Автор считает, что провоспалительные цитокины не только обладают прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая нормальное его формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, а в конечном итоге – прерывание беременности в I триместре.

Аналогичного мнения о провоспалительных цитокинах придерживаются и другие исследователи [140, 152, 156].

Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что если беременность на фоне нарушения физиологических процессов плацентации все же сохраняется, то в дальнейшем развивается плацентарная недостаточность и сопровождающие ее акушерские осложнения: задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты, развитие гестоза во второй половине беременности. Предупредить описанные нарушения на этапе начавшейся беременности практически невозможно, поэтому женщины с привычным невынашиванием обязательно должны быть обследованы до наступления следующей гестации [66, 192, 193].

Таким образом, анализ литературных источников последних лет свидетельствует о том, что СППБ является полиэтиологичным заболеванием, основным патогенетическим аспектом которого служит нарушение нейроэндокринных и иммунных механизмов регуляции беременности. Причем нарушение этих механизмов связано не только с реакциями материнского организма, но и с унаследованными плодом генетическими особенностями обоих родителей.

При этом тесная связь иммунных и эндокринных механизмов регуляции гомеостаза определяет клинические проявления развившихся нарушений, в частности нарушений состояния трофобласта, варианты изменений эндометриальной рецепции и возможности успешного развития беременности.

1.2. Особенности гормонального профиля и состояние эндометрия у женщин с СППБ

В предыдущем разделе нами были обозначены основные патогенетические механизмы иммунологических отклонений в развитии беременности. С учетом того, что nidация, имплантация и развитие хориона имеют помимо иммунологической составляющей и эндокринную, далее нами были рассмотрены варианты морфологического и иммуногистохимического ответа эндометрия на указанные процессы.

Взаимосвязь иммунологической и эндокринной составляющей системы «мать – плацента – плод» достаточно хорошо известна. Доказано, что ряд белков, синтезирующихся цитотрофобластом, влияет на локальный иммунитет, не вызывая общей иммуносупрессии материнского организма [36, 47, 120, 121].

Отметим, что непосредственно на состояние и характер дальнейшего течения беременности влияет успешность процесса плацентации [78].

В случаях невынашивания беременности часто встречается патология спиральных артерий, в частности их незавершенная трансформация, сниженная пенетрация трофобласта в децидуальную оболочку и спиральные артерии, что в зависимости от степени нарушения приводит к самопроизвольному выкидышу, развитию хронической плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты или преждевременным родам [4, 9, 58].

Формирование фето-плацентарного комплекса на ранних этапах гестации обусловлено рядом последовательных иммуно-гормональных взаимодействий, в частности формированием так называемого «окна имплантации», когда на 6-7-й день после овуляции бластоциста достигает определенной степени зрелости и способна продуцировать протеазы, разрушающие Muclepisialin [81].

При нарушении рецептивности эндометрия, регулируемой стероидными гормонами, синхронность процессов созревания бластоцисты и появления «ок-

на имплантации» может быть нарушена, что приведет к прерыванию беременности [9, 11, 57].

В процессе децидуализации стромы важнейшая роль отводится факторам роста – инсулиноподобному фактору роста (IGFBP), гепарин-связывающему эпидермальному фактору роста (HB-EGF), фактору роста фибробластов (FGF) и другим, которые обеспечивают рост и развитие сосудов [11, 115, 118, 119].

На этапе инвазии трофобласта особое значение придают ферментам протеазы, которые лизируют внеклеточный матрикс металлопротеазой [9].

М.М. Зиганшиной и соавт. (2012) доказано, что при снижении уровня проангиогенного фактора роста (PlGF) и повышении уровня антиангиогенных факторов роста (sFlt-1 и s-Eng) развиваются нарушения, приводящие не только к формированию «изолированной» плацентарной недостаточности, но и к системным изменениям, срыву адаптационных механизмов материнского организма и развитию полиорганной недостаточности, что угрожает жизни и здоровью плода и беременной [31].

Возвращаясь к рецепции и эндокринной регуляции эндометрия, укажем, что практически всеми исследователями отмечается снижение экспрессии рецепторов эндометрия у женщин с невынашиванием беременности [67]. Так, по данным А.Н. Тищенко и соавт. (2015), у женщин с неразвивающейся беременностью рецепция эстрогенов в железах эндометрия была снижена в 5,34 раза, а в строме – в 3,21 раза [72].

Что касается прогестероновой рецепции (ПР), то ее максимальная активность, по данным различных источников, отмечается на 20–24-й день менструального цикла и проявляется экспрессией белков и пептидов – биомаркеров рецептивности матки. При отсутствии нарушений в эндометрии прогестероновой рецепции во время пролиферативной фазы и в середине лютеиновой происходит снижение экспрессии. Это подавление экспрессии эпителиальной ПР во время имплантации позволяет переключить регуляцию с системной (яичниковыми стероидами) на паракринную (стромы эндометрия). Персистенция ПР при

неадекватной лютеиновой фазе сочетается с потерей других маркеров рецептивности. Коррекция этого дефекта приводит к восстановлению нормального паттерна экспрессии других белков [112].

К другим биомаркерам рецептивности эндометрия, обеспечивающим имплантацию, относят CSF-1 (колониестимулирующий фактор-1), который экспрессируется фибробластами, моноцитами, макрофагами и эндотелиоцитами. Отметим, что CSF-1 экспрессируется эндометриальным эпителием и стромальными клетками, а также клетками трофобласта, в то время как рецептор к нему, прото-онкоген *c-fms*, экспрессируется на эмбриональных клетках [135].

Еще одним маркером считается ЛИФ (лейкемия-ингибирующий фактор), который повышает продукцию ХГЧ. В отдельных работах показано, что ЛИФ экспрессируется у женщин во время «окна имплантации», а снижение его экспрессии в эндометрии отмечается у некоторых пациенток с бесплодием [143].

Что касается белков, участвующих в процессах имплантации, то на сегодняшний день известны такие, как RPI2 (ИФР-связывающий протеин-1 –ИФР-СП-1), и RPI4, называемый гликоделином. Эти пептиды являются двумя основными продуктами эндометрия. ИФР-СП1 образуется в строме и децидуальной ткани и играет роль в регуляции плацентарной инвазии. Гликоделин секретируется в железистом эпителии, является иммуномодулятором и может блокировать взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки после «окна имплантации».

Кроме того, в эндометрии присутствуют вещества, экспрессируемые постоянно и обеспечивающие связи между клетками, – интегрины: $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ и $\alpha 6\beta 4$, а также стромальный рецептор фибронектина $\alpha 5\beta 1$. В отдельных работах показано, что при нарушениях лютеиновой фазы меняется экспрессия $\alpha\beta 3$ [163, 176].

В качестве маркеров рецептивности также можно рассматривать кальцитонин – гормон, вовлеченный в регуляцию кальциевого гомеостаза и традиционно считающийся продуктом щитовидной железы [170], и гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР).

ГС-ЭФР состоит из секретлируемой и мембрано-связанной форм. Мембрано-связанная форма связывается с эмбриональным ЭФР-рецептором Erb-4 и способствует прикреплению и дифференцировке эмбриона [168].

И, наконец, продукты транскрипции генов Noxa10 и 11 экспрессируются в эндометрии во время «окна имплантации». Недостаток обоих наблюдается при различных видах бесплодия. Многие считают эти факторы основными регуляторами, влияющими на синтез остальных факторов рецептивности эндометрия [132].

Анализ состояния яичников и эндометрия при СППБ, ассоциированном с недостаточностью желтого тела, выявил также ультразвуковые признаки нарушения васкуляризации. К критериям недостаточности лютеиновой фазы в преовуляторный период можно отнести высокий уровень сосудистой резистентности (ИР = 0,52 – 0,56), незначительное изменение скорости кровотока в фолликулярной стенке (>12 см/с), недостаточную васкуляризацию самого желтого тела (<70% окружности). Что касается эндометрия, то доплерометрия позволяет выявить повышение ИП, IP во всех ветвях маточных артерий и ослабление или отсутствие кровотока в спиральных артериях [25, 26, 54, 58].

Таким образом, формирование недостаточности рецепторного аппарата эндометрия может зависеть от множества причин, которые необходимо учитывать при разработке лечебных программ для таких пациенток.

1.3. Современные подходы к терапии женщин с СППБ эндокринного генеза

Поскольку невынашивание беременности представляет собой полиэтиологичную проблему, большинство клиницистов склоняются к мнению, что лечение его должно начинаться с подготовки организма к предстоящей гестации. Однако в клинической практике в большинстве случаев приходится корректировать уже состоявшуюся беременность. В связи с этим для выбора метода адекватной терапии ряд исследователей предлагает использовать ультразвуковые критерии [17].

Отметим, что, учитывая различные механизмы, приводящие к прерыванию беременности, многие исследователи предлагают индивидуализировать подходы к ведению женщин с СППБ [62].

Вместе с тем существуют общие представления о необходимости раннего проведения реабилитационных мероприятий. Например, Посисеева Л.В. и соавт. (2008) предложили в качестве одного из способов ранней реабилитации после самопроизвольного выкидыша использование медицинского озона. По данным авторов метода, медицинский озон можно применять независимо от причины самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках, поскольку использование медицинского озона в комплексе с антибактериальными препаратами оказывало иммуномодулирующее воздействие, которое было особенно выраженным при исходно низких показателях клеточного иммунитета. Авторами доказано, что после курса ранней реабилитации с включением медицинского озона последующая беременность протекала с наименьшим количеством осложнений. Угроза прерывания в I триместре беременности имела место у 45,5% женщин, получавших комплексное лечение, и у 73,7% пациенток, проходивших традиционное лечение, во II триместре – у 11,3% и 36,8% соответственно [59].

Что касается индивидуализации мероприятий по подготовке к дальнейшей беременности, то В.М. Сидельниковой (2007) предложена следующая программа, которую, по мнению автора, необходимо реализовать в группах женщин с высоким риском невынашивания беременности:

1. Обследование вне беременности женщин с риском невынашивания и перинатальных потерь и проведение рациональной подготовки супругов к беременности.

2. Контроль инфекционных осложнений в процессе беременности: в мировой практике принят скрининг на инфекции при первом посещении врача, затем каждый месяц проводится оценка бактериурии и мазка по Граму. Кроме того, делаются попытки определять маркеры ранних проявлений внутриутробной

инфекции (фибронектин ИЛ-6 в слизи цервикального канала, ФНОα ИЛ-1β в крови и др.).

3. Своевременная диагностика истмико-цервикальной недостаточности (УЗИ трансвагинальным датчиком, мануальная оценка шейки матки до 24 недель, а при многоплодии – до 26 – 27 недель) и адекватная терапия – антибактериальная, иммунотерапия.

4. Профилактика плацентарной недостаточности с I триместра в группах риска, контроль и терапия тромбофилических нарушений, рациональная терапия экстрагенитальной патологии.

5. Профилактика преждевременных родов путем повышения качества ведения беременных женщин на уровне всей популяции [64].

Отметим, что предложенная программа учитывает тактику ведения беременности не только в ранние сроки гестации, но и во 2 и 3 триместре.

Кроме того, В.М. Сидельниковой и соавт. (2006) был запатентован способ лечения невынашивания беременности, который состоял в следующем: перед планируемой беременностью у женщины определяют уровень CD 56+ лимфоцитов в периферической крови и при их содержании выше нормы проводят курсы лимфоцитоиммунотерапии (ЛИТ) донорскими лимфоцитами. ЛИТ проводят на 5-6 день фертильного цикла до восстановления нормальных показателей уровня CD 56+ лимфоцитов, а с момента установления беременности – по результатам УЗИ, причем при наличии гипоплазии хориона – каждые 2 недели, а при соответствии толщины хориона гестационному возрасту – каждые 3-4 недели до 12-14 недель беременности. Такая лечебная тактика способствует адекватному развитию хориона и плаценты за счет нормализации содержания CD 56+ лимфоцитов [55]. Положительный эффект ЛИТ был отмечен также в работах YuH.L. и соавт. (2013), которые предлагают проводить ЛИТ отцовскими лимфоцитами [201].

Согласно данным литературы и стандартам обследования вне беременности обследование женщин с СППБ включает:

1. Правильную оценку анамнестических данных.
2. Ультразвуковую оценку состояния репродуктивных органов.
3. Гормональное обследование (половые, гипофизарные и тиреоидные гормоны, содержание андрогенов).
4. Проведение офисной гистероскопии и гистологического исследования эндометрия.
5. Бактериологическое, вирусологическое исследование.
6. Оценку свертывающей системы крови.
7. Определение аутоантител.
8. HLA-типирование.
9. По показаниям – медико-генетическое консультирование, анализ спермограммы партнера, иммуногистохимические исследования рецепции эндометрия.

В дальнейшем, в зависимости от выявленной причины невынашивания, клиницистами предлагаются варианты восстановления полноценной репродуктивной функции [147, 188].

С учетом того, что значительное число случаев невынашивания связано с недостаточностью лютеиновой фазы цикла, в отдельных работах предлагаются варианты гормональной подготовки таких женщин к беременности [116]. В частности, для коррекции гипопластичного эндометрия предлагалось использование эстрогеновых препаратов. Причем для увеличения эффективности действия последних используется преимущественно вагинальное или трансдермальное введение, которое позволяет избежать конверсии эстрогенов в неактивные метаболиты в печени [41].

Так, в работе И.В. Кузнецовой и соавт. (2015) было показано, что трансдермальный эстрадиол может вызывать адекватный рост эндометрия, несмотря на более низкую концентрацию эстрадиола в крови по сравнению с пероральным путем. Кроме того, установлено, что трансдермальное применение эстрадиола благотворно влияет на рецептивность эндометрия [41].

Авторы рекомендовали применение таких препаратов, как «Дивигель» компании «Орион» (Финляндия), который может применяться как трансдермальный гель, содержащий эстрогенный препарат – 17β эстрадиол, идентичный эндогенному эстрадиолу.

Что касается вагинального пути доставки эстрадиола, то при таком способе доставки препарата толщина эндометрия статистически достоверно выше, чем при пероральном доступе. Отметим, что введение эстрогеновых препаратов осуществлялось исключительно в программах подготовки женщин к ЭКО.

Однако, несмотря на существующие стандарты и методы диагностики СППБ, примерно в 50% случаев СППБ расценивают как идиопатическое невынашивание [85, 86].

Кроме того, многие женщины обращаются за медицинской помощью уже будучи беременными. В такой ситуации наиболее информативным методом исследования является ультразвуковая эхография, позволяющая объективно оценить возможности сохранения конкретной беременности и выбрать оптимальную терапию [17, 51].

Женщинам с СППБ и клинической картиной угрожающего аборта в I триместре традиционно проводится спазмолитическая терапия (дротаверин, папаверин, «Магне В₆») в сочетании с гормональной терапией, преимущественно гестагенами (дидрогестерон по 20 мг 2-3 раза в сутки или микронизированный прогестерон по 200 мг 2-3 раза в сутки перорально или интравагинально, с последующим снижением дозировки до 16 недель беременности). При изменениях в гемостазиограмме используют антиагреганты (дипиридамола по 0,25 мг 3 раза в сутки; ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут в течение 2-3 недель) [46].

Проведенное индийскими специалистами комплексное исследование показало успешность применения микронизированного прогестерона как при терапии невынашивания беременности, так и в случаях лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы цикла [17].

Авторами было обследовано 220 пациенток, которым предлагался микронизированный прогестерон в различных формах введения: пероральной (21,4%),

парентеральной (38,6%) и гелевой (для вагинального применения) (23,6%). Кроме того, у 16,4% женщин использовалась комбинированная терапия двумя лекарственными формами. Прием микронизированного прогестерона в пероральной форме в большинстве случаев продолжался 14 дней до получения положительного теста мочи на беременность и далее в течение 3 – 4 месяцев. Первичный курс внутримышечных инъекций составлял 17 дней (вплоть до получения положительного теста мочи на беременность); затем инъекции продолжали в течение 3 месяцев. Вагинальный гель применяли в течение 15 – 30 дней. Авторами отмечалось, что женщинам с угрожающим абортom наиболее часто назначается микронизированный прогестерон в пероральной форме.

Помимо микронизированного прогестерона пациенткам также назначались аспирин (65,5%), фолиевая кислота (43,2%), эстрадиол (42,7%), тироксин (у женщин с гипотиреозом) (11,4%), бромокриптин при высоком уровне пролактина (2,3%). Эффективность лечения этими препаратами достигает 75 – 87%. Что касается женщин с недостаточностью лютеиновой фазы цикла, то наиболее часто назначаемым препаратом также является микронизированный прогестерон, однако в этой группе пациенток формой выбора являются инъекции.

В отдельных работах показано, что в случаях обнаружения ретрохориальной гематомы целесообразно использовать депротеинизированный гемодериват (актовегин по 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 недель в виде драже) [28, 32]. Женщинам с выявленным антифосфолипидным синдромом рекомендуется введение низкомолекулярных гепаринов (клексан, фраксипарин, фрагмин) под контролем гемостазиограммы и количества тромбоцитов, в сроки гестации 12-20 недель [1, 60].

Кроме перечисленных фармакологических воздействий в отдельных работах предлагается введение водного раствора препарата «Иммунал», назначение таблеток никотиновой кислоты, ректальных клизм с растворами натрия тиосульфата и новокаина, рекицена-РД [54, 56].

Как вариант сохраняющей беременность терапии предлагаются физиотерапевтические воздействия, такие как транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия), применение переменного синусоидального тока в диапазоне частот 50 – 500 Гц, силой до 10 мА по амплитудному значению на аппарате «Амплипульс-4», электрофорез магния синусоидальным модулированным током, иглорефлексотерапия [65, 68]. В случаях аллоиммунных нарушений многими клиницистами предлагается использование лимфоцитоиммунотерапии [73, 166, 175], внутривенное введение иммуноглобулинов [191].

Таким образом, спектр использования фармакологических и физиотерапевтических методов сохранения беременности у женщин с СППБ достаточно широк.

В то же время, несмотря на проводимые и предлагаемые мероприятия по сохранению гестации и предупреждению ее прерывания, число неудачных исходов беременности продолжает оставаться высоким и требует разработки новых эффективных методов, чему посвящена настоящая работа.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы изучения, этапы исследования и клиническая характеристика женщин с СППБ

Для выполнения поставленных задач нами в период с января 2014 г. по декабрь 2016 г. было обследовано и пролечено 159 женщин репродуктивного возраста, из которых 84 женщины с СППБ составили основную группу, а 75 относительно здоровых женщин, в браке которых причиной бесплодия считается мужской фактор, – контрольную группу. Включенные в исследование женщины обследовались и получали лечение в женской консультации ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции», часть исследований выполнялась в отделении лабораторной диагностики этого же учреждения.

Критерии включения в группы: наличие в анамнезе двух и более случаев самопроизвольного прерывания беременности в срок до 12 недель, не связанных с генетическими нарушениями плода или антифосфолипидным синдромом (АФС); исключение инфекций половых органов; отсутствие хронических соматических и эндокринных патологий.

Критерии исключения из группы: наличие хронических инфекционных, соматических и гинекологических заболеваний, эндокринная патология.

У всех женщин, входящих в группы, было получено информированное согласие на проведение обследований, необходимых для выполнения диссертационного исследования. Отметим, что возраст женщин, входящих в группы, колебался от 25 до 35 лет и в среднем составил в основной группе $26,3 \pm 1,7$ года, в контрольной группе – $26,8 \pm 2,4$ года ($p > 0,05$).

Всем женщинам в группах было проведено полное обследование согласно имеющимся стандартам и порядкам (приказ МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных ре-

продуктивных технологий)" (зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 № 27960). Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Алгоритм обследования женщин с СППБ

Все сведения вносились в специально разработанную анкету, в дальнейшем осуществлялась математическая обработка полученных цифровых данных.

В результате обследования женщин выделенных групп нами было установлено, что характер менструальной функции в обеих группах не имел существенных различий. Средний возраст менархе в основной группе составил $13,8 \pm 1,6$ года, в контрольной группе – $14,1 \pm 1,2$ года ($p > 0,05$). Продолжительность менструального цикла колебалась от 26 до 32 дней и в среднем составила в основной группе $28,2 \pm 1,3$ дня, в группе контроля – $27,9 \pm 1,5$ дня ($p > 0,05$). Длительность десквамационной фазы менструального цикла также не имела достоверных различий в группах – $4,5 \pm 0,8$ дня и $5,1 \pm 0,6$ дня соответственно ($p > 0,05$). Менструальная кровопотеря у всех женщин была расценена как средняя.

Что касается перенесенных гинекологических заболеваний, то их перечень отражен в табл. 1.

Таблица 1

Структура перенесенных гинекологических заболеваний у женщин сравниваемых групп (% к общему числу женщин в каждой группе)

Форма заболевания	МКБ – X	Группы женщин		p ₁₋₂
		Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
1	2	3	4	5
Сальпингит и оофорит	N 70.0	16 $19,0 \pm 4,3$	4 $5,3 \pm 2,6$	<0,05
Воспалительные заболевания матки	N 71.0	7 $8,3 \pm 3,0$	1 $1,3 \pm 1,3$	<0,05
Бактериальный вагиноз	N 89.0	19 $22,6 \pm 4,6$	8 $10,7 \pm 3,6$	<0,05
Дисменорея неуточненная	N 94.6	5 $5,9 \pm 2,6$	3 $4,0 \pm 2,3$	>0,05
Воспалительная болезнь шейки матки	N 86	21 $25,0 \pm 4,8$	7 $9,3 \pm 3,3$	<0,05

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Кисты яичников (функциональные)	N 83.0	3 3,6±2,0	1 1,3±1,3	>0,05
Синдром предменструального напряжения	N 94.3	32 38,0±5,3	28 37,3±5,6	>0,05
Боли в середине менструального цикла	N 94.0	4 4,8±2,3	2 2,7±1,9	>0,05
Всего M±m		107 1,28±0,2	54 0,72±0,1	<0,05

Примечание: p_{1-2} – достоверность различия показателей основной и контрольной группы

Из данных, представленных в таблице, видно, что у пациенток основной группы достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались воспалительные заболевания органов репродуктивной системы. Всего воспаления в том или ином отделе половой системы перенесли 44 (52,4±5,4%) женщины основной группы и 12 – контрольной (16,0±4,3%) ($p<0,001$). Отметим, что наибольший удельный вес в структуре перенесенных воспалительных заболеваний имели воспалительные состояния шейки матки – у 21 (25,0±4,8%) женщины в основной группе против 7 (9,3±3,3%) в контрольной, хронический сальпингит и оофорит – у 16 (19,0±4,3%) и 4 (5,3±2,6%) соответственно, а также воспалительная болезнь матки – ею страдали 7 (8,3±3,0%) пациенток в основной и 1 (1,3±1,3%) в контрольной группе ($p<0,05$).

По остальным заболеваниям, которые представляли собой в основном состояния, связанные с функциональными изменениями репродуктивной системы, достоверных различий не выявлено.

Что касается перенесенной соматической патологии, то наиболее часто женщины в обеих группах указывали на заболевания системы пищеварения – 19 (22,6±4,5%) и 11 (14,7±4,1%) соответственно, а также ожирение – проблему лишнего веса отметили 35 (41,7±5,4%) женщин в основной и 26 (34,7±5,5%) в контрольной группе ($p>0,05$). Кроме того, 12 (14,3±3,8%) женщин в основной

группе и 8 ($10,1 \pm 3,6\%$) пациенток в контрольной указывали на перенесенную мастопатию. У части женщин – 3 ($3,6 \pm 2,0\%$) и 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) соответственно ($p > 0,05$) – имелись указания на перенесенные заболевания дыхательной системы. 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) женщин с СППБ указывали на патологию сердечно-сосудистой системы – преимущественно варикозную болезнь разной степени выраженности. В контрольной группе таких женщин было 4 ($5,3 \pm 2,6\%$) ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

**Структура перенесенных соматических заболеваний у женщин
сравниваемых групп (% к общему числу женщин в каждой группе)**

Форма заболевания	МКБ - X	Группы женщин		p ₁₋₂
		Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
Детские инфекции	A 38	74 $88,1 \pm 3,6$	61 $81,3 \pm 4,5$	$>0,05$
Заболевания дыхательной системы	J 15	3 $3,6 \pm 2,0$	1 $1,3 \pm 1,3$	$>0,05$
Заболевания системы пищеварения	K 29.4	19 $22,6 \pm 4,5$	11 $14,7 \pm 4,1$	$>0,05$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	I 10	7 $8,3 \pm 3,0$	4 $5,3 \pm 2,6$	$>0,05$
Заболевания нервной системы	N 94	4 $4,8 \pm 2,3$	2 $2,7 \pm 1,8$	$>0,05$
Заболевания почек	N 11.1	2 $2,4 \pm 1,7$	1 $1,3 \pm 1,3$	$>0,05$
Ожирение I – IV степени	E 02	35 $41,7 \pm 5,4$	26 $34,7 \pm 5,5$	$>0,05$
Диффузная и очаговая мастопатия	N 60.1	12 $14,3 \pm 3,8$	8 $10,1 \pm 3,6$	$>0,05$
Всего M \pm m		156 $1,86 \pm 0,1$	114 $1,52 \pm 0,2$	$>0,05$

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различия показателей основной и контрольной группы

Проведенное нами обследование женщин, вошедших в группы, свидетельствовало о том, что в настоящее время структура заболеваемости изменилась.

Так, у пациенток с СППБ на момент включения в группу основной патологией репродуктивной системы являлись синдром предменструального напряжения, который наблюдался у 37 (44,0±5,4%) женщин, неуточненная дисменорея – на неё указали 10 (11,9±3,6%) женщин, на периодические боли в середине менструального цикла жаловались 5 (5,9±2,6%) пациенток. В контрольной группе таких женщин было 33 (44,0±5,8%), 7 (9,3±3,4) и 3 (4,0±2,3%) соответственно. Отметим, что достоверных различий по выделенным показателям не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Структура имеющихся на момент обследования гинекологических заболеваний у женщин сравниваемых групп (% к общему числу женщин в каждой группе)

Форма заболевания	МКБ – X	Группы женщин		p ₁₋₂
		Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
Дисменорея неуточненная	N94.6	10 11,9±3,6	7 9,3±3,4	>0,05
Синдром предменструального напряжения	N 94.3	37 44,0±5,4	33 44,0±5,8	>0,05
Боли в середине менструального цикла	N 94.0	5 5,9±2,6	3 4,0±2,3	>0,05
Всего M±m		52 0,62±0,1	43 0,58±0,1	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различия показателей основной и контрольной группы

Структура соматической патологии в период проведения обследования отражена в табл. 4.

**Структура имеющих на момент обследования соматических заболеваний
у женщин сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Форма заболевания	МКБ – Х	Группы женщин		p ₁₋₂
		Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
Заболевания системы пищева- рения	К 29.4	6 7,1±2,8	5 6,7±2,9	>0,05
Заболевания сердечно- сосудистой системы	I 10	7 8,3±3,0	4 5,3±2,6	>0,05
Заболевания нервной систе- мы	N 94	3 3,6±2,0	1 1,3±1,3	>0,05
Ожирение I – IV степени	E 02	35 41,7±5,4	26 34,7±5,5	>0,05
Всего M±m		51 0,61±0,1	36 0,48±0,1	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различия показателей основной и контрольной группы

Следует отметить, что наиболее часто в обеих группах определялось ожирение, преимущественно первой степени, – в основной группе таких женщин было 35 (41,7±5,4%), в контрольной – 26 (34,7±5,5%). Вегетососудистая дистония и варикозная болезнь – мы отнесли эти заболевания к сердечно-сосудистой патологии – была выявлена у 7 (8,3±3,0%) и 4 (5,3±2,6%) пациенток (p>0,05). Кроме того, у части женщин имелся астено-невротический синдром, который вошел в группу заболеваний нервной системы, – у 3 (3,6±2,0%) и 1 (1,3±1,3%) соответственно (p>0,05).

Кроме информации о перенесенной и сопутствующей гинекологической и соматической патологии нас интересовали сведения о предыдущих беременностях. Отметим, что женщины контрольной группы обследовались в процессе подготовки к ЭКО в связи с мужским фактором бесплодия, в то время как изме-

нений репродуктивной функции и нарушений проходимости маточных труб у них выявлено не было, менструальный цикл оставался стабильным.

В табл. 5 представлены исходы предыдущих беременностей у женщин сравниваемых групп.

Таблица 5

**Число и исходы предыдущих беременностей у женщин выделенных групп
(% от общего числа женщин в каждой группе)**

Исходы беременностей	МКБ-Х	Группы женщин		p ₁₋₂
		Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
Количество родов	0 80.0	6 0,08±0,01	4 0,06±0,01	>0,05
Роды преждевременные	0 60.0	4 0,05±0,01	-	-
Роды срочные	0 80.0	2 0,03±0,01	4 0,06±0,01	<0,05
Количество абортов	0 03	197 2,35±0,1	9 0,12±0,1	<0,05
Аборт медицинский	0 04	2 0,03±0,01	9 0,12±0,01	<0,001
Ранние самопроизвольные аборты на одну женщину	0 03.9	192 2,29±0,1	-	
Поздний самопроизвольный аборт на одну женщину	0.03.9	3 0,04±0,01	-	
Эктопическая беременность	0 00.1	14 0,17±0,01	2 0,02±0,01	<0,001
Всего беременностей	0 20.0	217 2,59±0,2	15 0,2±0,1	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различия показателей основной и контрольной группы

Как видно из данных, представленных в таблице, по общему числу беременностей преимущество было у женщин с СППБ: 217 (2,59±0,2%) по сравнению с 15 (0,2±0,1%) у женщин контрольной группы (p<0,001), в то же время

количество родов до начала обследования у женщин обеих групп не имело достоверных различий – 6 ($0,08 \pm 0,01\%$) и 4 ($0,06 \pm 0,01\%$) соответственно.

Нас интересовали также используемые до планируемой беременности методы контрацепции (табл. 6).

Таблица 6

Используемые методы контрацепции в анамнезе женщин сравниваемых групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

Метод контрацепции	Группы женщин		p ₁₋₂
	Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
Гормональная оральная контрацепция	7 8,3±3,0	5 6,7±2,9	>0,05
Импланты	2 2,4±1,7	2 2,7±1,9	>0,05
Барьерная контрацепция	19 22,6±4,6	16 21,3±4,8	>0,05
Coitus interruptus	25 29,7±5,0	23 30,7±5,4	>0,05
Без контрацепции	31 36,9±5,2	29 38,7±5,7	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – достоверность различия показателей основной и контрольной группы

Согласно полученным сведениям наибольшей популярностью пользовались такие методы, как Coitus interruptus – к нему прибегали 25 ($29,7 \pm 5,0\%$) женщин основной группы и 23 ($30,7 \pm 5,4\%$) женщины группы сравнения ($p > 0,05$) – и барьерная контрацепция – 19 ($22,6 \pm 4,6\%$) и 16 ($21,3 \pm 4,8\%$) соответственно ($p > 0,05$). Небольшая часть пациенток указывала на использование гормональной контрацепции – 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) в основной и 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) в контрольной группе. Не пользовались никакими методами контрацепции 31 ($36,9 \pm 5,2\%$) женщина в основной и 29 ($38,7 \pm 5,7\%$) в контрольной группе.

Таким образом, анамнестические и объективные данные обследования указывали на тот факт, что у женщин, страдающих СППБ, в анамнезе достоверно чаще встречались воспалительные заболевания органов репродуктивной системы. Что касается другой гинекологической и соматической патологии, то достоверных различий в группах не выявлено.

2.2. Методы оценки гормонального профиля

Гормональный профиль женщин, входящих в сравниваемые группы, оценивался в комплексе с применением тестов функциональной диагностики, тестов на овуляцию и определением среднего содержания половых и гипофизарных гормонов в сыворотке крови в динамике менструального цикла.

Забор крови осуществлялся натощак на 6 – 8-й, 21 – 23-й дни менструального цикла. До проведения терапии нами оценивалось содержание эстрадиола- β , прогестерона, пролактина, фоллитропина и лютропина.

Количественная оценка содержания гормонов осуществлялась методом непрямой иммунофлюоресценции (ИФА, ELISSA).

Из тестов функциональной диагностики мы использовали измерение базальной температуры в течение двух менструальных циклов.

Всего было проведено 1590 определений гормонов в сыворотке крови, изучено 318 температурных графиков.

2.3. Методы определения содержания интерлейкинов в сыворотке крови и аспирате из полости матки

Для определения концентрации интерлейкинов нами забиралась кровь из локтевой вены натощак с 8 до 10 часов утра, а также аспират содержимого полости матки на 21 – 23-й дни менструального цикла. Выбор дней забора биологического материала обусловлен гормональными влияниями прогестерона на эндометрий в овуляторном менструальном цикле.

Полученный материал доставлялся немедленно в лабораторию, где проводился непрямой иммуноферментный анализ (ИФА, ELISSA). Концентрацию интерлейкинов IL2, IL4 bIL8 определяли с применением иммуноферментного анализатора StatFax 3200 (США), стандартных тест-систем, рекомендованных экспертной комиссией по наборам реагентов для иммуноферментного (неинфекционные), радиоиммунологического и других видов иммунохимического анализа Комитета по новой медицинской технике Министерства здравоохранения Российской Федерации.

За нормальную концентрацию интерлейкинов мы принимали значения, не выходящие за пределы $M \pm 2\sigma$ контрольной группы женщин. В ходе работы произведено 1908 определений интерлейкинов.

2.4. Методы ультразвукового исследования эндометрия

Ультразвуковое исследование эндометрия проводилось на ультразвуковом аппарате GE Voluson 730 PRO в динамике менструального цикла (6 – 8, 12 – 14 и 21 – 23 дни цикла) до и после проведения лечения. Оценивались размеры и расположение матки, толщина и структура стенок, толщина и структура эндометрия, расположение, размер и структура яичников, наличие в них дополнительных образований.

Всего в процессе выполнения диссертационной работы было проведено 729 ультразвуковых исследований.

2.5. Методы гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование препаратов эндометрия проводилось в лаборатории Самарского областного клинического онкологического диспансера, а также в сети лабораторий «Инвитро». Биоматериал доставлялся в лабораторию в нефиксированном виде в максимально корот-

кие сроки после забора. Кусочки помещали в банки с 10% раствором забуференного формалина и фиксировали в течение 24-48 ч, затем промывали в проточной воде, проводили обезвоживание в восходящей линейке спиртов с применением оборудования для гистологической обработки MC-2. После этого препараты пропитывались парафином, нарезались в санном микротоме. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и гематоксилином по Ван Гизону. Микроскопирование препаратов проводилось на световом микроскопе DigiMicroMini+WiFi.

Морфометрический анализ проводился с использованием фотодокументирования цифровой фотокамерой (разрешение 96 пикселей на дюйм). Препараты фотографировались в 30 полях зрения (окуляр 10x/0,25, объектив 1-0x/0,65). Полученные файлы хранились в формате *.JPG. Далее проводился количественный анализ цифровых изображений в программе ImageTool 3.0 (США).

Всего было проанализировано 4938 изображений.

Иммуногистохимические исследования препаратов проводились согласно стандартному протоколу компании Dako, светооптическое микроскопирование иммуногистохимических препаратов проводилось на DigiMicroMini+WiFi при увеличении в 200, 400 и 800 раз. Отдельно оценивалось содержание рецепторов в железах и строме эндометрия. Для стандартизации полученных результатов оценивалась интенсивность окрашивания клеток в баллах: слабая – 1 балл; умеренная – 2 балла; выраженная – 3 балла. Далее проводился подсчет окрашенных клеток в баллах по формуле: (производная % клеток со слабым окрашиванием) + (производная % клеток с умеренным окрашиванием) + (производная % клеток с выраженным окрашиванием). Полученное число интерпретировалось следующим образом: 0 – 9 баллов – отрицательная реакция; 10 – 99 баллов – слабая реакция; 100 – 199 баллов – умеренная реакция; 200 – 300 баллов – выраженная реакция.

Фотофиксация микропрепаратов осуществлялась камерой-окуляром DCM510 (5,1 Мрх, USB 2.0), морфометрия оцифрованных изображений срезов

проводилась в 50 полях зрения в каждом микропрепарате, результаты подвергались компьютерной обработке (в программе TourView 3.2).

2.6. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась посредством систематизации и обработки полученного материала вариационно-статистическими методами с помощью пакета Stat Soft Statistica 10.0. Для всех полученных показателей вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения ($\sigma = \text{Std. Dev.}$) и стандартная ошибка ($t = \text{Std. Error}$). Достоверность различий между группами проверяли с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при 95% пороге вероятности ($p < 0,05$) (Реброва О.Ю., 2002).

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ, УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ДО ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С СППБ

3.1. Показатели гормонального профиля в сопоставлении с ультразвуковой и гистологической характеристикой эндометрия женщин в группах до проведения лечения

Оценка гормонального профиля и его влияния на эндометрий проводилась по совокупности показателей содержания гормонов в сыворотке крови, результатам тестов функциональной диагностики, ультразвуковой характеристике эндометрия, а также по результатам гистологического исследования эндометрия посредством цуг-биопсии.

Все перечисленные параметры позволили составить представление о готовности репродуктивной системы к планируемой беременности и особенностях организма женщин с СППБ.

Отметим, что, исследуя показатели крови, мы ориентировались на стандарты, представленные лабораторией. Так, референсные значения ФСГ в зависимости от фазы менструального цикла составляли 0,5 – 12,5 мМЕ/мл, ЛГ – 0,5 – 52 мМЕ/мл, ПРЛ – 40,9 – 613 мМЕ/л.

Анализ индивидуальных показателей свидетельствовал о том, что нарушений баланса гипофизарных гормонов у женщин в обеих группах не было. Содержание ФСГ у женщин основной группы в первой фазе менструального цикла в среднем составило $3,6 \pm 0,12$ МЕ/л, при колебании индивидуальных показателей – от 2,5 до 5,4 МЕ/л. В группе контроля среднее содержание ФСГ составило $3,3 \pm 0,15$ МЕ/л ($p > 0,05$), при индивидуальных колебаниях – 2,8-5,9 МЕ/л (табл. 7).

Таблица 7

**Средние показатели содержания фолликулостимулирующего гормона
(МЕ/л) у женщин основной и контрольной группы
(% от общего числа женщин в каждой группе)**

Группы женщин	Дни менструального цикла		
	6–8 день	13–16 день	21–23 день
Основная группа (n=84)	2,1±0,12	5,6±0,11	2,4±0,13
	3,6±0,12 МЕ/л		
Контрольная группа (n=75)	2,4±0,19	5,8±0,13	2,7±0,21
	3,3±0,15 МЕ/л		
p ₁₋₂	>0,05		

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей основной и контрольной группы

Что касается ЛГ, то его средние значения в основной группе находились в пределах 6,5±0,14 МЕ/л, в группе контроля – 6,3±0,21 МЕ/л (p>0,05). Распределение по фазам менструального цикла представлено в табл. 8.

Таблица 8

**Средние показатели содержания лютеинизирующего
гормона (МЕ/л) у женщин основной и контрольной группы
(% от общего числа женщин в каждой группе)**

Группы женщин	Дни менструального цикла		
	6-8 день	13–16 день	21–23 день
Основная группа (n=85)	6,3±0,21	8,1±0,22	5,9±0,31
	6,5±0,14 МЕ/л		
Контрольная группа (n=74)	5,9±0,41	8,3±0,24	6,3±0,18
	6,3±0,21 МЕ/л		
p ₁₋₂	>0,05		

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей основной и контрольной группы

Из данных, представленных в таблице, видно, что в первой фазе менструального цикла среднее значение ЛГ в основной группе составило $6,3 \pm 0,21$ МЕ/л, к середине цикла – $8,1 \pm 0,22$ МЕ/л, во второй фазе цикла – $5,9 \pm 0,31$ МЕ/л. В контрольной группе аналогичные показатели были $5,9 \pm 0,41$ МЕ/л, $8,3 \pm 0,24$ МЕ/л и $6,3 \pm 0,18$ МЕ/л соответственно ($p > 0,05$).

Исследования уровня пролактина свидетельствовали о том, что существенных изменений значений этого гормона, как и ФСГ, ЛГ, не наблюдалось, однако на протяжении менструального цикла его содержание несколько менялось (табл. 9).

Таблица 9

Средние показатели содержания пролактина (мМЕ/л) у женщин основной и контрольной группы
(% от общего числа женщин в каждой группе)

Группы женщин	Дни менструального цикла		
	6–8 день	13–16 день	21–23 день
Основная группа (n=198)	$319,2 \pm 11,5$	$339,4 \pm 12,3$	$410,2 \pm 12,9$
	$359,4 \pm 12,8$ мМЕ/л		
Контрольная группа (n=92)	$298,8 \pm 17,3$	$322,3 \pm 10,2$	$399,8 \pm 16,2$
	$348,3 \pm 16,9$ мМЕ/л		
p_{1-2}	$>0,05$		

Примечание: p_{1-2} – степень достоверности различия показателей основной и контрольной группы

У всех женщин, вошедших в сравниваемые группы, уровень пролактина не превышал средних нормальных значений. В основной группе средние показатели в первую фазу менструального цикла составили $319,2 \pm 11,5$ мМЕ/л, в середине цикла – $339,4 \pm 12,3$ мМЕ/л и во второй фазе – $410,2 \pm 12,9$ мМЕ/л. В контрольной группе уровень пролактина не имел достоверных различий с аналогичным показателем основной группы и составил $298,8 \pm 17,3$ мМЕ/л, $322,3 \pm 10,2$ мМЕ/л и $399,8 \pm 16,2$ мМЕ/л соответственно ($p > 0,05$).

Далее нами были рассмотрены показатели эстрадиола-17 β и прогестерона. Следует отметить, что нормы содержания половых гормонов, представленные лабораторией, были разными в зависимости от фазы менструального цикла и составили: для эстрадиола 17- β – 119,0 – 642,0 пмоль/л, для прогестерона – 0,4 – 79,0 нмоль/л.

Изменения содержания эстрадиола у женщин выделенных групп представлены в табл. 10.

Таблица 10

Средние показатели уровня эстрадиола (пмоль/л) у женщин сравниваемых групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

Группы женщин	Дни менструального цикла		
	6-8 день	13–16 день	21–23 день
Основная группа (n=85)	229,1 \pm 15,7	521,4 \pm 11,7	308,2 \pm 24,1
	421,8 \pm 10,9 пмоль/л		
Контрольная группа (n=74)	234,2 \pm 13,6	541,3 \pm 19,4	283,5 \pm 16,2
	401,4 \pm 14,3 пмоль/л		
p ₁₋₂	>0,05		

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей основной и контрольной группы

Укажем, что как в основной, так и в контрольной группе изменения уровня эстрадиола носили циклический характер с овуляторным подъемом в середине менструального цикла.

Согласно полученным нами данным в фолликулярную фазу цикла в основной группе средний уровень эстрадиола составлял 229,1 \pm 15,7 пмоль/л, в середине менструального цикла его уровень повышался практически в 2 раза и в среднем составлял 521,4 \pm 11,7 пмоль/л, затем к середине секреторной фазы цикла содержание эстрадиола снижалось и составляло 308,2 \pm 24,1 пмоль/л. Аналогичные тенденции прослеживались и в контрольной группе: 234,2 \pm 13,6 пмоль/л, 541,3 \pm 19,4 пмоль/л и 283,5 \pm 16,2 пмоль/л соответственно (p>0,05).

Что касается прогестерона, то его содержание, по нормативным значениям лаборатории, должно находиться в пределах 0,1–89 нмоль/л. Исследования показали, что изменения содержания прогестерона в крови женщин выделенных групп, как и эстрадиола, носили циклический характер, достигая своего пика в лютеиновую фазу менструального цикла (табл. 11).

Таблица 11

**Средние показатели содержания прогестерона (нмоль/л)
у женщин основной и контрольной группы
(% от общего числа женщин в каждой группе)**

Группы женщин	Дни менструального цикла		
	6-8 день	13–16 день	21–23 день
Основная группа (n=85)	1,7±0,2	6,2±0,1	41,9±0,3
	16,7±0,2 нмоль/л		
Контрольная группа (n=74)	2,1±0,1	5,9±0,2	45,2±0,3
	17,5±0,3 нмоль/л		
p ₁₋₂	>0,05		

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей основной и контрольной группы

Отметим, что среднее содержание прогестерона в основной группе составило 16,7±0,2 нмоль/л, в контрольной – 17,5±0,3 нмоль/л (p>0,05). В начале менструального цикла у женщин с СППБ средние значения были минимальными и составили 1,7±0,2 нмоль/л, ближе к середине цикла содержание прогестерона увеличивалось почти в 3 раза и составляло 6,2±0,1 нмоль/л. Наибольшие значения фиксировались к 21-23 дню менструального цикла – 41,9±0,3 нмоль/л. Аналогичные изменения наблюдались и в контрольной группе: 2,1±0,1 нмоль/л, 5,9±0,2 нмоль/л и 45,2±0,3 нмоль/л соответственно (p>0,05).

Таким образом, изменения регуляции и содержания половых гормонов у женщин обеих групп указывали на полноценную овуляцию с последующим образованием желтого тела, что подтверждалось данными ультразвукового исследования органов малого таза и тестами функциональной диагностики.

На рис. 2 и 3 представлена ультразвуковая картина, наблюдаемая в динамике менструального цикла у больной М-вой (основная группа). В яичнике больной отмечается наличие доминантного фолликула и «желтого тела».



Рис. 2. Доминантный фолликул в правом яичнике, 12-й день менструального цикла. Больная М-ва, 24 года (основная группа). Собственное наблюдение

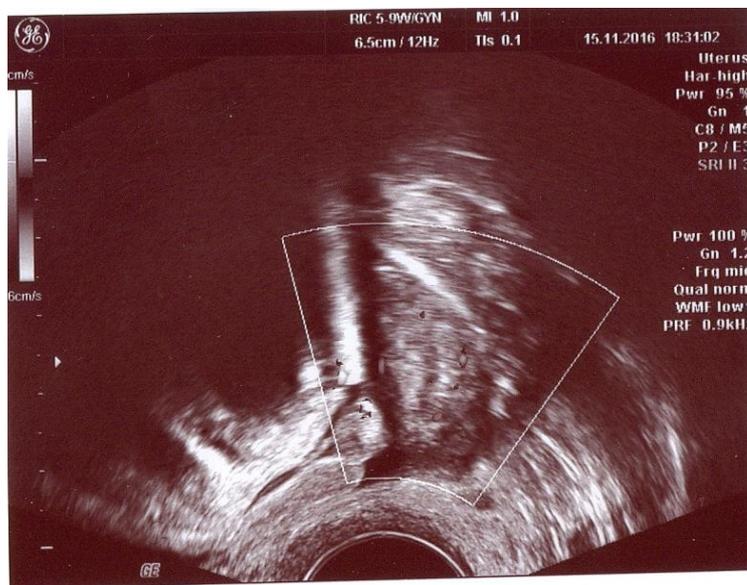


Рис. 3. Желтое тело в правом яичнике, 22-й день менструального цикла. Больная М-ва, 24 года (основная группа). Собственное наблюдение

Обращают на себя внимание толщина и структура эндометрия, зарегистрированные УЗ-аппаратом. Следует отметить, что толщина и структура эндометрия у женщин также подвергались изменениям на протяжении менструального цикла (табл. 12).

Таблица 12

Средние показатели толщины эндометрия (мм) у женщин основной и контрольной группы (% от общего числа женщин в каждой группе)

Группы женщин	Дни менструального цикла		
	6-8 день	13–16 день	21–23 день
Основная группа (n=85)	5,4±0,2	9,3±0,1	10,1±0,2
Контрольная группа (n=74)	5,1±0,3	10,8±0,2	12,7±0,3
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей основной и контрольной группы

Так, средние значения толщины эндометрия в начале менструального цикла составляли в основной группе 5,4±0,2 мм, в контрольной – 5,1±0,3 мм (p>0,05). Ближе к середине менструального цикла его толщина увеличивалась почти в 2 раза и составляла 9,3±0,1 мм и 10,8±0,2 мм соответственно (p>0,05). Однако далее, к 21-23 дню менструального цикла, наблюдалось достоверное различие значений толщины эндометрия. Отметим, что согласно данным литературы толщина эндометрия при ультразвуковом исследовании находится в пределах 10-15 мм (Медведев М.В. и соавт., 1997), следовательно, полученные нами показатели соответствуют норме, однако имеется достоверное различие: у женщин с СППБ толщина эндометрия составляет 10,1±0,2 мм, в то время как у пациенток группы контроля – 12,7±0,3 мм (p<0,001). Данные о структуре эндометрия приведены на рис. 4 и 5.

Укажем, что у всех женщин в обеих группах структура эндометрия не имела патологии и в первую фазу цикла была трехслойной, в фазу секреции – четырехслойной.



Рис. 4. Толщина и структура эндометрия на 8-й день менструального цикла.

Больная П-ва, 29 лет (основная группа). Собственное наблюдение



Рис. 5. Толщина и структура эндометрия на 23-й день менструального цикла.

Больная П-ва, 29 лет (основная группа). Собственное наблюдение

Результаты измерения базальной температуры как наиболее информативного теста функциональной диагностики, подтверждающего наличие овуляции

и полноценность функционирования желтого тела, также свидетельствовали о том, что нарушений в регуляции менструального цикла у женщин в обеих группах не было (рис. 6).

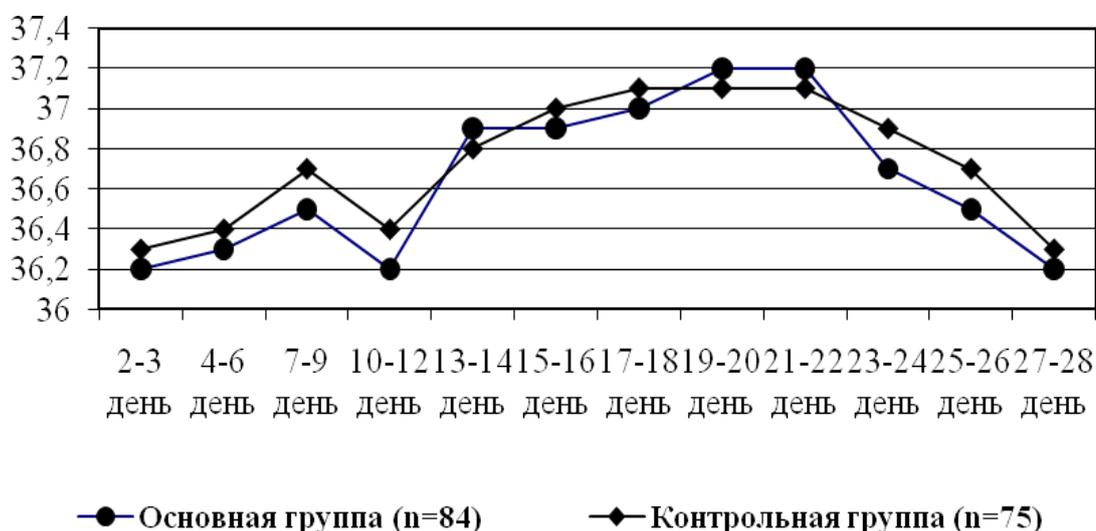


Рис. 6. График средней базальной температуры у женщин в группах

Отметим, что по данным измерения базальной температуры в обеих группах длительность секреторной фазы менструального цикла была достаточной для имплантации и сохранения беременности.

Далее нами было проведено гистологическое исследование. На основании его результатов в совокупности с полученными результатами гормональных и инструментальных исследований предстояло оценить состояние эндометрия и его готовность к гестации. Гистологически нами оценивались такие показатели, как толщина слоя, наличие волокон, структура эндометрия (наличие и структура желез).

В результате проведенных исследований было установлено, что на 21-23-й день цикла толщина эндометрия у женщин основной группы составила $11,4 \pm 0,1$ мм, в контрольной группе – $10,9 \pm 0,2$ мм ($p > 0,05$). Структура эндометрия в группах не имела достоверных различий и характеризовалась следующим образом. Базальный слой содержал большое количество аргирофильных и кол-

лагеновых волокон, располагающихся упорядоченно в соединительной ткани. Цилиндрический эпителий был однорядным, железы расширены, со складчатыми стенками, располагались на равном расстоянии друг от друга, были заполнены секретом, апикальный край был ровным. В цитоплазме клеток эндометрия имелось много вакуолей, ядра занимали примерно треть клеток и располагались в центре. Вплотную к базальной мембране находились лимфоциты. Толщина функционального слоя эндометрия у женщин основной группы в среднем составила $6,3 \pm 0,4$ мм, контрольной группы – $6,5 \pm 0,4$ мм ($p > 0,05$). Функциональный слой четко делился на спонгиозный и контактный слои, в нем присутствовали децидуальные изменения: имелись зернистые и тучные клетки, единичные лимфоциты, спиралевидные или клубковидные сосуды (рис. 7).

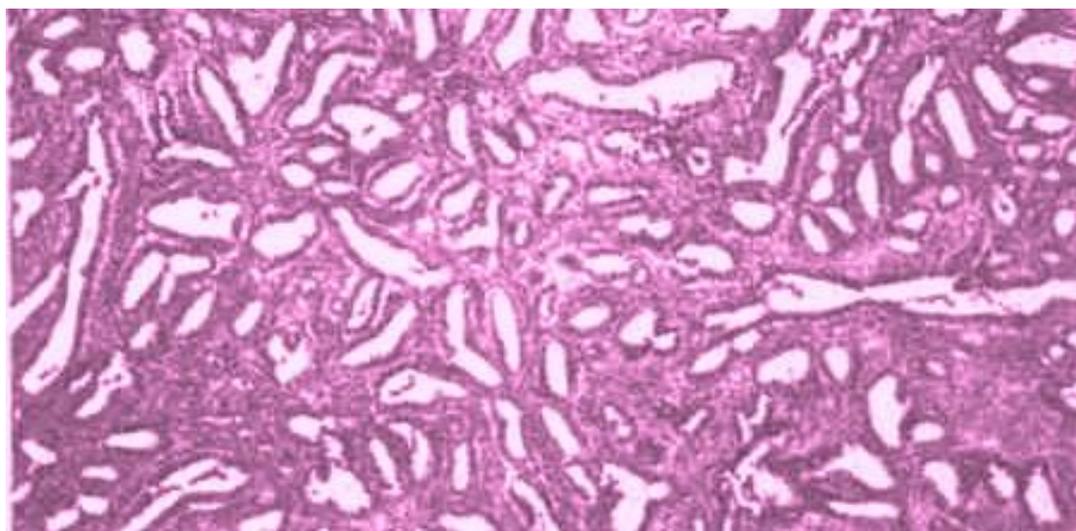


Рис. 7. Эндометрий в фазу поздней секреции. Пациентка М-ва, 1988 г.р. – основная группа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$.

Собственное наблюдение

Таким образом, гистологическая, ультразвуковая и функциональная диагностика не выявила значимых различий в состоянии эндометрия и готовности его к гестации у женщин основной и контрольной группы.

С учетом анамнеза женщин основной группы для выяснения причин невынашивания нами также был проведен иммуногистохимический анализ со-

держания эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в биоптатах эндометрия. Установлено, что распределение в железах и строме эстрогеновых и прогестероновых рецепторов было разным. Так, у женщин основной группы содержание эстрогеновых рецепторов в лютеиновую фазу менструального цикла (на 21-24 дни менструального цикла, «окно имплантации») в железах эндометрия составляло от 20 до 160, при этом среднее значение составило $31,5 \pm 3,6$ балла. Что касается стромы, то там содержание эстрогеновых рецепторов (эстроген- α) варьировало от 10 до 90 и среднее значение составило $23,3 \pm 2,8$ балла.

В контрольной группе индивидуальные показатели колебались в тех же пределах, однако среднее значение в железах составило $52,4 \pm 3,1$, а в строме – $48,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,05$) (рис. 8).

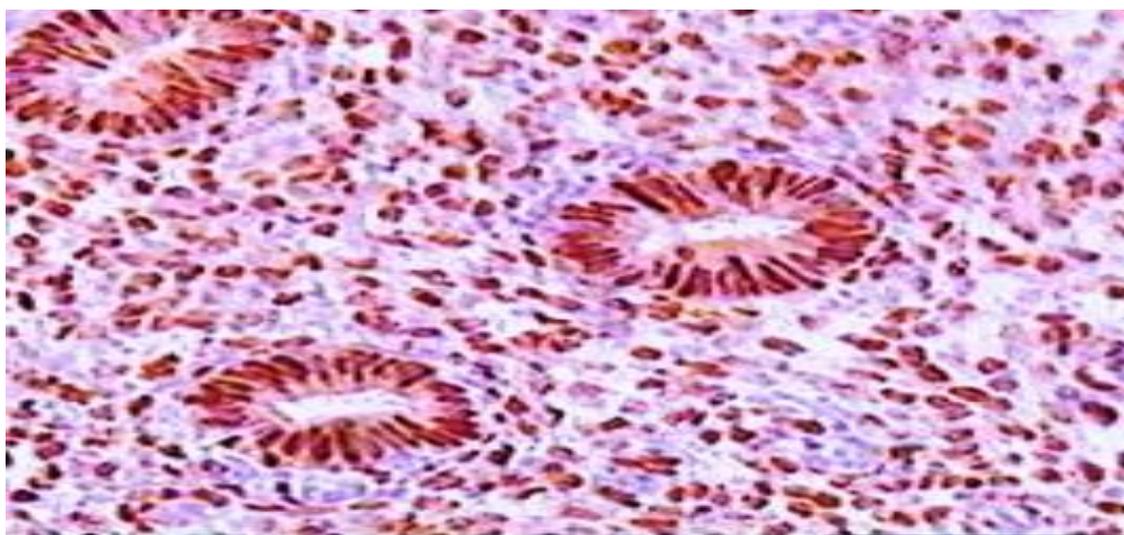


Рис. 8. Распределение эстрогеновых α -рецепторов в железах эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла. Пациентка М-ва, 1988 г.р. – основная группа. Собственное наблюдение. Ув. $\times 400$

Содержание прогестероновых рецепторов в железах в основной группе варьировало от 25 до 210 баллов и в среднем составило $173,6 \pm 24,1$ балла, в строме вариации отмечались в пределах 20-190, среднее значение составило $161,2 \pm 27,3$ балла. В контрольной группе аналогичные показатели составляли $180,4 \pm 29,2$ и $169,3 \pm 24,8$ балла соответственно ($p > 0,05$) (рис. 9).

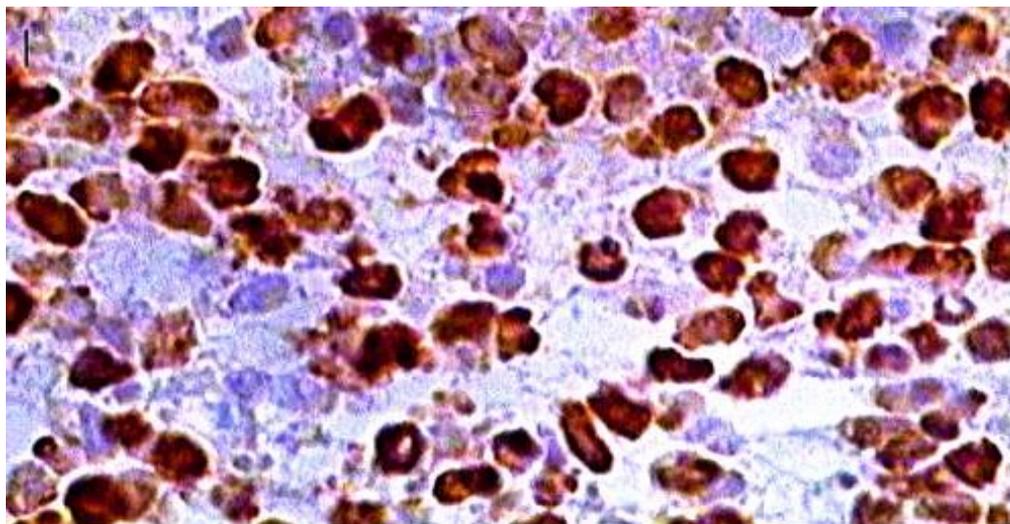


Рис. 9. Распределение прогестероновых рецепторов в строме эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла. Пациентка М-ва, 1988 г.р. – основная группа. Собственное наблюдение. Ув. x 400

Таким образом, анализ иммуногистохимических показателей эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла свидетельствовал о достоверной разнице в содержании эстрогеновых рецепторов, которых было достоверно меньше у женщин с СППБ. В то же время достоверных различий по содержанию рецепторов прогестерона ни в строме, ни в железах выявлено не было.

Далее нами был проведен анализ соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в стромеу обследуемых пациенток, поскольку именно состояние стромы определяет возможность и успешность имплантации. В норме это соотношение варьирует в пределах от 2 до 4 (Ю.Э. Доброхотова, Р.И. и соавт., 2008; В. Seckin, E. Sarikaya и соавт., 2012 и др.). Соотношение ПР/ЭР в основной группе составило $6,92 \pm 1,2$, в то время как в контрольной группе – $3,47 \pm 2,2$ ($p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на то, что достоверной разницы в соотношении прогестероновых и эстрогеновых рецепторов статистически не выявлено, наблюдался явный дефицит эстрогеновых рецепторов у женщин с СППБ, что могло в последующем влиять на характер течения гестационного процесса.

Для обоснования лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение предстоящей беременности, нами были проведены исследования интерлейкинов, содержание которых дает дополнительное представление о гормональном влиянии на эндометрий. Об этом подробно говорится в следующей подглаве.

3.2. Исследование интерлейкинов в сыворотке крови и аспирате из полости матки до проведения терапии у женщин в сравниваемых группах

Исследование интерлейкинов проводилось нами как в сыворотке крови, так и в аспиратах из полости матки.

Содержание интерлейкинов в сыворотке крови представлено в табл. 13. Отметим, что забор крови и аспиратов из полости матки осуществлялся с 21 по 23 день менструального цикла.

Таблица 13

Среднее содержание интерлейкинов в сыворотке крови женщин сравниваемых групп

Название	Среднее значение (пкг/мл)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
ИЛ-2	0,31±0,1	0,29±0,1	>0,05
ИЛ-4	26,1±2,4	27,2±3,1	>0,05
ИЛ-8	24,1±2,2	25,3±3,1	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Из данных, представленных в таблице, видно, что в периферической крови содержание интерлейкинов не имело достоверных различий в группах. В основной группе получены следующие показатели: ИЛ-2 $-0,31 \pm 0,1$ пкг/мл, ИЛ-4 $-26,1 \pm 2,4$ пкг/мл, ИЛ-8 $-24,1 \pm 2,2$ пкг/мл; в контрольной группе соответственно $0,29 \pm 0,1$, $27,2 \pm 3,1$ и $25,3 \pm 3,1$ пкг/мл ($p > 0,05$) (рис. 10).

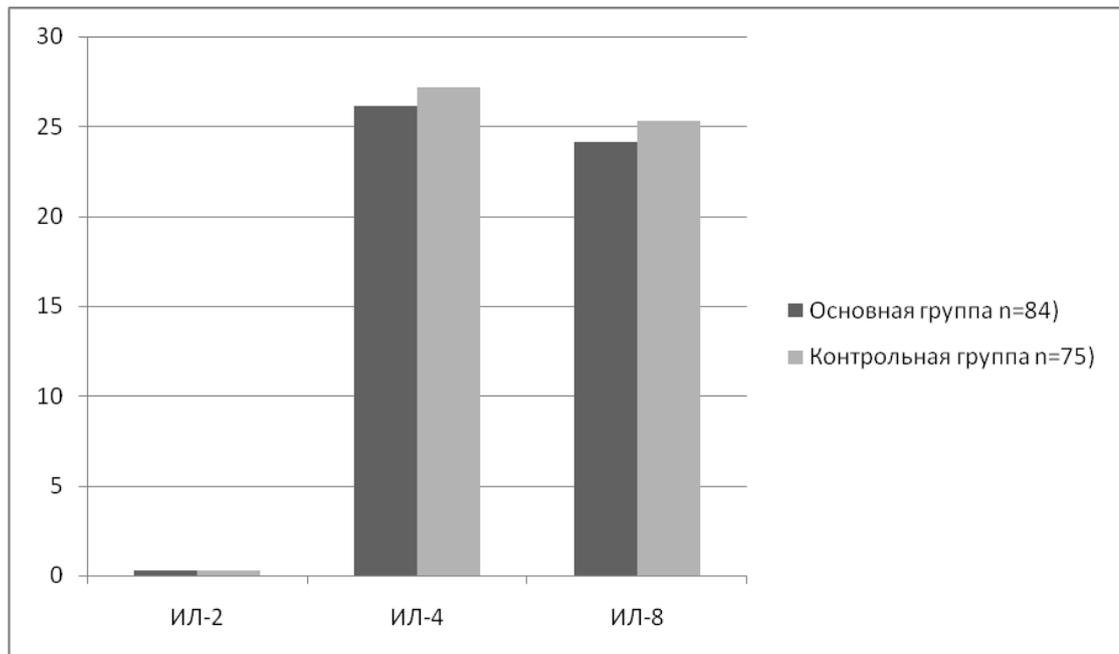


Рис. 10. Содержание интерлейкинов в периферической крови женщин сравниваемых групп

Однако при рассмотрении содержания интерлейкинов в аспиратах из полости матки картина сложилась совершенно иная. Было установлено, что средние значения как в основной, так и в контрольной группе существенно превышали нормативные показатели периферической крови, что, на наш взгляд, обусловлено локальными изменениями, происходящими в эндометрии. Это согласуется с данными литературы [Алегина Е.В., 2015; Alkhuriji A.F. и соавт., 2013 и др.].

При сопоставлении полученных результатов гистологического исследования с содержанием интерлейкинов в аспирате из полости матки выявлено, что у всех женщин с гистологически нормальным эндометрием содержание ин-

терлейкинов было изменено. Причем изменения характеризовались как проявление локальной воспалительной реакции.

Индивидуальные колебания содержания ИЛ-2 в аспиратах из полости матки у женщин в основной группе находились в пределах 10–200 пкг/мл при среднем значении $153,3 \pm 9,5$ пкг/мл. В контрольной группе этот показатель был достоверно ниже и составил $38,1 \pm 7,4$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Содержание ИЛ-4 варьировало в группах от 150 до 1200 пкг/мл при средних показателях в основной группе $836,2 \pm 11,8$ пкг/мл, в группе контроля – $572,8 \pm 12,9$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Содержание ИЛ-8 варьировало от 100 до 2400 пкг/мл, в группе женщин с СППБ оно составило $1298,5 \pm 31,6$ пкг/мл, в группе контроля – $982,6 \pm 28,2$ пкг/мл ($p < 0,001$) (табл. 14).

Таблица 14

Среднее содержание интерлейкинов в аспиратах из матки женщин сравниваемых групп (% от общего числа женщин в каждой группе)

Название	Среднее значение (пкг/мл)		P ₁₋₂
	Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=75)	
ИЛ-2	$153,3 \pm 9,5$	$38,1 \pm 7,4$	<0,001
ИЛ-4	$836,2 \pm 11,8$	$572,8 \pm 12,9$	<0,001
ИЛ-8	$1298,5 \pm 31,6$	$982,6 \pm 28,2$	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Из данных, приведенных в табл. 14, следует, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности содержание интерлейкина-2 было повышено в 4 раза по сравнению с женщинами контрольной группы. У них отмечалось также значительное повышение уровня интерлейкина-4 – в 1,5 раза.

Что касается интерлейкина-8, то его содержание в основной группе было на 30% выше, чем у женщин контрольной группы (рис. 11).

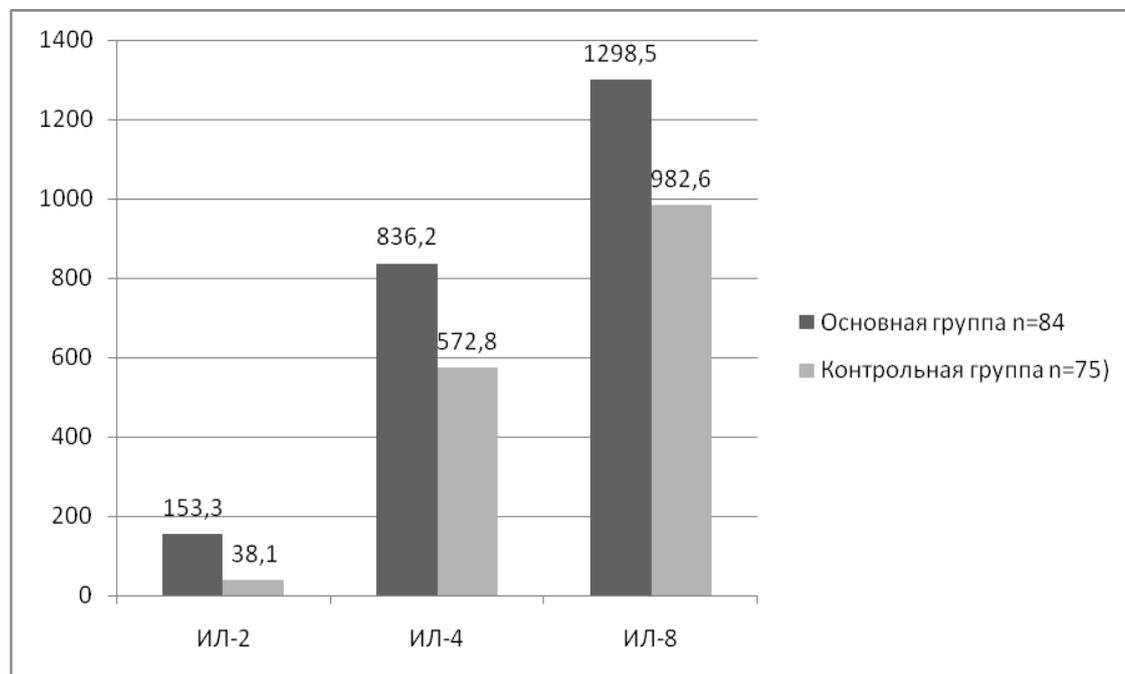


Рис. 11. Содержание интерлейкинов в аспиратах из полости матки пациенток основной и контрольной группы

Таким образом, у женщин с СППБ при нормальном уровне половых гормонов в крови и сохраненном овуляторном менструальном цикле имелись изменения эндометрия, которые выражались в снижении содержания эстрогеновых рецепторов в лютеиновую фазу менструального цикла, повышении уровня провоспалительных цитокинов и локальном изменении иммунитета.

С учетом полученных данных нами были оценены результаты фармакологической коррекции состояния эндометрия, чему посвящена следующая глава.

Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СППБ С УЧЕТОМ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

4.1. Алгоритм догестационной подготовки женщин с СППБ

Предлагаемый нами алгоритм догестационной подготовки женщин с СППБ включает комплексную оценку состояния эндометрия, коррекцию и синхронизацию «окна рецептивности» с овуляцией.

Комплексная оценка состояния эндометрия проводится на основе ультразвуковой характеристики, иммуногистохимической картины рецептивности, а также определения содержания значимых для имплантации интерлейкинов.

Беременность целесообразно планировать после нормализации всех лабораторных показателей.

Отметим, что на подготовительном этапе нами предложено введение препаратов 17- β -этинилэстрадиола с целью повышения экспрессии рецепторов к половым гормонам, а также усиления чувствительности эндометрия к прогестероновому воздействию.

Описание биологического действия препаратов, содержащих 17- β -этинилэстрадиол, и необходимости их применения в случаях недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) цикла, обусловленной гипоестрогенией на этапе селекции доминантного фолликула, встречается в современной литературе [Побединский Н.М. и соавт., 2000; Сметник В.П. и соавт., 2001; Тищенко А.Н. и соавт., 2015 и др.], однако вопросы о времени введения этих препаратов и сочетании их с другими лекарственными средствами в целях подготовки к последующей беременности остаются дискуссионными. Нами предложен следующий вариант терапии НЛФ (рис.12).

АЛГОРИТМ ДОГЕСТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С СППБ

До начала терапии (1 менструальный цикл)

1. Полное клиническое обследование
2. Ультразвуковая, иммуногистохимическая и иммунологическая оценка состояния эндометрия
3. Общеукрепляющие мероприятия: соблюдение режима труда и отдыха, полноценный сон, циклическая витаминотерапия (вит. группы А,С,Е, фолиевая кислота), прием фитоэстрогенов



После полного обследования и установления имеющихся нарушений
(3 менструальных цикла)

1. С 5 по 21 день менструального цикла назначаются препараты 17-β-этинилэстрадиола (ТТС-25, ТТС-100, дивигель, прогинова, дерместрил и т.д.). Способ введения препарата определяется индивидуально
2. С 16 по 25 день менструального цикла – препараты прогестерона (прогестерон, утрожестан)
3. На 21 день менструального цикла – хорионический гонадотропин человеческого 5000-10000 Ед однократно



Повторное обследование и планирование беременности

1. Повторная ультразвуковая, иммуногистохимическая и иммунологическая оценка состояния эндометрия



При наступлении беременности – мероприятия, направленные на формирование полноценного хориона и развитие гестации



При отсутствии беременности – режим ожидания в течение 6 мес.

Рис. 12. Алгоритм подготовки женщин с СППБ к беременности

При наступлении беременности следует продолжить прием прогестерона, препаратов, содержащих фолиевую кислоту, в среднетерапевтических дозировках.

Далее до 12 недель беременности назначается полное обследование и ведение беременности в случае развития осложнений согласно установленному порядку. В настоящее время действует приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г. Зарегистрирован в Минюсте России 02.04.2013 № 27960.

4.2. Состояние эндометрия у женщин с СППБ по данным УЗИ и иммуногистохимического исследования после лечения

Оценка результатов проводимой терапии осуществлялась нами через 3 месяца лечения у всех женщин с СППБ.

Ультразвуковые показатели состояния эндометрия женщин основной группы представлены в табл. 15. Отметим, что структура и слойность эндометрия в разные фазы цикла не имели патологии.

Таблица 15

Средние показатели толщины эндометрия (мм) у женщин основной группы до и после лечения (% от общего числа женщин)

Основная группа (n=85)	Дни менструального цикла		
	6–8 день	13–16 день	21–23 день
До лечения	5,4±0,2	9,3±0,1	10,1±0,2
После лечения	5,3±0,2	11,2±0,1	12,2±0,2
p ₁₋₂	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей до и после лечения в основной группе

Из представленных данных видно, что до и после лечения в начале менструального цикла средние значения толщины эндометрия были практически одинаковы – $5,4 \pm 0,2$ мм и $5,3 \pm 0,2$ мм соответственно ($p > 0,05$). Однако с 13 дня менструального цикла после лечения толщина эндометрия была достоверно больше, чем до лечения: $11,2 \pm 0,1$ мм и $9,3 \pm 0,1$ мм соответственно ($p < 0,001$), та же картина наблюдалась и в фазу поздней секреции на 21-23 дни цикла – $12,2 \pm 0,2$ мм после проведения терапии и $10,1 \pm 0,2$ мм до лечения ($p < 0,001$) (рис. 13).

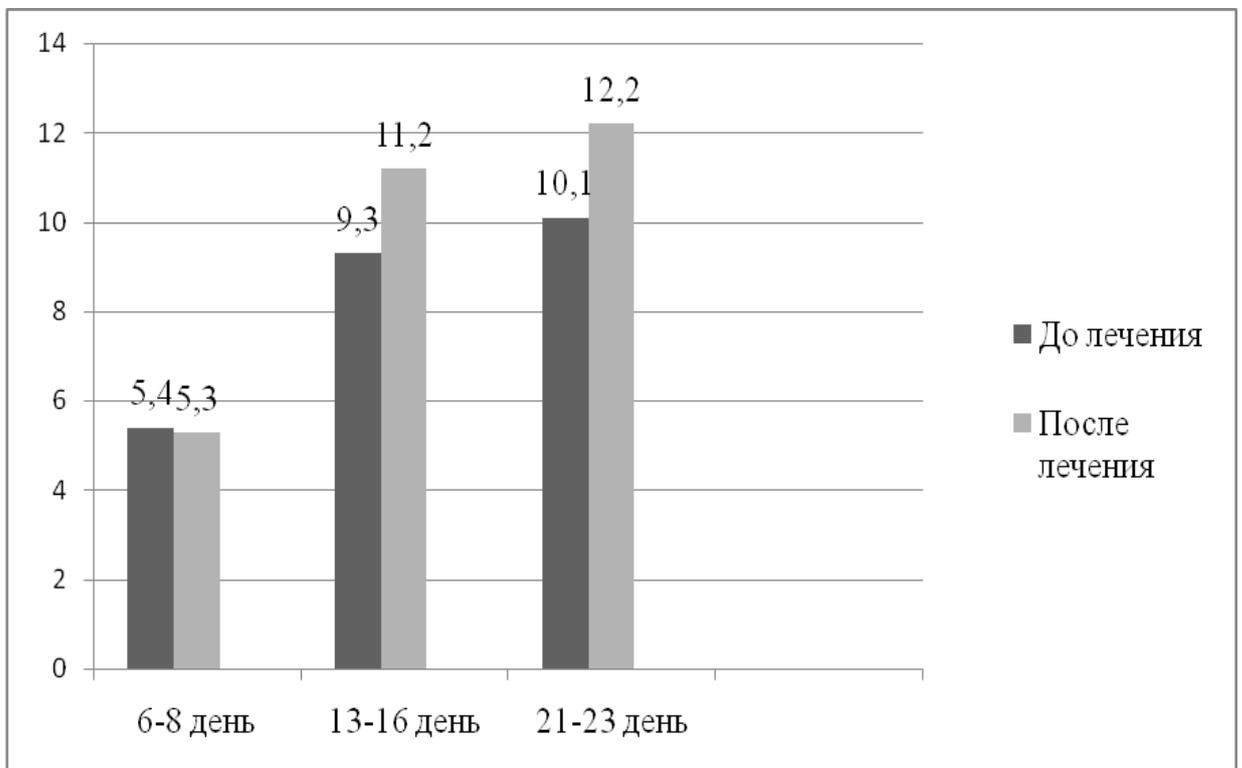


Рис. 13. Средние показатели толщины эндометрия у женщин основной группы до и после проведенной терапии (мм)

Иммуногистохимические исследования также свидетельствовали о произошедших структурных изменениях эндометрия после проведенного лечения (табл. 16).

Средние показатели распределения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме эндометрия у женщин основной группы до и после лечения на 21-24 дни менструального цикла (в баллах)

Основная группа (n=85)	Содержание рецепторов (M±m)		P ₁₋₂
	До лечения	После лечения	
Эстрогеновые α-рецепторы в строме	23,3±2,8	51,4±3,2	<0,001
Эстрогеновые α-рецепторы в железах	31,5±3,6	49,6±2,8	<0,01
Прогестероновые рецепторы в строме	161,2±27,3	159,7±18,9	>0,05
Прогестероновые рецепторы в железах	173,6±24,1	176,3±16,8	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей до и после лечения в основной группе

Полученные нами данные свидетельствовали о том, что после проведенного лечения в строме и железах женщин основной группы достоверно увеличилось число эстрогеновых рецепторов, что важно для полноценной имплантации. Число прогестероновых рецепторов при этом оставалось практически в прежних пределах (рис. 14).

Если до лечения содержание в строме эстрогеновых α-рецепторов составляло 23,3±2,8 балла, то через 3 месяца предложенной нами терапии их число увеличилось почти в два раза и составило 51,4±3,2 балла (p<0,001). Те же тенденции отмечались и в железах эндометрия. До лечения количество эстрогеновых α-рецепторов составляло 31,5±3,6 балла, после лечения – 49,6±2,8 балла (p<0,01).

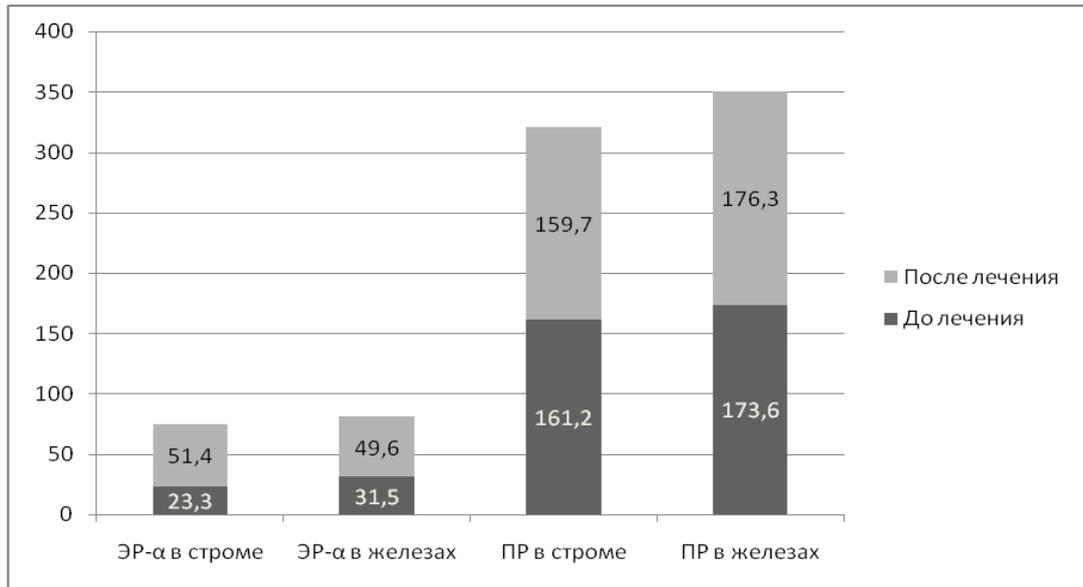


Рис. 14. Среднее содержание эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме женщин основной группы до и после лечения (в баллах)

Уменьшилось также соотношение ПР/ЭР в строме и составило $3,1 \pm 0,1$, что соответствует представлениям о нормальной готовности эндометрия к гестационному процессу.

Заслуживали внимания также результаты исследования интерлейкинов в аспиратах из полости матки женщин с СППБ (табл. 17).

Таблица 17

Среднее содержание интерлейкинов в аспиратах из матки женщин основной группы до и после лечения на 21-23 день менструального цикла (% от общего числа женщин)

Основная группа (n=85)	Среднее значение (пкг/мл)		p ₁₋₂
	До лечения	После лечения	
ИЛ-2	153,3±9,5	41,4±5,4	<0,001
ИЛ-4	836,2±11,8	521,6±11,7	<0,001
ИЛ-8	1298,5±31,6	820,2±16,5	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – степень достоверности различия показателей до и после лечения в основной группе

В процессе исследования было установлено, что после лечения уровни всех интерлейкинов в аспиратах из полости матки достоверно снизились, особенно заметно это снижение было у ИЛ-2 – почти в 4 раза. До лечения значения ИЛ-2 находились в пределах $153,3 \pm 9,5$ пкг/мл, после лечения $41,4 \pm 5,4$ пкг/мл ($p < 0,001$). Снижение ИЛ-4 и ИЛ-8 было менее значительным – в 1,6 раза; после лечения показатели составили $521,6 \pm 11,7$ пкг/мл и $820,2 \pm 16,5$ пкг/мл соответственно (рис. 15).

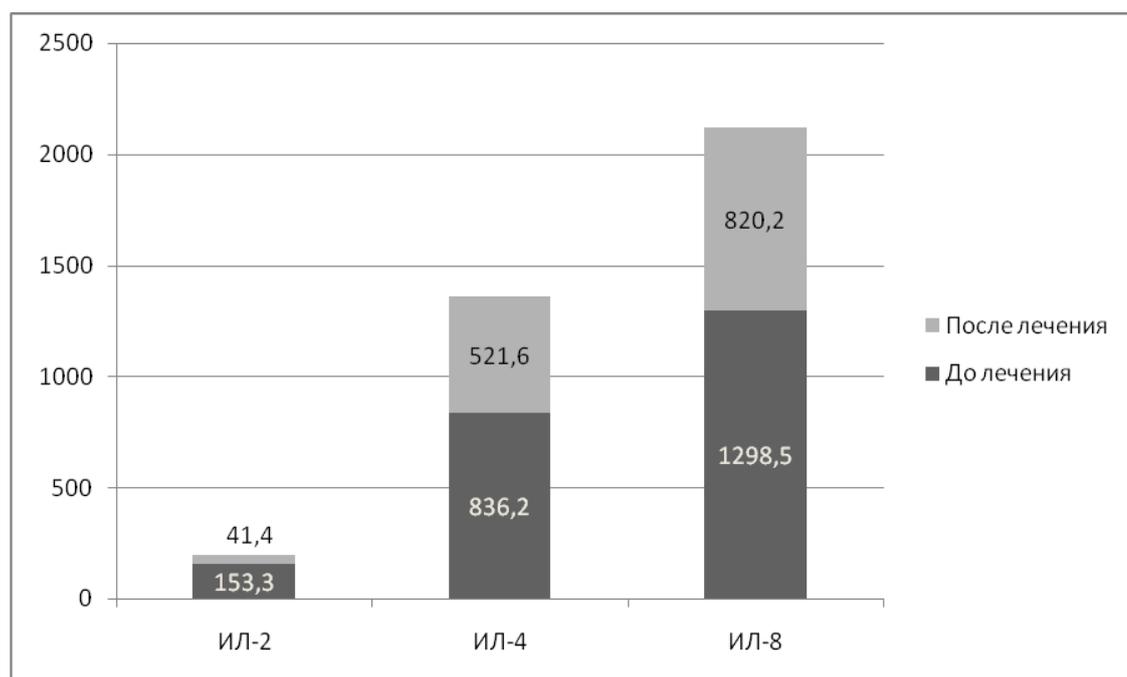


Рис. 15. Среднее содержание интерлейкинов в аспиратах из полости матки у женщин основной группы (пкг/мл)

Таким образом, проведенная терапия способствовала нормализации состояния эндометрия на догестационном этапе. Для оценки эффективности предлагаемого лечения нами были проанализированы особенности течения и исходы беременности, которые подробно описываются в следующей подглаве.

4.3. Тактика ведения беременности и ее исходы у женщин с СППБ

Как было сказано выше, тактика ведения женщин с СППБ основывалась на порядке оказания медицинской помощи, предусмотренном действующими приказами МЗ РФ и стандартами, принятыми медицинскими учреждениями.

В течение ближайших 6 месяцев после окончания подготовки к гестации беременность наступила у всех 84 женщин основной группы. Укажем, что сравнивать характер течения беременности у женщин с СППБ и без этого диагноза, на наш взгляд, было неправомерно, поскольку пациентки контрольной группы беременели посредством ЭКО, в дальнейшем по отношению к ним осуществлялась гормональная поддержка гестации. Таким образом, нами оценивалось течение беременности непосредственно у пациенток основной группы.

Отметим, что все женщины были заинтересованы в вынашивании беременности, поэтому ведение их осуществлялось с самых ранних сроков.

После установления факта маточной беременности посредством определения уровня ХГЧ и ультразвукового сканирования состояния плодного яйца (цервикометрии, УЗИ), с учетом скорректированной НЛФ, всем женщинам продолжали вводить производные прегнена (прогестерона) в среднетерапевтических дозировках (200-300 мг/сут) или прегнадиена (дидрогестерона – 20-30 мг в сутки), назначались комплексная витаминотерапия, седативные фиточаи.

В критические сроки гестации (сроки прерывания предыдущих беременностей) проводилась профилактика невынашивания беременности в условиях гинекологического стационара.

Оценивая характер течения настоящей беременности, следует отметить, что начало ее осложнилось развитием раннего токсикоза у 18 (21,4±4,5%) пациенток. У всех женщин он протекал в легкой форме и не требовал госпитализации (табл. 18).

Кроме того, в первом триместре беременности у 35 (41,7±5,4%) женщин были выявлены признаки угрозы прерывания беременности, которые требовали дополнительной коррекции в условиях стационара. У 11 (13,0±3,7%) пациенток зарегистрированы кровотечения, не связанные с отслойкой плодного яйца и нарушениями хориона (рис. 16).

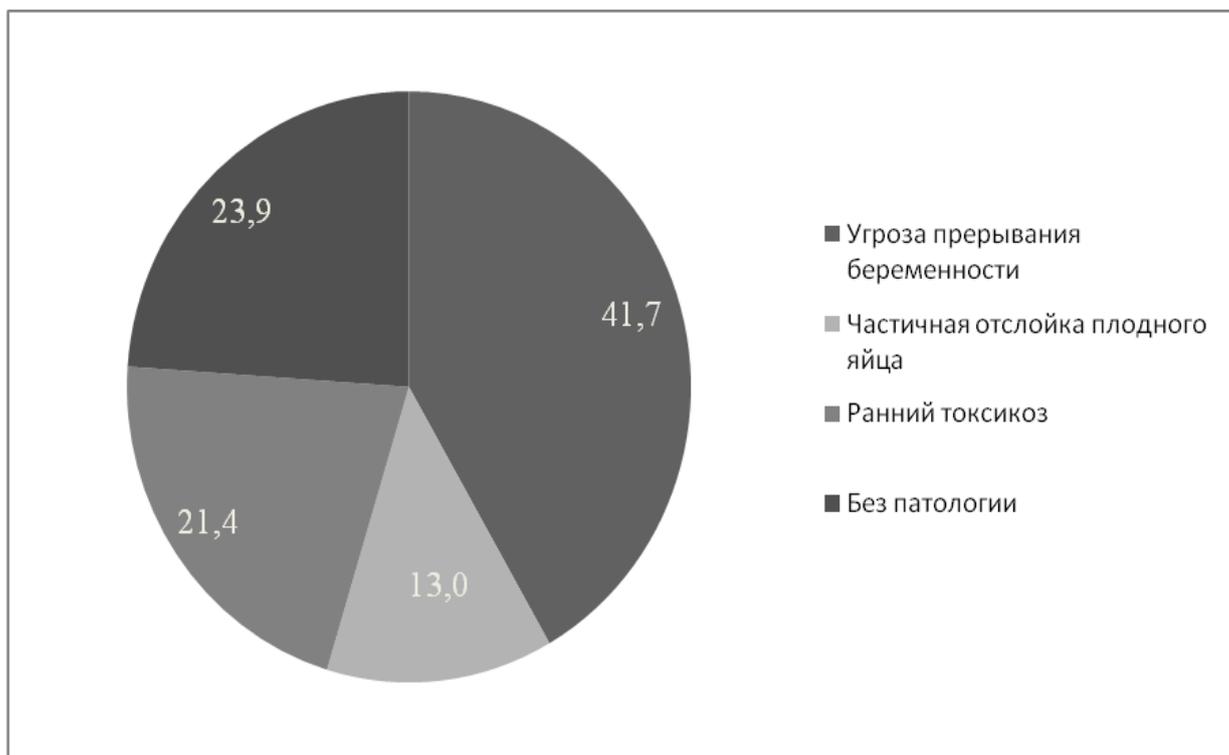


Рис. 16. Патология I триместра беременности у женщин основной группы

Во втором триместре беременности структура осложнений несколько изменилась. Наиболее распространенным осложнением оказалась анемия беременных, преимущественно легкой степени, – ею страдали 22 (26,2±4,8%) беременных, на втором месте были осложнения, связанные с недостаточностью плацентарного комплекса, которые проявлялись нарушениями кровотока плаценты (по данным доплерометрии, преимущественно IA степени), – они отмечались у 19 (22,6±4,5%) женщин. Регистрировались также немногочисленные случаи гипертензии, обусловленной беременностью, без значительной протеи-

нурии – у 3 (3,6±2,0%) пациенток. У 2 (2,4±1,7%) женщин были выявлены отеки и определялась протеинурия без гипертензии. Кроме того, 2 (2,4±1,7%) пациентки были госпитализированы в стационар с признаками угрозы преждевременных родов (рис. 17).

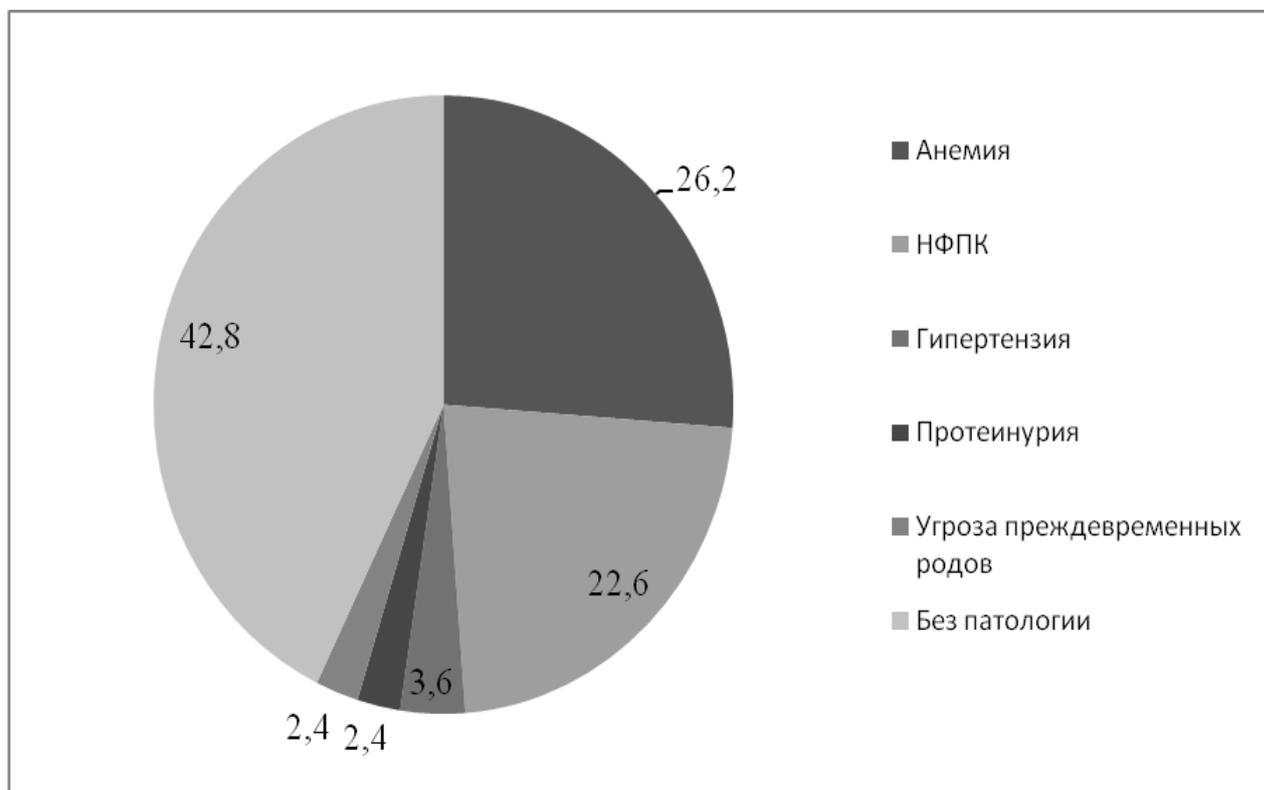


Рис. 17. Осложнения II триместра беременности у женщин основной группы

В третьем триместре число осложнений увеличилось. В их структуре первое место заняли отеки, отмечавшиеся у 41 (48,8±5,5%) женщины, на втором месте были анемии, преимущественно легкой степени, – у 29 (34,5±5,2%). На третьей позиции оказались плацентарные нарушения, характеризующиеся преждевременным старением плаценты и нарушением ее кровотока, определяемые ультразвуковыми методами, – они зарегистрированы у 22 (26,2±4,8%) пациенток (рис. 18).

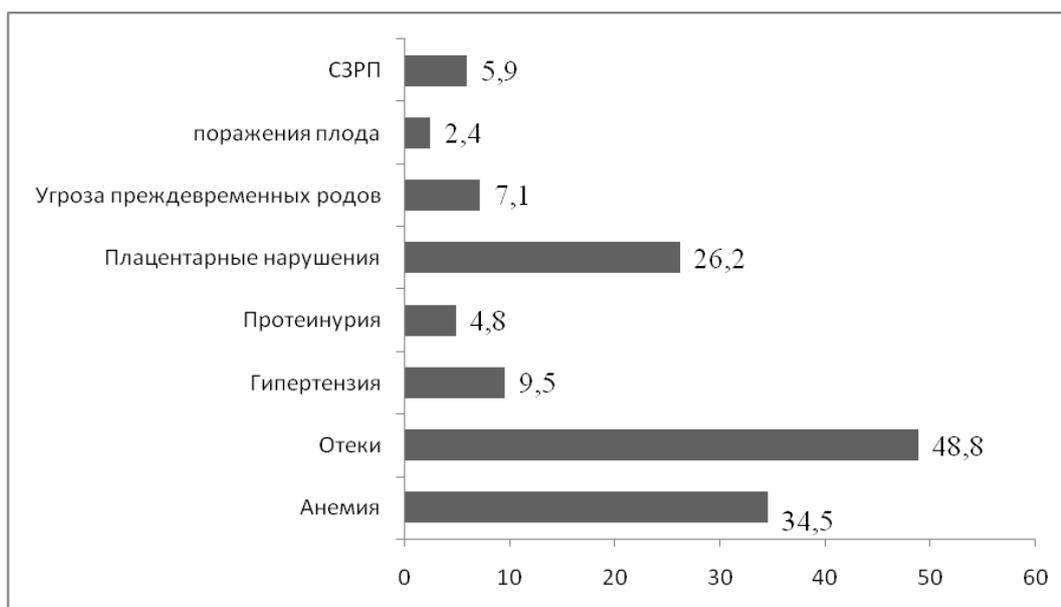


Рис. 18. Осложнения III триместра беременности у женщин основной группы

Сводные данные об осложнениях беременности у женщин основной группы в соответствии с МКБ-10 приведены в табл. 18.

Таблица 18

Осложнения беременности у женщин с СППБ в зависимости от срока гестации (% от общего числа женщин в группе)

Осложнения гестации (МКБ-10)	Основная группа (n=85)		
	I триместр (до 13 недель)	II триместр (14-27 недель)	III триместр (28-40 недель)
1	2	3	4
<u>O21.0</u> Рвота беременных легкая или умеренная (до 10 раз в сутки, потеря массы тела не превышает 2-3 кг)	18 21,4±4,5	-	-
<u>O99.0</u> Анемия, осложняющая беременность, деторождение, послеродовый период	-	22 26,2±4,8	29 34,5±5,2
<u>O20.0</u> Угрожающий аборт	35 41,7±5,4	-	-

1	2	3	4
<u>О20.8</u> Другие кровотечения в ранние сроки беременности	11 13,0±3,7	-	-
<u>О12.0</u> Отеки, вызванные беременностью	-	-	41 48,8±5,5
<u>О13</u> Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	-	3 3,6±2,0	8 9,5±3,2
<u>О12</u> (кроме <u>О12.0</u>) Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	-	2 2,4±1,7	4 4,8±2,3
043.8 Другие плацентарные нарушения	-	19 22,6±4,5	22 26,2±4,8
<u>Об0</u> Преждевременные роды (угроза)	-	2 2,4±1,7	6 7,1±2,8
P02. Поражения плода и новорождённого, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек	-	-	2 2,4±1,7
P05. Замедленный рост и недостаточность питания плода	-	-	5 5,9±2,6
Всего осложнений (M±m)	64 0,77±0,1	48 0,58±0,2	116 1,38±0,2

Отметим, что, несмотря на большое число осложнений, их коррекция проводилась достаточно успешно. Проявления со стороны плода, такие как задержка его развития или признаки гипоксии, отмечались в 5 (5,9±2,6%) и 2 (2,4±1,7%) случаях соответственно. Угроза преждевременных родов (до 37 недель беременности) возникла у 6 (7,1±2,8%) женщин. Вместе с тем общее число осложнений гестации по мере ее прогрессирования возросло в 1,8 раза к концу беременности.

На рис. 19 отражены сроки возникновения угрозы прерывания беременности.

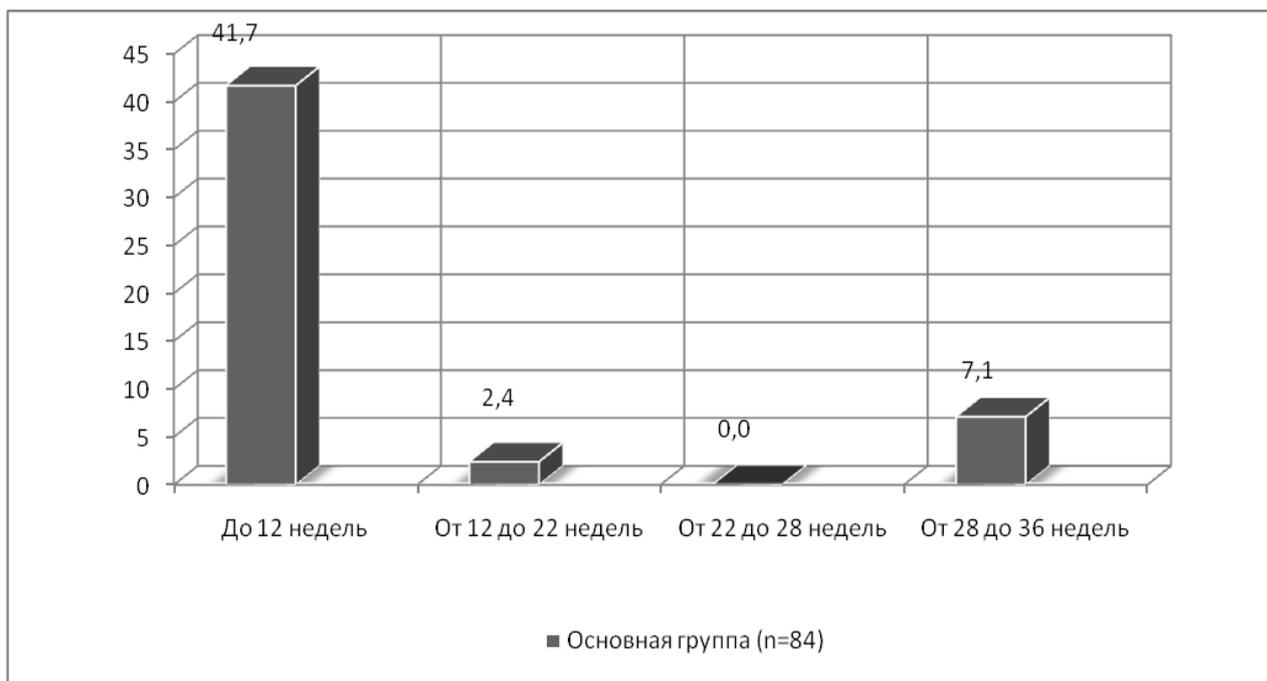


Рис. 19. Распределение женщин с СППБ по срокам возникновения угрозы прерывания беременности

Как видно из данных, представленных на рисунке, до 12 недель угроза прерывания беременности регистрировалась у 35 ($41,7 \pm 5,4\%$) женщин. В период с 12-й по 22-ю неделю такая угроза возникала достоверно реже – лишь у 2 ($2,4 \pm 1,7\%$) пациенток, к концу гестации число женщин с угрозой преждевременных родов вновь возросло и составило 6 ($7,1 \pm 2,8\%$). Таким образом, наиболее опасным в плане прерывания беременности можно назвать именно первый триместр беременности, когда идет закладка фето-плацентарного комплекса. Соответственно основная часть мероприятий, направленных на сохранение беременности, должна быть реализована именно в этот период.

Далее нами были проанализированы исходы гестации.

Отметим, что естественными родами закончилось большинство беременностей – 68 ($81,0 \pm 4,3\%$). Однако у 16 ($19,0 \pm 4,3\%$) женщин роды были оперативными по совокупности показаний. В основном показаниями к оперативным родам являлись аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции, в сочетании с нарастающей внутриутробной гипоксией пло-

да – они отмечены у 11 пациенток ($13,1 \pm 3,7\%$). У 2 ($2,4 \pm 1,7$) женщин была зарегистрирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и у 3 ($3,6 \pm 2,0\%$) – клиническое несоответствие размеров плода размеру таза матери. Преждевременных родов не было ни у одной женщины (рис. 20).

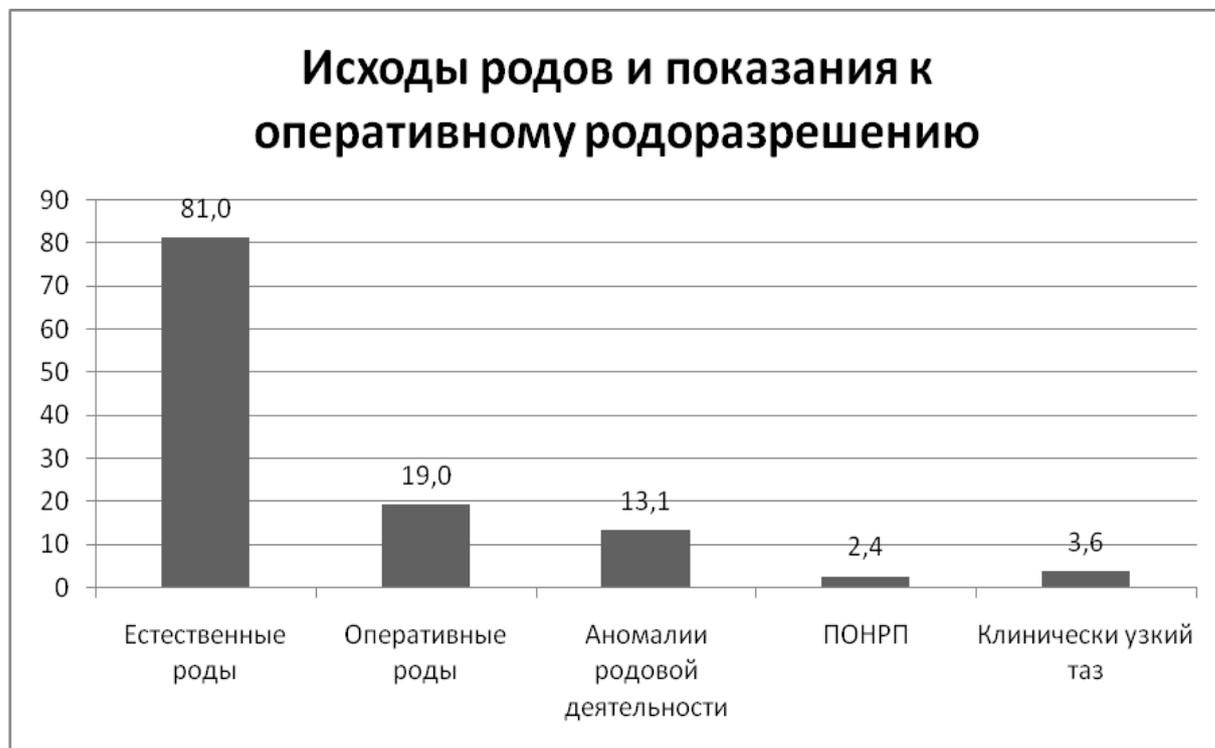


Рис. 20. Исходы родов и показания к оперативному родоразрешению у женщин основной группы

Средняя продолжительность естественных родов у женщин в группе составила $10,6 \pm 0,3$ ч. Что касается осложнений родового акта, у 14 ($16,7 \pm 4,1\%$) пациенток отмечалась первичная слабость родовой деятельности, которая требовала родостимуляции. Несвоевременное излитие околоплодных вод произошло у 24 ($28,6 \pm 5,0\%$) женщин. Кроме того, у 4 рожениц была диагностирована дискоординация родовой деятельности ($4,7 \pm 2,3\%$).

В послеродовом периоде у 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) женщин регистрировалась патологическая кровопотеря в родах. Помимо перечисленного у ряда женщин была зарегистрирована родовая травма (табл. 19).

Травмы в родах у женщин с СППБ

Вид повреждения	Основная группа (n =84)
Разрыв шейки матки	12 14,2±3,8
Разрыв влагалища	8 9,5±3,2
Гематома влагалища	5 5,9±2,6
Разрыв промежности	3 3,6±2,0

Из данных, представленных в таблице, видно, что наибольшее число травм приходилось на разрывы шейки матки, произошедшие у 12 (14,2±3,8%) родильниц, на втором месте находились разрывы влагалища – у 8 (9,5±3,2%) пациенток. Гематомы влагалища зарегистрированы у 5 (5,9±2,6%) женщин, разрывы промежности – у 3 (3,6±2,0%). Отметим, что родовспоможение всем женщинам оказывалось в родильных домах второго уровня г. Самары и области.

Масса новорожденных колебалась от 2850 до 4250 г и в среднем составила 3650,5±122,8 г. Рост варьировал от 48 до 54 см и в среднем составил 50,3±0,8 см. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар приведена в табл. 20.

Оценка новорожденных от женщин с СППБ по шкале Апгар

Основная группа(n=84)	Оценка по шкале Апгар		
	0-4 балла	5-7 баллов	8-10 баллов
Сразу после родов	2 2,3±1,6	17 20,2±4,4	65 77,4±4,5
Через 5 мин после родов	-	12 14,3±3,8	72 85,7±3,8

Как видно из данных, представленных в таблице, асфиксия тяжелой степени была определена непосредственно при рождении у 2 новорожденных ($2,3 \pm 1,6\%$), через 5 минут, в течение которых проводились лечебные мероприятия, оценка повысилась до 6 баллов. Асфиксия средней степени тяжести при рождении установлена у 17 ($20,2 \pm 4,4\%$) детей, через 5 минут – только у 12 ($14,3 \pm 3,8\%$). Остальные дети родились без признаков асфиксии в родах (рис. 21).

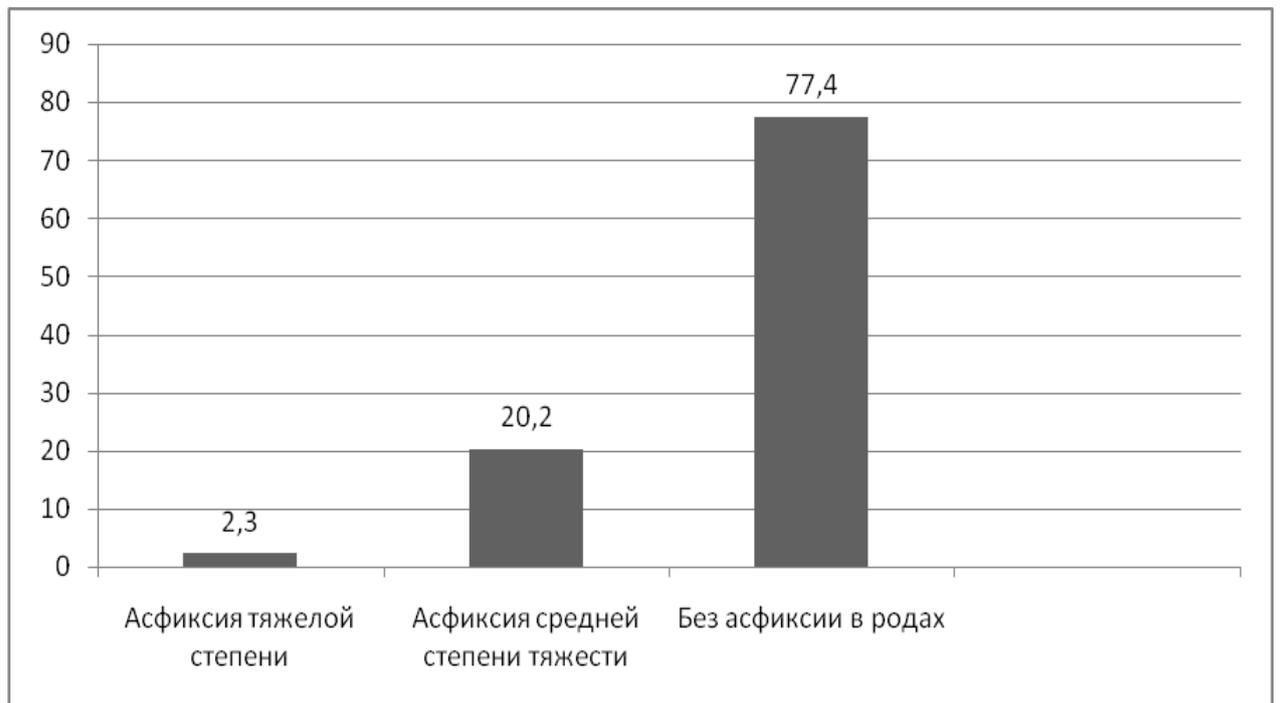


Рис. 21. Степень выраженности асфиксии новорожденных у женщин основной группы

Данные о состоянии здоровья новорожденных представлены в табл. 21.

Наиболее часто встречающейся патологией новорожденных, как видно из таблицы, являлась хроническая гипоксия – она была диагностирована у 17 ($20,2 \pm 4,4\%$) детей. Гипотрофия определена у 5 ($5,9 \pm 2,6\%$) новорожденных, у 4 ($4,8 \pm 2,3\%$) развилась конъюгационная желтуха. У остальных 60 ($71,4 \pm 5,0\%$) детей нарушений состояния здоровья не выявлено. Дальнейшее наблюдение детей осуществлялось неонатологами.

**Патология новорожденных непосредственно после рождения
(% от общего числа новорожденных в группе)**

Характер патологии	Основная группа (n=84)
Гипоксия, в том числе:	19 (22,6±4,6%)
Хроническая	17 (20,2±4,4%)
Острая	1 (1,2±1,2%)
Сочетанная	1 (1,2±1,2%)
Гипотрофия I степени	5 (5,9±2,6%)
Конъюгационная желтуха	4 (4,8±2,3%)
Родовая травма	1 (1,2±1,2%)
Нет осложнений	60 (71,4±5,0%)
Итого (M±m)	29 (0,35±0,1%)

Подводя итоги применения алгоритма догестационной подготовки женщин с СППБ, а также реализации мероприятий, направленных на поддержку текущей беременности, укажем, что использование в качестве маркеров угрозы невынашивания беременности результатов иммуногистохимического анализа эндометрия в сочетании с локальной оценкой содержания интерлейкинов вполне обоснованно. Введение в алгоритм догестационной подготовки эстрогенов позволяет обеспечить последующее успешное вынашивание беременности в случаях НЛФ, а также обеспечить адекватную подготовку эндометрия к предстоящей беременности.

**4.4. Автоматическое формирование прогноза по вынашиванию
беременности для пациенток с СППБ**

Полученные в ходе диссертационного исследования данные обследования женщин с синдромом привычной потери беременности использовались при разработке компьютерной программы оценки готовности пациенток к реализации программы ЭКО (свидетельство о государственной регистрации програм-

мы для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» № 2017615821). Наряду с формированием прогноза исхода цикла ЭКО для бесплодных женщин программа формирует прогноз по вынашиванию беременности для пациенток с СППБ на основе результатов иммуногистохимического анализа эндометрия и оценки содержания интерлейкинов в периферической крови и аспиратах из полости матки.

Анализ совокупности показателей, включающих антропометрические параметры женщины, проводится в автоматическом режиме, после чего пациентке с учетом прогноза по вынашиванию беременности выдаются рекомендации по догестационной подготовке. Пациенткам с большим риском потери беременности рекомендуется временно воздержаться от зачатия и пройти терапию по предложенному нами алгоритму, а по ее окончании – повторное обследование.

Таким образом, автоматическое определение степени готовности женщин с СППБ к вынашиванию беременности позволяет быстро анализировать результаты проведенных обследований, принимать верное решение о тактике ведения пациенток и при необходимости назначать им адекватное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром привычной потери беременности (СППБ) продолжает оставаться одной из значимых проблем акушерства и гинекологии [Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, 2014; Ю.Э. Доброхотова, Н.Н. Луценко, О.А. Зимина, 2015; D.Alecsandru, J.A. García-Velasco, 2015 и др.]. Удельный вес женщин с СППБ в структуре пациенток с невынашиванием беременности продолжает оставаться достаточно высоким и составляет, по данным литературы, около 20% [Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина, 2010; J.A. Carp Howard, 2007 и др.]. Согласно исследованиям, проведенным В.М. Сидельниковой (2013), после двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности может достигать 25%, после трех – 45%.

Несмотря на широкие фармакологические и диагностические возможности выявления и коррекции причин невынашивания беременности, остается недостаточно освещенным ряд вопросов, касающихся догестационной подготовки женщин с СППБ к последующей беременности [И.А. Аполихина и соавт., 2013; J.Alijotas-Reig, C. Garrido-Gimenez, 2013 и др.]. Таким образом, разработка мероприятий по профилактике и терапии СППБ у женщин продолжает оставаться актуальной проблемой и требует дополнительных исследований.

В связи с вышеизложенным нами в период с января 2014 г. по декабрь 2016 г. было обследовано и пролечено 159 женщин репродуктивного возраста, из которых 84 женщины с СППБ составили основную группу, а 75 относительно здоровых женщин, планирующих беременность с помощью ВРТ в связи с мужским фактором бесплодия, – контрольную группу. Включенные в исследование женщины обследовались и получали лечение в женской консультации ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции», часть исследований выполнялась в отделении лабораторной диагностики этого же учреждения.

Критериями включения в группы являлись: наличие в анамнезе двух и более случаев самопроизвольного прерывания беременности в срок до 12

недель, не связанных с генетическими патологиями плода или антифосфолипидным синдромом (АФС); исключение инфекций половых органов; отсутствие хронических соматических и эндокринных патологий.

Критерием исключения из группы являлось наличие хронических инфекционных, соматических и гинекологических заболеваний, эндокринной патологии.

У всех женщин, входящих в группы, было получено информированное согласие на проведение обследований, необходимых для выполнения диссертационного исследования. Отметим, что возраст женщин, входящих в группы, колебался от 25 до 35 лет и в среднем составил в основной группе $26,3 \pm 1,7$ года, в контрольной группе – $26,8 \pm 2,4$ года ($p > 0,05$).

Всем женщинам в группах было проведено полное обследование согласно имеющимся стандартам и порядкам (приказ МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)", зарегистрирован в Минюсте России 02.04.2013 № 27960 с исправлениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.).

В результате обследования женщин выделенных групп было установлено, что характер менструальной функции в обеих группах не имел существенных различий.

Средний возраст менархе в основной группе составил $13,8 \pm 1,6$ года, в контрольной группе – $14,1 \pm 1,2$ года ($p > 0,05$). Продолжительность менструального цикла колебалась от 26 до 32 дней и в среднем составила в основной группе $28,2 \pm 1,3$ дня, в группе контроля – $27,9 \pm 1,5$ дня ($p > 0,05$). Длительность десквамационной фазы менструального цикла также не имела достоверных различий в группах – в основной группе она составила $4,5 \pm 0,8$ дня, в контрольной – $5,1 \pm 0,6$ дня ($p > 0,05$). Менструальная кровопотеря у всех женщин была расценена как средняя. Полученные нами сведения согласуются с результатами исследований, в которых используются анамнестические данные женщин с при-

вычным невынашиванием беременности [Э.К. Айламазян, 2014; Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, Р.И. Озерова, 2010, R. Romero, T. Chaiworapongsa, F. Gotsch, L. Yeo, I. Madan, S.S. Hassan].

Что касается перенесенных гинекологических заболеваний, то у пациенток основной группы достоверно чаще, чем у пациенток контрольной, встречались воспалительные заболевания органов репродуктивной системы. Всего воспаления в том или ином отделе половой системы перенесли 44 ($52,4 \pm 5,4\%$) женщины основной группы и 12 контрольной ($16,0 \pm 4,3\%$) ($p < 0,001$). Отметим, что наибольший удельный вес в структуре перенесенных женщинами основной группы воспалительных заболеваний имели воспалительные состояния шейки матки (у 21 ($25,0 \pm 4,8\%$) пациентки в основной группе против 7 ($9,3 \pm 3,3\%$) в контрольной), хронический сальпингит и оофорит (у 16 ($19,0 \pm 4,3\%$) и 4 ($5,3 \pm 2,6\%$) соответственно), а также воспалительная болезнь матки (у 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) женщин в основной и 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) в контрольной группе) ($p < 0,05$).

По остальным заболеваниям, которые представляли собой в большей степени состояния, связанные с функциональными изменениями репродуктивной системы, достоверных различий не выявлено.

Воспалительные заболевания репродуктивного тракта также имеют существенное значение в формировании невынашивания беременности, поскольку в процессе заболевания не только страдает рецепторный аппарат эндометрия, но и нарушается гормонопродуцирующая функция гранулезных клеток ооцитов [И.В. Бакотина, 2005; Ю.Э. Доброхотова, Р.И. Озерова, Ж.А. Мандрыкина, Л.С. Рора, 2008; И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко, 2015 и др.].

Анализ перенесенной соматической патологии показал, что наиболее часто женщины в обеих группах страдали заболеваниями системы пищеварения – 19 ($22,6 \pm 4,5\%$) и 11 ($14,7 \pm 4,1\%$) соответственно, а также ожирением – проблему лишнего веса отметили 35 ($41,7 \pm 5,4\%$) женщин в основной и 26 ($34,7 \pm 5,5\%$) в

контрольной группе ($p>0,05$). Кроме того, 12 ($14,3\pm 3,8\%$) пациенток в основной группе и 8 ($10,1\pm 3,6\%$) в контрольной указывали на перенесенную мастопатию. У части женщин – 3 ($3,6\pm 2,0\%$) и 1 ($1,3\pm 1,3\%$) соответственно ($p>0,05$) – имелись указания на перенесенные заболевания дыхательной системы. 7 ($8,3\pm 3,0\%$) женщин с СППБ отмечали патологию сердечно-сосудистой системы – преимущественно варикозную болезнь разной степени выраженности. В контрольной группе таких женщин было 4 ($5,3\pm 2,6\%$) ($p>0,05$).

Названная экстрагенитальная патология как фактор риска репродуктивных потерь рассматривалась многими исследователями [И.А. Агаркова, 2010; Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, 2014; Z.L. Li, H.F. Xiang, L.H. Cheng, Y.X. Cao, Z.L. Wei, C. Liu et al., 2012 и др.]. Особого внимания заслуживает ожирение, ставшее результатом развития метаболических расстройств и нарушения толерантности к глюкозе.

Проведенное нами обследование женщин, вошедших в группы, с целью определения настоящего состояния их здоровья свидетельствовало об изменении структуры патологии.

Так, у пациенток с СППБ на момент включения в группу основной патологией репродуктивной системы являлись синдром предменструального напряжения, который наблюдался у 37 ($44,0\pm 5,4\%$) женщин, неуточненная дисменорея – на неё указали 10 ($11,9\pm 3,6\%$) женщин, периодические боли в середине менструального цикла, на которые жаловались 5 ($5,9\pm 2,6\%$) пациенток. В контрольной группе женщин такой патологией было 33 ($44,0\pm 5,8\%$), 7 ($9,3\pm 3,4$) и 3 ($4,0\pm 2,3\%$) соответственно. Отметим, что достоверных различий в группах не выявлено.

Из соматической патологии в период обследования наиболее часто в обеих группах определялось ожирение, преимущественно первой степени, – в основной группе таких женщин было 35 ($41,7\pm 5,4\%$), в контрольной – 26 ($34,7\pm 5,5\%$). Вегетососудистая дистония и варикозная болезнь (сердечно-сосудистая патология) были выявлены у 7 ($8,3\pm 3,0\%$) и 4 ($5,3\pm 2,6\%$) пациенток

($p > 0,05$) соответственно. У части женщин имелся астено-невротический синдром, который вошел в группу заболеваний нервной системы, – у 3 ($3,6 \pm 2,0\%$) и 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) соответственно ($p > 0,05$).

Был проведен также анализ анамнестических данных о предыдущих беременностях. Отметим, что женщины контрольной группы обследовались перед вступлением в программу ЭКО в связи с наличием мужского фактора бесплодия, в то время как у них не было выявлено изменений репродуктивной функции и нарушений проходимости маточных труб, менструальный цикл оставался стабильным.

По общему числу беременностей преимущество было у женщин с СППБ: 217 ($2,59 \pm 0,2\%$) по сравнению с 15 ($0,2 \pm 0,1\%$) у женщин контрольной группы ($p < 0,001$), в то же время количество родов до начала обследования у пациенток обеих групп не имело достоверных различий – 6 ($0,08 \pm 0,01\%$) и 4 ($0,06 \pm 0,01\%$) соответственно.

Что касается методов контрацепции, то согласно полученным нами данным наибольшей популярностью пользовались такие, как *Coitus interruptus* – у 25 ($29,7 \pm 5,0\%$) и 23 ($30,7 \pm 5,4\%$) женщин ($p > 0,05$) – и барьерная контрацепция – у 19 ($22,6 \pm 4,6\%$) и 16 ($21,3 \pm 4,8\%$) соответственно ($p > 0,05$). Небольшая часть пациенток указывала на используемую гормональную контрацепцию – 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) в основной и 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) в контрольной группе. Вообще не пользовались никакими методами контрацепции 31 ($36,9 \pm 5,2\%$) женщина в основной и 29 ($38,7 \pm 5,7\%$) в контрольной группе.

Таким образом, данные обследования женщин сравниваемых групп указывали на тот факт, что у пациенток, страдающих СППБ, в анамнезе достоверно чаще встречались воспалительные заболевания органов репродуктивной системы. По другой гинекологической и соматической патологии достоверных различий в группах не выявлено.

Для выявления причин невынашивания беременности была проведена оценка гормонального профиля и его влияния на эндометрий по совокупности

показателей содержания гормонов в сыворотке крови, результатам тестов функциональной диагностики, ультразвуковой характеристике эндометрия, а также по результатам гистологического исследования эндометрия посредством цуг-биопсии.

Анализ индивидуальных показателей свидетельствовал о том, что нарушений баланса гипофизарных гормонов у женщин в обеих группах не было.

Так, содержание ФСГ у женщин основной группы в первой фазе менструального цикла в среднем составило $3,6 \pm 0,12$ МЕ/л при разбросе индивидуальных показателей от 2,5 до 5,4 МЕ/л. В группе контроля среднее содержание ФСГ составило $3,3 \pm 0,15$ МЕ/л ($p > 0,05$) при индивидуальных значениях в диапазоне 2,8 – 5,9 МЕ/л.

Средний показатель уровня ЛГ в основной группе – $6,5 \pm 0,14$ МЕ/л, в группе контроля – $6,3 \pm 0,21$ МЕ/л ($p > 0,05$). При этом в основной группе в первой фазе менструального цикла среднее значение ЛГ составило $6,3 \pm 0,21$ МЕ/л, к середине цикла – $8,1 \pm 0,22$ МЕ/л, во второй фазе цикла – $5,9 \pm 0,31$ МЕ/л, в контрольной группе аналогичные показатели были $5,9 \pm 0,41$ МЕ/л, $8,3 \pm 0,24$ МЕ/л и $6,3 \pm 0,18$ МЕ/л соответственно ($p > 0,05$).

Перечисленные гормональные показатели указывали на определенную функциональную сохранность регулирующих центров и наличие овуляции, что совпадает с данными литературы о регуляции менструальной функции женщин с привычным невынашиванием [В.М. Сидельникова, 2007; Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.В. Шевелёва, 2013 и др.].

Исследования пролактина свидетельствовали о том, что его содержание оставалось в нормальных пределах, индивидуальные показатели не имели достоверных различий в сравниваемых группах.

В основной группе средние значения в первую фазу менструального цикла составили $319,2 \pm 11,5$ мМЕ/л, в середине цикла – $339,4 \pm 12,3$ мМЕ/л и во вторую фазу – $410,2 \pm 12,9$ мМЕ/л. В контрольной группе уровень пролактина не

имел достоверных различий с аналогичным показателем основной группы и составил $298,8 \pm 17,3$ мМЕ/л, $322,3 \pm 10,2$ мМЕ/л и $399,8 \pm 16,2$ мМЕ/л соответственно ($p > 0,05$).

Далее были рассмотрены показатели эстрадиола-17 β и прогестерона. Как в основной, так и в контрольной группе изменения уровня эстрадиола носили циклический характер с овуляторным подъемом в середине менструального цикла, что обеспечивало возможность наступления беременности. Согласно полученным данным в основной группе в фолликулярную фазу цикла средний уровень эстрадиола составлял $229,1 \pm 15,7$ пмоль/л, в середине менструального цикла его уровень повышался практически в 2 раза и в среднем равнялся $521,4 \pm 11,7$ пмоль/л, затем к середине секреторной фазы цикла содержание эстрадиола вновь снижалось и составляло $308,2 \pm 24,1$ пмоль/л. Аналогичные тенденции прослеживались и в контрольной группе: $234,2 \pm 13,6$ пмоль/л, $541,3 \pm 19,4$ пмоль/л и $283,5 \pm 16,2$ пмоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Исследования показали, что изменения содержания прогестерона, как и эстрадиола, носили циклический характер, достигая своего пика в лютеиновую фазу менструального цикла. Среднее содержание прогестерона в основной группе составило $16,7 \pm 0,2$ нмоль/л, в контрольной – $17,5 \pm 0,3$ нмоль/л ($p > 0,05$). В начале менструального цикла у женщин с СППБ средние значения были минимальными и составили $1,7 \pm 0,2$ нмоль/л, ближе к середине цикла содержание прогестерона увеличилось почти в 3 раза и составляло $6,2 \pm 0,1$ нмоль/л. Наибольшие значения фиксировались к 21-23 дню менструального цикла – $41,9 \pm 0,3$ нмоль/л. Аналогичные изменения наблюдались и в контрольной группе: $2,1 \pm 0,1$ нмоль/л, $5,9 \pm 0,2$ нмоль/л и $45,2 \pm 0,3$ нмоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, изменения регуляции и содержания половых гормонов у женщин обеих групп указывали на полноценную овуляцию с последующим образованием желтого тела, что также подтверждалось данными ультразвукового исследования органов малого таза и тестами функциональной диагностики.

Ультразвуковое исследование подтверждало наличие овуляции, присутствие доминантного фолликула и наличие «желтого тела» в лютеиновой фазе цикла.

Толщина и структура эндометрия у женщин также подвергались изменениям на протяжении менструального цикла. Так, средние значения толщины эндометрия в начале менструального цикла составляли в основной группе $5,4 \pm 0,2$ мм, в контрольной – $5,1 \pm 0,3$ мм ($p > 0,05$). Ближе к середине менструального цикла его толщина увеличивалась почти в 2 раза и составляла $9,3 \pm 0,1$ мм и $10,8 \pm 0,2$ мм соответственно ($p > 0,05$). Однако далее, к 21-23 дню менструального цикла, было обнаружено достоверное различие показателей толщины эндометрия в группах. Полученные нами значения соответствовали норме, однако у женщин с СППБ толщина эндометрия составляла $10,1 \pm 0,2$ мм, в то время как у пациенток группы контроля – $12,7 \pm 0,3$ мм ($p < 0,001$).

Указанные различия в толщине эндометрия позволили нам предположить, что у женщин основной группы имеется нарушение рецепции эндометрия либо индивидуальная недостаточность продукции прогестерона, не позволяющая обеспечить полноценную трансформацию эндометрия, что, в свою очередь, не дает возможности полноценно развиваться хориону в начале гестационного процесса. Для подтверждения предположения была оценена методом УЗИ структура эндометрия и проведены тесты функциональной диагностики, результаты которых позволяют судить о полноценности лютеиновой фазы менструального цикла [Ю.Э. Доброхотова, 2013; Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.В. Шевелёва, 2013 и др.].

Отметим, что у всех женщин в обеих группах структура эндометрия не имела патологии и в первую фазу цикла была трехслойной, в фазу секреции – четырехслойной.

Результаты измерения базальной температуры как наиболее информативного теста функциональной диагностики, овуляции и полноценность функционирования желтого тела, также свидетельствовали о том, что нарушений в регуляции менструального цикла у женщин в обеих группах не было. Согласно

показателям базальной температуры в обеих группах длительность секреторной фазы менструального цикла была достаточной для имплантации и сохранения беременности.

Гистологическое исследование эндометрия показало, что на 21-23 день цикла толщина эндометрия у женщин основной группы составила $11,4 \pm 0,1$ мм, в контрольной группе $-10,9 \pm 0,2$ мм ($p > 0,05$).

Структура эндометрия в группах не имела достоверных различий. Базальный слой содержал большое количество аргирофильных и коллагеновых волокон, располагающихся упорядоченно в соединительной ткани. Цилиндрический эпителий был однорядным, железы расширены, со складчатыми стенками, располагались на равном расстоянии друг от друга, были заполнены секретом, апикальный край ровный. В цитоплазме клеток эндометрия имелось много вакуолей, ядра занимали примерно треть клеток и находились в центре. Вплотную к базальной мембране располагались лимфоциты. Толщина функционального слоя эндометрия у женщин основной группы в среднем составила $6,3 \pm 0,4$ мм, контрольной группы $-6,5 \pm 0,4$ мм ($p > 0,05$). Функциональный слой четко делился на спонгиозный и контактный слои, в нем наблюдались децидуальные изменения: имелись зернистые и тучные клетки, единичные лимфоциты, спиралевидные или клубковидные сосуды.

Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что у женщин основной группы содержание эстрогеновых рецепторов в лютеиновую фазу менструального цикла (на 21-24 день менструального цикла, «окно имплантации») в железах эндометрия составляло от 20 до 160, при этом среднее значение составило $31,5 \pm 3,6$ балла. В строме содержание эстрогеновых рецепторов (эстроген- α) варьировало от 10 до 90, среднее значение составило $23,3 \pm 2,8$ балла. В контрольной группе индивидуальные показатели находились в тех же пределах, однако среднее значение в железах составило $52,4 \pm 3,1$, а в строме $-48,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,05$).

Что касается прогестероновых рецепторов, то их содержание в железах в основной группе варьировало от 25 до 210 баллов и в среднем составило

173,6±24,1 балла, в строме – в пределах 20–190 и в среднем составило 161,2±27,3 балла. В контрольной группе аналогичные показатели 180,4±29,2 и 169,3±24,8 балла соответственно ($p>0,05$).

Анализ иммуногистохимических показателей эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла свидетельствовал о различии в содержании эстрогеновых рецепторов, которых было достоверно меньше у женщин с СППБ. В то же время достоверных различий в содержании рецепторов прогестерона ни в строме, ни в железах не выявлено.

Был проведен анализ соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов стромы у женщин обследуемых групп, поскольку именно состояние стромы определяет возможность и успешность имплантации. В норме это соотношение варьирует в пределах от 2 до 4. Соотношение ПР/ЭР в основной группе составило 6,92±1,2, в то время как в контрольной группе – 3,47±2,2 ($p>0,05$).

Таким образом, несмотря на то, что достоверной разницы в соотношении прогестероновых и эстрогеновых рецепторов не выявлено, отмечался явный дефицит эстрогеновых рецепторов у женщин с СППБ, что могло в последующем влиять на характер гестационного процесса.

Содержание интерлейкинов в периферической крови не имело достоверных различий в группах. В основной группе получены следующие показатели: ИЛ-2 – 0,31±0,1 пкг/мл, ИЛ-4 – 26,1±2,4 пкг/мл, ИЛ-8 – 24,1±2,2 пкг/мл; в контрольной группе соответственно 0,29±0,1, 27,2±3,1 и 25,3±3,1 пкг/мл ($p>0,05$).

Что касается аспириатов из полости матки, то тут картина была совершенно иной. Средние значения как в основной, так и в контрольной группе существенно превышали показатели периферической крови, что, на наш взгляд, обусловлено локальными изменениями, происходящими в эндометрии.

При сопоставлении данных гистологического исследования с содержанием интерлейкинов в аспирате из полости матки выявлено, что у всех женщин с гистологически нормальным эндометрием содержание интерлейкинов было изменено. Причем изменения характеризовались как проявление локальной воспалительной реакции.

Индивидуальные колебания содержания ИЛ-2 в аспиратах из полости матки у женщин в основной группе находились в пределах 10–200 пкг/мл при среднем значении $153,3 \pm 9,5$ пкг/мл. В контрольной группе этот показатель был достоверно ниже и составил $38,1 \pm 7,4$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Содержание ИЛ-4 варьировало в группах от 150 до 1200 пкг/мл при средних показателях в основной группе $836,2 \pm 11,8$ пкг/мл, в группе контроля – $572,8 \pm 12,9$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Содержание ИЛ-8 варьировало от 100 до 2400 пкг/мл, в группе женщин с СППБ оно составило $1298,5 \pm 31,6$ пкг/мл, в группе контроля – $982,6 \pm 28,2$ пкг/мл ($p < 0,001$).

У пациенток с привычным невынашиванием беременности содержание интерлейкина-2 было повышено в 4 раза по сравнению с женщинами контрольной группы. Значительное повышение отмечалось также и в отношении интерлейкина-4 – в 1,5 раза. Что касается интерлейкина-8, то его содержание в основной группе было на 30% больше, чем в контрольной группе.

Таким образом, у женщин с СППБ при нормальном уровне половых гормонов в крови и сохраненном овуляторном менструальном цикле имелись изменения эндометрия, которые выражались в снижении уровня эстрогеновых рецепторов в лютеиновую фазу менструального цикла, повышении содержания провоспалительных цитокинов и локальном изменении иммунитета.

С учетом полученных данных были оценены результаты фармакологической коррекции состояния эндометрия.

Алгоритм догестационной подготовки женщин с СППБ включает комплексную оценку состояния эндометрия, коррекцию и синхронизацию «окна рецептивности» с овуляцией.

Комплексная оценка состояния эндометрия проводится на основе ультразвуковой характеристики, иммуногистохимической картины рецептивности, а также определения содержания значимых для имплантации интерлейкинов.

Беременность целесообразно планировать после нормализации всех лабораторных показателей.

На подготовительном этапе нами предложено введение препаратов 17- β -этинилэстрадиола с целью повышения экспрессии рецепторов к половым гормонам, а также усиления чувствительности эндометрия к прогестероновому воздействию. Предложен алгоритм терапии НЛФ, состоящий из трех этапов.

I этап – до начала терапии (1 менструальный цикл):

1. Полное клиническое обследование.
2. Ультразвуковая, иммуногистохимическая и иммунологическая оценка состояния эндометрия.
3. Общеукрепляющие мероприятия: соблюдение режима труда и отдыха, полноценный сон, циклическая витаминотерапия (вит. группы А, С, Е, фолиевая кислота), назначение фитоэстрогенов.

II этап – после полного обследования и установления имеющихся нарушений (3 менструальных цикла):

1. С 5 по 21 день менструального цикла – препараты 17- β -этинилэстрадиола (ТТС-25, ТТС-100, дивигель, прогинова, дерместрил и т.д.). Способ введения препарата определяется индивидуально.

2. С 16 по 25 день менструального цикла – препараты прогестерона (прогестерон, утрожестан).

3. На 21 день менструального цикла – хорионический гонадотропин человеческий 5000-10000 Ед однократно.

III этап – повторное обследование и планирование беременности:

1. Повторная ультразвуковая, иммуногистохимическая и иммунологическая оценка состояния эндометрия.

2. При наступлении беременности – мероприятия, направленные на формирование полноценного хориона и развитие гестации.

3. При отсутствии беременности – режим ожидания в течение 6 месяцев.

При наступлении беременности следует продолжить прием прогестерона, препаратов, содержащих фолиевую кислоту, в среднетерапевтических дозировках.

До 12 недель беременности – полное обследование, ведение беременности в случае развития осложнений согласно установленному порядку. В настоящее время действует приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г. Зарегистрирован в Минюсте России 02.04.2013, № 27960.

Оценка результатов проводимой терапии осуществлялась нами через 3 месяца у всех женщин с СППБ.

Анализ ультразвуковых показателей состояния эндометрия у женщин основной группы свидетельствовал о том, что до и после лечения в начале менструального цикла средние значения толщины эндометрия были практически одинаковы – $5,4 \pm 0,2$ мм и $5,3 \pm 0,2$ мм соответственно ($p > 0,05$). Однако с 13-го дня менструального цикла после лечения толщина эндометрия была достоверно больше, чем до лечения: $11,2 \pm 0,1$ мм и $9,3 \pm 0,1$ мм соответственно ($p < 0,001$), та же картина наблюдалась и в фазу поздней секреции на 21-23 дни цикла – $12,2 \pm 0,2$ мм после проведения терапии и $10,1 \pm 0,2$ мм до лечения ($p < 0,001$).

Иммуногистохимические исследования также свидетельствовали о произошедших после лечения структурных изменениях эндометрия. До лечения среднее содержание эстрогеновых рецепторов (эстроген- α) в строме составляло $23,3 \pm 2,8$ балла, а после трех месяцев терапии их число увеличилось почти в 2 раза и составило $51,4 \pm 3,2$ балла ($p < 0,001$).

Те же тенденции отмечались в железах эндометрия. До лечения количество эстрогеновых α -рецепторов составляло $31,5 \pm 3,6$ балла, после лечения – $49,6 \pm 2,8$ балла ($p < 0,01$). Уменьшилось также соотношение ПР/ЭР в строме и составило $3,1 \pm 0,1$, что соответствует представлениям о нормальной готовности эндометрия к гестационному процессу.

Установлено, что после лечения уровни всех интерлейкинов в аспиратах из полости матки достоверно снизились, особенно заметно это снижение было у ИЛ-2 – почти в 4 раза: до лечения его значение равнялось $153,3 \pm 9,5$ пкг/мл, после лечения – $41,4 \pm 5,4$ пкг/мл ($p < 0,001$). Снижение ИЛ-4 и ИЛ-8 было менее значительным – в 1,6 раза, показатели составили после лечения $521,6 \pm 11,7$ пкг/мл и $820,2 \pm 16,5$ пкг/мл соответственно.

Таким образом, проведенная терапия способствовала нормализации состояния эндометрия на догестационном этапе.

Тактика ведения женщин с СППБ основывалась на порядке оказания медицинской помощи, предусмотренном действующими приказами МЗ РФ, и стандартах, принятых медицинскими учреждениями.

В течение ближайших 6 месяцев после окончания подготовки к гестации беременность наступила у всех 84 женщин основной группы. Сравнивать характер течения беременности у женщин с СППБ и без этого диагноза, на наш взгляд, неправомерно, поскольку пациентки контрольной группы беременели посредством ЭКО, в дальнейшем у них проводилась гормональная поддержка гестации. Поэтому течение беременности мы оценивали только у пациенток основной группы. Ведение их беременности осуществлялось с самых ранних сроков.

После установления факта маточной беременности посредством определения уровня ХГЧ и ультразвукового сканирования состояния плодного яйца (цервикометрии, УЗИ), с учетом скорректированной НЛФ, всем женщинам продолжали вводить производные прегнена (прогестерона) в среднетерапевтических дозировках (200-300 мг/сут) или прегнадиена (дидрогестерона – 20-30 мг в сутки), назначались комплексная витаминотерапия, седативные фиточаи. Выбранная тактика ведения беременности соответствует современным представлениям о механизмах невынашивания гестации.

В критические сроки гестации (сроки прерывания предыдущих беременностей) проводилась профилактика невынашивания беременности в условиях гинекологического стационара.

Начало настоящей беременности осложнилось развитием раннего токсикоза у 18 (21,4±4,5%) пациенток, у всех женщин он протекал в легкой форме и не требовал госпитализации. Кроме того, в первом триместре беременности у 35 (41,7±5,4%) женщин были выявлены признаки угрозы прерывания беременности, которые требовали дополнительной коррекции в условиях стационара. У 11 (13,0±3,7%) пациенток зарегистрированы кровотечения, не связанные с отслойкой плодного яйца и нарушениями хориона.

Во втором триместре беременности структура осложнений несколько изменилась. Наиболее распространенным осложнением оказалась анемия беременных, преимущественно легкой степени, – ею страдали 22 (26,2±4,8%) беременных, на втором месте были осложнения, связанные с недостаточностью плацентарного комплекса, которые проявлялись нарушениями кровотока плаценты (по данным доплерометрии, преимущественно IA степени), – они отмечались у 19 (22,6±4,5%) женщин. Регистрировались также немногочисленные случаи гипертензии, обусловленной беременностью, без значительной протеинурии – у 3 (3,6±2,0%) пациенток. У 2 (2,4±1,7%) женщин были выявлены отеки и определялась протеинурия без гипертензии. Кроме того, 2 (2,4±1,7%) пациентки были госпитализированы в стационар с признаками угрозы преждевременных родов.

В третьем триместре число осложнений увеличилось. В их структуре первое место заняли отеки, отмечавшиеся у 41 (48,8±5,5%) женщины, на втором месте были анемии, преимущественно легкой степени, – у 29 (34,5±5,2%). На третьей позиции оказались плацентарные нарушения, характеризующиеся преждевременным старением плаценты и нарушением ее кровотока, определяемые ультразвуковыми методами, – они зарегистрированы у 22 (26,2±4,8%) пациенток.

Коррекция осложнений проводилась достаточно успешно, поскольку проявления со стороны плода, такие как задержка его развития или признаки гипоксии, отмечались лишь в 5 (5,9±2,6%) и 2 (2,4±1,7%) случаях соответ-

ственно. Угроза преждевременных родов (до 37 недель беременности) отмечалась у 6 ($7,1 \pm 2,8\%$) женщин.

Проанализированы исходы гестации. Установлено, что естественными родами закончилось большинство беременностей – 68 ($81,0 \pm 4,3\%$). Однако у 16 ($19,0 \pm 4,3\%$) женщин роды были оперативными по совокупности показаний. В основном показаниями к оперативным родам являлись аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции, в сочетании с нарастающей внутриутробной гипоксией плода – таких пациенток было 11 ($13,1 \pm 3,7\%$). У 2 ($2,4 \pm 1,7\%$) женщин была зарегистрирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и у 3 ($3,6 \pm 2,0\%$) – клиническое несоответствие размеров плода размеру таза матери. Преждевременных родов не было ни у одной женщины.

Средняя продолжительность естественных родов у женщин в группе составила $10,6 \pm 0,3$ ч. Из осложнений родового акта у 14 ($16,7 \pm 4,1\%$) женщин отмечалась первичная слабость родовой деятельности, которая требовала родостимуляции. Несвоевременное излитие околоплодных вод наблюдалось у 24 ($28,6 \pm 5,0\%$) женщин. Кроме того, у 4 рожениц была диагностирована дискоординация родовой деятельности ($4,7 \pm 2,3\%$).

Отметим, что в послеродовом периоде у 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) женщин регистрировалась патологическая кровопотеря в родах. Кроме того, у ряда женщин была зафиксирована родовая травма. Наибольшее число травм приходилось на разрывы шейки матки, произошедшие у 12 ($14,2 \pm 3,8\%$) родильниц, на втором месте находились разрывы влагалища – у 8 ($9,5 \pm 3,2\%$) пациенток. Гематомы влагалища зарегистрированы у 5 ($5,9 \pm 2,6\%$) женщин, разрывы промежности – у 3 ($3,6 \pm 2,0\%$). Родовспоможение всем женщинам оказывалось в родильных домах второго уровня г. Самары и области.

Масса новорожденных колебалась от 2850 до 4250 г и в среднем составила $3650,5 \pm 122,8$ г. Рост варьировал от 48 до 54 см и в среднем составил $50,3 \pm 0,8$ см. Асфиксия тяжелой степени (оценка по шкале Апгар 0-4 балла) была определена непосредственно при рождении у 2 новорожденных ($2,3 \pm 1,6\%$),

через 5 минут, в течение которых проводились лечебные мероприятия, оценка повысилась до 6 баллов. Асфиксия средней степени тяжести при рождении установлена у 17 ($20,2 \pm 4,4\%$) детей, через 5 минут – только у 12 ($14,3 \pm 3,8\%$). Остальные дети родились без признаков асфиксии в родах.

Наиболее часто встречающейся патологией новорожденных являлась хроническая гипоксия – она была диагностирована у 17 ($20,2 \pm 4,4\%$) детей. Гипотрофия определена у 5 ($5,9 \pm 2,6\%$) новорожденных, конъюгационная желтуха развилась у 4 ($4,8 \pm 2,3\%$). У остальных 60 ($71,4 \pm 5,0\%$) детей нарушений состояния здоровья не выявлено.

Подводя итоги применения алгоритма догестационной подготовки женщин с СППБ, укажем, что использование в качестве маркеров угрозы невынашивания беременности результатов иммуногистохимического анализа эндометрия в сочетании с локальной оценкой содержания интерлейкинов обоснованно. Введение в алгоритм догестационной подготовки эстрогенов позволяет обеспечить последующее успешное вынашивание беременности в случаях НЛФ.

ВЫВОДЫ

1. В анамнезе женщин с СППБ отмечается высокий удельный вес воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, в частности воспалительных заболеваний шейки матки – у 21 пациентки ($25,0 \pm 4,8\%$) в основной группе против 7 ($9,3 \pm 3,3\%$) в контрольной ($p < 0,001$), хронического сальпингита и оофорита – у 16 ($19,0 \pm 4,3\%$) и 4 ($5,3 \pm 2,6\%$) ($p < 0,05$) соответственно, а также воспалительной болезни матки – у 7 ($8,3 \pm 3,0\%$) женщин в основной и 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) в контрольной группе ($p < 0,001$).

2. У всех женщин с СППБ при наличии овуляции и достаточной продолжительности секреторной фазы менструального цикла, установленных тестами функциональной диагностики, имелась относительная гипоплазия эндометрия, связанная со снижением уровня эстрогеновых рецепторов в строме. На основании проведенных исследований эндометрий 98% женщин выделенных групп можно охарактеризовать как нормальный и готовый к имплантации.

3. До проведения терапии уровень эстроген- α рецепторов эндометрия у женщин с СППБ составил $23,3 \pm 2,8$ балла, в контрольной группе – $48,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,05$). При этом соотношение ПР/ЭР в основной группе составило $6,92 \pm 1,2$, в то время как в контрольной группе – $3,47 \pm 2,2$ ($p > 0,05$).

4. У пациенток с СППБ содержание интерлейкина-2 в аспиратах из полости матки было повышено в 4 раза, интерлейкина-4 – в 1,5 раза, интерлейкина-8 – на 30% по сравнению с женщинами контрольной группы. Уровень перечисленных интерлейкинов в сыворотке крови не имел различий в группах и был достоверно ниже, чем в аспиратах из полости матки.

5. После лечения содержание эстрогеновых α -рецепторов у пациенток с СППБ увеличилось почти в 2 раза и составило $51,4 \pm 3,2$ балла, в железах эндометрия – $49,6 \pm 2,8$ балла. Соотношение ПР/ЭР в строме эндометрия женщин с СППБ составило $3,1 \pm 0,1$. Содержание интерлейкинов в аспиратах из полости

матки достоверно снизилось, особенно заметно это снижение было у ИЛ-2 – почти в 4 раза: до лечения его значение равнялось $153,3 \pm 9,5$ пкг/мл, после лечения – $41,4 \pm 5,4$ пкг/мл ($p < 0,001$). Снижение ИЛ-4 и ИЛ-8 было менее значительным – в 1,6 раза, после лечения показатели составили $521,6 \pm 11,7$ пкг/мл и $820,2 \pm 16,5$ пкг/мл соответственно.

6. Использование в догестационной подготовке эстрогенов (трансдермальный или вагинальный доступ) на протяжении трех менструальных циклов позволяет восстановить рецепторный уровень в эндометрии и обеспечить последующее успешное вынашивание беременности в случаях НЛФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе диспансеризации женщин с СППБ необходимо проводить комплексное обследование для выявления причины невынашивания, которое должно включать помимо стандартных ультразвуковых и лабораторных исследований иммуногистохимическое определение экспрессии ЭР и ПР с оценкой их соотношения и определение содержания ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-8 в аспирате из полости матки в лютеиновую фазу менструального цикла.

2. УЗИ у женщин с СППБ рекомендуется проводить с динамической оценкой толщины и структуры эндометрия на протяжении всех фаз менструального цикла.

3. Ультразвуковые показатели толщины эндометрия должны сопоставляться с результатами тестов функциональной диагностики и иммуногистохимическими показателями гормональной рецепции.

4. В комплекс догестационной подготовки женщин с выявленной недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла (причиной невынашивания) и гипопластичным эндометрием (либо при недостаточном приросте толщины эндометрия в динамике менструального цикла) рекомендуется вводить эндогенные эстрогены (эстрадиол β -17) в трансдермальной или вагинальной форме.

5. Оценку эффективности проведенной терапии перед планированием очередной беременности проводить с учетом иммуногистохимических показателей рецепции, обращая внимание на соотношение ПР/ЭР (оно должно находиться в пределах 2-4), а также содержание ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-8, нормализация уровня которых в аспиратах из полости матки будет служить основанием для планирования беременности.

6. Женщинам с вновь наступившей беременностью, которым проводилась прегравидарная подготовка, осуществлять гормональную поддержку микронизированным прогестероном до формирования плаценты (до 16 недель гестации).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование оставляет ряд нерешенных вопросов, касающихся патогенеза и профилактики невынашивания беременности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Требуют дальнейшего изучения вопросы, касающиеся влияния изменения уровней интерлейкинов на возникновение осложнений гестации у женщин с синдромом привычной потери беременности в более поздние сроки, а также возможного влияния современных фармакологических средств на течение беременности, родов и развитие детей, родившихся у матерей с СППБ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова, А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А.А. Агаджанова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 1. – С. 3-6.
2. Агаркова, И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И.А. Агаркова // Медицинский альманах. – 2010.– № 4. – С. 82-88.
3. Агаркова, Т.А. Анализ генетических маркеров наследственной тромбофилии и эндотелиальной дисфункции при осложнённом течении беременности / Т.А. Агаркова, Е.А. Трифонова, Н.А. Габитова, Т.В. Габидулина, Л.А. Агаркова, В.А. Степанов // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 6-7.
4. Адамян, Л.В. Результаты восстановления репродуктивной функции у больных с внутриматочной перегородкой после хирургического лечения и новые пути решения проблемы / Л.В. Адамян, В.О. Гашенко, А.Ю. Данилов, Е.А. Коган // Проблемы репродукции. – 2011. – Т.17(1). – С. 35-40.
5. Айламазян, Э.К. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
6. Алегина, Е.В. Полиморфизм гена интерлейкина-2 у женщин с привычными потерями беременностей / Е.В. Алегина, Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, Д.Ю. Трофимов, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2015.– № 5. – С. 26-29.
7. Алегина, Е.В. Полиморфизм гена интерлейкина-8 у женщин с привычными потерями беременности / Е.В. Алегина, Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, Д.Ю. Трофимов, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2015.– № 9. – С. 33-37.

8. Александрова, А.А. Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода: учебно-метод. пособ. / А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, Е.Г. Деревянчук. – Ростов на Дону, 2011. – 75 с.
9. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать–плацента–плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011.– № 8. – С.4-10.
10. Аполихина, И.А. Причины невынашивания беременности / И.А. Аполихина, М.Г. Шнейдерман, Т.А. Тетерина, Е.А. Горбунова // Гинекология. – 2013. – Т. 15(5).– С. 60-65.
11. Бакотина, И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: дис. ...канд. мед. наук / И.В. Бакотина. – М., 2005. – 152 с.
12. Бахарева, И.В. Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и NBD1) при невынашивании беременности / И.В. Бахарева, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук, О.А. Свитич, В.В. Романовская, П.А. Кузнецов, А.М. Магомедова, Е.В. Дворецкая // Лечащий врач. – 2012. – № 9. – С.84-89.
13. Бескоровайная, Т.С. Роль антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости в привычном невынашивании беременности / Т.С. Бескоровайная, Н.В. Полтавец, Е.А. Близнац и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 46–54.
14. Бицадзе, В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева, Н.А. Макацария, Е.В. Яшенина, Л.А. Казакова // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С.24-31.
15. Болдырева, М.Н. Исследование роли HLA-DRB1-генов при невынашивании беременности неясного генеза / М.Н. Болдырева, Р.М. Хаитов, О.Б. Барцева, И.И. Гузов, И.Ю. Барков, Е.И. Померанцева, О.В. Богатова, И.А. Гуськова, Т.Э. Янкевич, Н.А. Хромова, И.В. Сергеев, Е.В. Филиппова, Л.П. Алексеев // Иммунология. – 2004.– № 1. – С.4-8.

16. Буштырева, И.О. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Т.А. Заманская, М.П. Дмитриева, М.В. Левченко, К.П. Шмакова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 1. – С. 28-33.
17. Вайас, Р. Микронизированный прогестерон: опыт применения препарата врачами-гинекологами из Индии / Вайас (R. Vyas), А.М. Чати (A.M. Chati), Р. Агарвал (R. Agarwal), Х. Хардесаи (H. Hardesai), П.Д. Танк (P.D. Tank), Б. Десаи (B. Desai), Дж.М. Шахида (J.M. Shahida), С. Десаи (S. Desai), П.Д. Тамбе (P.D. Tambe), С. Мехта (S. Mehta), Н. Чаудхари (N. Chaudhary), Р.К. Ядав (R.K. Yadav), П.К. Надкарни (P.K. Nadkarni) // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 5. – С. 12-18.
18. Ганковская, О.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 и TLR 9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием / О.А. Ганковская // *Медицинская иммунология*. – 2010. – Т. 12(1-2). – С. 87-94.
19. Ганковская, О.А. Ассоциация полиморфных маркеров G(-20)A, C(-44)G и G(-52)A гена DEFB1 с развитием преждевременных родов и внутриутробным инфицированием плода / О.А. Ганковская, И.В. Бахарева, Л.В. Ганковская, В.В. Зверев // *Российский иммунологический журнал*. – 2011. – Т. 5(1). – С. 26-33.
20. Давидян, Л.Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности / Л.Ю. Давидян, Е.В. Козырева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4. – С. 444 (<http://www.science-education.ru/127-20811>)
21. Доброхотова, Ю.Э. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Э.М. Джобава, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева, Э.А. Дзейгова, Д.П. Артизанова, Т.А. Чапельникова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. – Т. 7(5). – С. 9-12.

22. 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.
23. Доброхотова, Ю.Э. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре гестации / Ю.Э. Доброхотова, Р.И. Озерова, Ж.А. Мандрыкина, Л.С. Рора // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2008. – Т. 8(5). – С. 15-18.
24. Доброхотова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, Р.И. Озерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.
25. Доброхотова, Ю.Э. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности / Ю.Э. Доброхотова, А.Р. Зубарев, С.А. Залеская, Е.А. Зубарева, Л.В. Сапрыкина, А.К. Демидова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С. 54-60.
26. Доброхотова, Ю.Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Т.Б. Очан, Л.З. Файзуллин, Э.М. Джобава // *Проблемы репродукции*. – 2004. – Т. 10(2). – С. 52-57.
27. Доброхотова, Ю.Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева, О.А. Свитич, С.В. Малушенко, А.М. Магомедова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 7. – С. 5-10.
28. Доброхотова, Ю.Э. Угроза прерывания беременности различных сроков гестации. Тактика и стратегия современной терапии / Ю.Э. Доброхотова. – М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2013. – 215 с.
29. Дятлова, Л.И. О роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе преждевременного отхождения околоплодных вод, их диагностическое и прогностическое значение / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – Т. 5(2). – С. 271-275.

30. Зайнулина, М.С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? / М.С. Зайнулина, Д.Р. Бикмуллина, Е.А. Корнюшина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59(1). – С. 18-30.
31. Зиганшина, М.М. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Ч. II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М.М. Зиганшина, Л.В. Кречетова, Л.В. Ванько, З.С. Ходжаева, Е.В. Мусиенко, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4(1). – С. 4-9.
32. Калинкина, О.Б. Планирование семьи. Бесплодие в супружестве. Аборты. Вопросы контрацепции: учебно-метод. пособие / О.Б. Калинкина, В.А. Мельников, И.А. Купаев. – Самара: ООО «ИПК» Содружество»; ГОУ ВПО СамГМУ Росздрава, 2010. – 180 с.
33. Ковальчук, Л.В. Иммунология. Практикум: учеб. пособ. / Л.В. Ковальчук // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 176 с.
34. Колесникова, И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: дис. ... канд. мед. наук / И.К. Колесникова. – Иваново, 2004. – 138 с.
35. 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. 45-47.
36. Краснопольский, В.И. Формирование и патология плаценты / В.И. Краснопольский. – М.: Медицина, 2007. – 112 с.
37. Кречетов, Л.В. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем при предгестационной иммуноцитотерапии / Л.В. Кречетов, Е.О. Степанова, М.А. Николаева, В.В. Вторушина, Е.Л. Голубева, Н.А. Хачатрян, Н.К. Тетрашвили, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 37-43.

38. Кречетов, Л.В. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем / Л.В. Кречетов, Н.А. Хачатрян, Н.К. Тетруашвили, В.В. Вторушина, Е.О. Степанова, М.А. Николаева, Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 10. – С. 27-33.
39. Крошкина, Н.В. Особенности функционального состояния клеток макрофагального ряда у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков / Н.В. Крошкина, А.И. Малышкина, Т.А. Можаяева // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2010. – Т. 2(1). – С. 154-155.
40. Крошкина, Н.В. Особенности экспрессии CD206 и CD163 молекул моноцитами периферической крови в ранние сроки беременности / Н.В. Крошкина, Н.Ю. Сотникова // *Российский иммунологический журнал*. – 2013. – Т. 7(2-3). – С. 277.
41. Кузнецова, И.В. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 1(5). – С. 12-15.
42. Левкович, М.А. Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза / М.А. Левкович, В.И. Орлов, М.В. Дударева // *Российский аллергологический журнал*. – 2008. – № 1, прил. 1. – С. 153-154.
43. Левкович, М.А. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М.А. Левкович, В.А. Линде, В.О. Андреева, Т.Г. Плахотя, Д.Д. Нефедова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 8(1). – С.10-14.
44. Левкович, М.А. Иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности / М.А. Левкович // *Аллергология и иммунология*. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 247.
45. Лепилова, И.Б. Функциональное состояние естественных киллеров в периферической крови и децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков / И.Б. Лепилова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина // *Вестник РУДН*. – 2009.– № 6. – С. 268-272.

46. Линева, О.И. Роль дидрогестерона в купировании клиники угрозы прерывания беременности / О.И. Линева, Л.Д. Соловова, С.А. Нестеперенко, Ю.В. Давыдкина // Сборник науч. трудов, посвящ. 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 43-51.
47. Липатов, И.С. Синдром эмбриоплацентарной дисфункции: профилактика эмбриональных потерь на догестационном этапе / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.А. Кутузова, Т.А. Тезикова, Р.Я. Ильяшевская, Е.В. Жернакова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2016.– № 1-2.– С. 8-15.
48. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23-27.
49. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Л.В. Бахарева, О.А. Ганковская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 176 с.
50. Малышкина, А.И. Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках / А.И. Малышкина, А.И. Можяева, Д.Н. Воронин // Российский иммунологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 407-408.
51. Медведев, М.В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в гинекологии / М.В. Медведев, Б.И. Зыкин, В.Л. Хохолин, Н.Ю. Стручкова. – М.: Видар, 1997. – 192 с.
52. Менжинская, И.В. Антитела к гормонам репродуктивной системы как возможный фактор риска неблагоприятного исхода в циклах экстракорпорального оплодотворения / И.В. Менжинская, О.С. Безнощенко, Т.Т. Сароян, И.Е. Корнеева, Л.В. Ванько, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 41-45.
53. Никитина, Л.А. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина, Е.И. Демидова, В.Е. Радзинский, Б.С. Демидов, Л.М. Самоходская // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 5-10.

54. Озерова, Р.И. Неразвивающаяся беременность / Р.И. Озерова // Актуальные вопросы невынашивания беременности: сборник клинических лекций. – Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. – М., 2007. – С. 50.
55. Патент РФ 2283653. Способ лечения невынашивания беременности. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., Кирющенко П.А., Верясов В.Н.; Заявка № 2004111829; Заявлено 20.04.2004; Опубл. 20.6.2006; Бюл. 26.
56. Петросян, Л.А. Оптимизация лимфоцитоиммунотерапии в лечении привычной потери беременности первого триместра: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Петросян. – М., 2009. – 24 с.
57. Побединский, Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтущая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология.– 2000. – № 3. – С. 5-8.
58. Подзолкова, Н.М. Невынашивание беременности: руководство для врачей / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.В. Шевелёва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.
59. Посисеева, Л.В. Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности / Л.В. Посисеева, А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Л.П. Перетятко, И.Н. Фетисова. – Иваново: Изд-во «Иваново», 2008. – 238 с.
60. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
61. Радзинский, В.Е. Ранние сроки беременности / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадова // Status Praesens. – 2008. – 448 с.
62. Савельева, Г.М. Пренатальный период: физиология и патология / Г.М. Савельева, О.Б. Панина, М.А. Курцер, В.А. Гнетецкая, Е.Ю. Бугеренко, О.В. Коновалова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10(2). – С. 61-65.
63. Селхаджиева, М.С. Роль циркулирующих антифосфолипидных антител в развитии синдрома потери плода / М.С. Селхаджиева // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – № 1. – С. 31-33.

64. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7(2). – С. 62-64.
65. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА, 2011. – 516 с.
66. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием / В.М. Сидельникова. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
67. Сидорова, И.С. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и ее коррекция / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 9(1). – С. 14-16.
68. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: ИНФИНТЕКС, 1995. – Т. 2. – С. 47-62.
69. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128-136.
70. Тетруашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н.К. Тетруашвили // Иммунология. – 2008. – № 29(2). – С. 124-128.
71. Тирская, Ю.И. Синдром потери плода / Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 3. – С. 22-26.
72. Тищенко, А.Н. Особенности рецепторного аппарата эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью / А.Н. Тищенко, В.В. Лазуренко, О.В. Юркова // Science Rise. – 2015. – Т. 5. – № 4 (10). – С. 21-23.
73. Федорова, Н.И. Свободная эмбриональная ДНК в плазме крови как предиктор самопроизвольных потерь беременности у женщин с привычным выкидышем / Н.И. Федорова, Н.К. Тетруашвили, Л.З. Файзуллин, В.Н. Карнаухов, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 9-14.

74. Хачатрян, Н.А. Лимфоцитотерапия в коррекции аллоиммунных нарушений при привычном выкидыше / Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетруашвили // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 1. – С. 9-14.
75. Ходжаева, Д.А. Значение полиморфизма генов в генезе неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Ходжаева. – М., 2011. – 21 с.
76. Ходжаева, З.С. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе / З.С. Ходжаева, Е.В. Мусиенко, Г.Т. Сухих // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 2. – С. 30-34.
77. Хорошкеева, О.В. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в реализации привычного выкидыша / О.В. Хорошкеева, Н.К. Тетруашвили, О.В. Бурменская, А.А. Агаджанова, Д.Ю. Трофимов // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 3. – С. 5-10.
78. Целкович, Л.С. Локальная терапия микотического кольпита у пациенток с угрозой прерывания беременности во 2-м триместре / Л.С. Целкович, М.Е. Шляпников, В.И. Чепанова, Н.С. Калюжная, М.А. Богданова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2012. – Т.11 (4). – С. 27-30.
79. Чистякова, Г.Н. 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.
80. Шестопалов, А.В. Роль апоптоза в развитии плаценты / А.В. Шестопалов, З.И. Микашинович, И.О. Буштырева, И.М. Ставиский, А.В. Арутюнян // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т. 58(2). – С. 72-80.
81. Ширшев, С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции / С.В. Ширшев. – Т. 2. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 557 с.

82. Яковлева, Н.Ю. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности / Н.Ю. Яковлева, Е.Ю. Васильева, Е.С. Шелепова, Н.Р. Рябоконт, Е.Л. Хазова, К.Р. Буравлева, Л.В. Кузнецова, И.Е. Зазерская // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 8. – С. 49-53.
83. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 153-155.
84. Agarwal, A. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B.J. Premkumar, A. Shaman, S. Gupta // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – V. 29(10). – P. 49.
85. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity/ S. Akira, S. Uematu, O. Takeuchi// *Cell*. – 2006. – V. 124(4). – P.783-801.
86. Alecsandru, D. Immunology and human reproduction / D. Alecsandru, J.A. García-Velasco // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – V. 27(3). – P. 231-234.
87. Alijotas-Reig, J. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage / J. Alijotas-Reig, C. Garrido-Gimenez // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2013. – V. 68(6). – P. 445-466.
88. Alkhuriji, A.F. The relationship between cytokine gene polymorphism and unexplained recurrent spontaneous abortion in Saudi females/ A.F. Alkhuriji, A.R. Alhimaidi, Z.A. Babay, A.S. Wary // *Saudi Med. J.* – 2013. – V. 34(5). – P. 484-489.
89. Andraweera, P.H. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes / P.H. Andraweera, G.A. Dekker, C.T. Roberts // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – V. 18(4). – P. 436-457.
90. Bajpai, D. Decreased expression of DNA repair genes (XRCC1, ERCC1, ERCC2, and ERCC4) in squamous intraepithelial lesion and invasive squamous cell carcinoma of the cervix / D. Bajpai, A. Banerjee, S. Pathak, S.K. Jain, N. Singh // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013. – V. 377(1-2). – P. 45-53.

91. Beaman, K.D. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / K.D. Beaman, E. Ntrivalas, T.M. Mallers, M.K. Jaiswal, J. Kwak-Kim, A. Gilman-Sachs // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – V. 67(4). – P. 319-325.
92. Boots, C. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review / C. Boots, M.D. Stephenson // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – V. 29(6). – P. 507-513.
93. Brown, A.D. ATR suppresses endogenous DNA damage and allows completion of homologous recombination repair / A.D. Brown, B.W. Sager, A. Gorthi, S.S. Tonapi, E.I. Brown, A.J. Bishop // *PLoS One.* – 2014. – V. 9(3). – P. 1222.
94. Carp Howard, J.A. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment / J.A. Carp Howard // Informa UK ltd. – 2007. – 290 p.
95. Champion, H. Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy / H. Champion, B.A. Innes, S.C. Robson, G.E. Lash, J.N. Bulmer // *Mol. Hum. Reprod.* – 2012. – V. 18(8). – P. 391-400.
96. Charnock-Jones, D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Molecular regulation/ D.S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – V. 25(2-3). – P. 103-113.
97. Chatterjee, P. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy / P. Chatterjee, V.L. Chiasson, K.R. Bounds, B.M. Mitchell // *Front. Immunol.* – 2014. – V. 27(5). – P. 253.
98. Check, J.H. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4 – role of infection / J.H. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 37(4). – P. 252-255.
99. Chung, M.K. Comprehensive chromosome analysis of blastocysts before implantation using array CGH / M.K. Chung, H.J. Jeong, J.H. Lee, S.J. Park, H.D. Chung, H.Y. Kang // *Mol. Cytogenet.* – 2013. – V. 6(1). – P. 22.
100. Clark, D.A. CD200-dependent and nonCD200-dependant pathways of NK cell suppression by human IVIG / D.A.Clark, K. Wong, D. Banwatt et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2008. – V. 25, 2-3. – P. 67-72.

101. Clark, D.A. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo / D.A. Clark, G. Chaouat // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – V. 53. – P. 13-20.
102. Clark, D.A. Popular myths in reproductive immunology / D.A. Clark // *J. Reprod. Immunol.* – 2014. – V. 104-105. – P. 54-62.
103. Dambaeva, S.V. Recurrent pregnancy loss in women with killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DS1 is associated with an increased HLA-C2 allelic frequency / S.V. Dambaeva, D.H. Lee, N. Sung, C-Y. Chen, S. Bao, A. Gilman-Sachs et al. // *Recurrent Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – V. 75(2). – P. 94-103.
104. De Oliveira, L.G. Role of interleukin 8 in uterine natural killer cell regulation of extravillous trophoblast cell invasion / L.G. De Oliveira, G.E. Lash, C. Murray-Dunning, J.N. Bulmer, B.A. Innes, R.F. Searle et al. // *Placenta.* – 2010. – V. 31(7). – P. 595-601.
105. Di Domenico, E.G. Multifunctional role of ATM/Tel1 kinase in genome stability: from the DNA damage response to telomere maintenance / E.G. Di Domenico, E. Romano, P. Del Porto, F. Ascenzioni // *Biomed. Res. Int.* – 2014.
106. DiGiulio, D.B. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation / D.B. DiGiulio, R. Romero, H.P. Amogan, J.P. Kusanovic, E.M. Bik, F. Gotsch et al. // *PLoS One.* – 2008. – V. 3(8). – P. 3056.
107. Djuriscic, S. Allelic imbalance modulates surface expression of the tolerance-inducing HLA-G molecule on primary trophoblast cells / S. Djuriscic, S. Teiblum, C.K. Tolstrup, O.B. Christiansen, T.V. Hviid // *Mol. Hum. Reprod.* – 2015. – V. 21(3). – P. 281-295.
108. Duckitt, K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // *BMJ Clin. Evid.* – 2011. – P. 1409.
109. Faridi, R.M. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages / R.M. Faridi, V. Das,

- G. Tripathi, S. Talwar, F. Parveen, S. Agrawal // *Hum. Reprod.* – 2009. – V. 24(7). – P. 1758-1764.
110. Faridi, R.M. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allo-recognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages / R.M. Faridi, S. Agrawal // *Hum. Reprod.* – 2011. – V. 26(2). – P. 491-497.
111. Farquharson, R.G. Early pregnancy / R.G. Farquharson, M.D. Stephenson // Cambridge University Press. – 2010. – 308 p. Cambridge Books Online <http://ebooks.cambridge.org/> Book doi: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511777851>.
112. Fest, S. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy / S. Fest, P.B. Aldo, V.M. Abrahams, I. Visintin, A. Alvero, R. Chen et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – V. 57. – P. 55-66.
113. Fluhr, H. Interferon- and tumor necrosis factor-sensitize primarily resistant human endometrial stromal cells to Fas-mediated apoptosis / H. Fluhr, S. Krenzer, G.M. Stein, B. Stork, M. Deperschmidt, D. Wallwiener et al. // *J. Cell Sci.* – 2007. – V. 120(23). – P. 4126-4133.
114. Flynn, H. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages / H. Flynn, J. Yan, S.H. Saravelos, T.C.J. Li // *Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – V. 40(1). – P. 109-116.
115. Fragouli, E. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos / E. Fragouli, S. Alfarawati, K. Spath, D. Wells // *Mol. Hum. Reprod.* – 2014. – V. 20(2). – P. 117-126.
116. Gondek, D.C. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism / D.C. Gondek, L.F. Lu, S.A. Quezada et al. // *J. Immunol.* – 2005. – V. 174. – P. 1783-1786.
117. Goncalves, R.O. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions/ R.O. Goncalves, W.V. Santos, M. Sarno, B.A. Cerqueira,

- M.S. Goncalves, O.L. Costa // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2014. – V. 36(3). – P. 113-117.
118. Gorczynski, R.M. Structural and functional heterogeneity in the CD200R family of immunoregulatory molecules at the feto–maternal interface / R.M. Gorczynski, Z. Chen, D.A. Clark et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – V. 52. – P. 147-163.
119. Guenther, S. Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express FasL: a potential role for macrophages in trophoblast apoptosis / S. Guenther, T. Vrekoussis, S. Heublein, B. Bayer, D. Anz, J. Knabl et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – V. 13(7). – P. 9069-9080.
120. Gupta, R. Association of CTLA-4 and TNF- α polymorphism with recurrent miscarriage among North Indian women / R. Gupta, S. Prakash, F. Parveen, S. Agrawal // *Cytokine.* – 2012. – V. 60(2). – P. 456-462.
121. Gutierrez, G. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy / G. Gutierrez, T. Gentile, S. Miranda, R.A. Margni // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – V. 89. – P. 158-168.
122. Habibovic, Z. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss / Z. Habibovic, B. Zeybek, C. Sanhal, Z. Eroglu, E. Karaca, M. Ulukus // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 38(4). – P. 347-350.
123. Haller-Kikkatalo, K.A. Autoimmune activation toward embryo implantation is rare in immune-privileged human endometrium / K. Haller-Kikkatalo, S. Altmäe, A. Tagoma, R. Uiho, A. Salumets // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – V. 32(5). – P. 376-384.
124. Hanna, J. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface / J. Hanna, D. Goldman-Wohl, Y. Hamani, I. Avraham, C. Greenfield, S. Natanson-Yaron et al. // *Nat. Med.* – 2006. – V. 12(9). – P. 1065-1074.
125. Harris, L.K. BeWo cells stimulate smooth muscle cell apoptosis and elastin breakdown in a model of spiral artery transformation / L.K. Harris,

- R.L. Keogh, M. Wareing, P.N. Baker, J.E. Cartwright, G.S. Whitley, J.D. Aplin // *Hum. Reprod.* – 2007. – V. 22(11). – P. 2834-2841.
126. Hiby, S.E. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage / S.E. Hiby, L. Regan, W. Lo, L. Farrell, M. Carrington, A. Moffett // *Hum. Reprod.* – 2008. – V. 23(4). – P. 972-976.
127. Hiby, S.E. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success / S.E. Hiby, J.J. Walker, K.M. O'shaughnessy, C.W. Redman, M. Carrington, J. Trowsdale, A.J. Moffett // *Exp. Med.* – 2004. – V. 200(8). – P. 957-965.
128. Hiby, S.E. Maternal KIR in combination with paternal HLA-C2 regulate human birth weight / S.E. Hiby, R. Apps, O. Chazara, L.E. Farrell, P. Magnus, L. Trogstad et al. // *J. Immunol.* – 2014. – V. 192(11). – P. 5069-5073.
129. Holst, R.M. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery / R.M. Holst, I. Mattsby-Baltzer, U.B. Wennerholm, H. Hagberg, B. Jacobsson // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2005. – V. 84(6). – P. 551-557.
130. Hua, F. Relationship between expression of COX-2, TNF- α , IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage / F. Hua, C.H. Li, H. Wang, H.G. Xu // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2013. – V. 6(12). – P. 990-994.
131. Hviid, T.V. HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions / F. Hua, C. H. Li, H. Wang, H.G. Xu // *Tissue Antigens.* – 2002. – V. 60(2). – P. 122-132.
132. Ivanov, P.D. Polymorphism A1/A2 in the cell surface integrin subunit beta3 and disturbance of implantation and placentation in women with recurrent pregnancy loss / P.D. Ivanov, R.S. Komsa-Penkova, E.I. Konova, T.M. Tsvyatkovska, K.S. Kovacheva, M.N. Simeonova, S.Y. Tanchev // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94(7). – P. 2843-2845.
133. Jacobsson, B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes /

- B. Jacobsson // BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2005. – V. 112(6). – P. 719-724.
134. Jovanović, M. Interleukin-6 stimulates cell migration, invasion and integrin expression in HTR-8/SVneo cell line / M. Jovanović, L. Vićovac // Placenta. – 2009. – V. 30(4). – P. 320-328.
135. Keogh, R.J. Fetal-derived trophoblast use the apoptotic cytokine tumor necrosis factor-alpha-related apoptosis-inducing ligand to induce smooth muscle cell death / R.J.Keogh, L.K. Harris, A. Freeman, P.N. Baker, J.D. Aplin, G.S. Whitley, J.E. Cartwright // Circ. Res. – 2007. – V. 100(6). – P. 834-841.
136. Khadzhieva, M.B. Association of oxidative stress-related genes with idiopathic recurrent miscarriage / M.B. Khadzhieva, N.N. Lutcenko, I.V. Volodin, K.V. Morozova, L.E. Salnikova // Free Radic. Res. – 2014. – V. 48(5). – P. 534-541.
137. Khalid, A.S. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic / A.S. Khalid, C. Joyce, K. O'Donoghue // Ir. Med. J. – 2013. – V. 106(4). – P. 107-110.
138. Khonina, N.A. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion / N.A. Khonina, E.V. Broitman, E.Y. Shevela, N.M. Pasman, E.R. Chernykh // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – V. 288(4). – P. 933-937.
139. Kijpittayarit, S. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation / S. Kijpittayarit, A.J. Eid, R.A. Brown, C.V. Paya, R.R. Razonable // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 44(10). – P. 1315-1320.
140. Koch, S. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors / S. Koch, S. Tugues, X. Li, A. Ponten, P. Thoren // Biochem. J. – 2011. – V. 437(2). – P. 169-183.

141. Koga, K. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders / K. Koga, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – V. 63(6). – P. 587-600.
142. Krechetova, L.V. Optimal detection of serum antipaternal antileukocytic antibodies after injection of allogenic lymphocytes in woman with habitual abortions / L.V. Krechetova, M.A. Nikolaeva, L.V. Van'ko, M.M. Ziganshina, E.L. Golubeva, E.O. Stepanova et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012. – V. 153(5). – P. 726-729.
143. Krechetova, L.V. Trend in the production of anti-leukocyte antibodies against paternal antigens during allogeneic cell immunization in women with recurrent miscarriage / L.V. Krechetova, N.A. Khachatryan, N.K. Tetrushvili, V.V. Vtorushina, E.O. Stepanova, E.L. Golubeva, M.A. Nikolaeva, G.T. Sukhikh // *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – V. 3. – P. 16-20.
144. Kwinecka-Dmitriew, B. Frequency of chromosomal aberrations in material from abortions / B. Kwinecka-Dmitriew, M. Zakrzewska, A. Latos-Bieleńska, J. Skrzypczak // *Ginekol. Pol.* – 2010. – V. 81(12). – P. 896-901.
145. Lata, K. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study / K. Lata, P. Dutta, S. Sridhar, M. Rohilla, A. Srinivasan, G.R. Prashad et al. // *Endocr. Connect.* – 2013. – V. 2(2). – P. 118-24.
146. Lee, J. Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery / J. Lee, R. Romero, Y. Xu, J. Miranda, W. Yoo, P. Chaemsathong et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – V. 70(2). – P. 162-175.
147. Li, B. Recurrent miscarriage and the quality of semen and sperm: a case-control study / B. Li, Q.K. Zhou, Z.P. Zhu, H.S. Deng, Y.C. Zheng, Z.H. Xiao, M.W. Pan // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2011. – V. 17(7). – P. 596-600.

148. Li, D.K. Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery / D.K. Li, R. Odouli, L. Liu, M. Vinson, E. Trachtenberg // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 104(3). – P. 594-600.
149. Li, W. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage / W.Li, R. Odouli, L. Liu, M. Vinson, E.J. Trachtenberg // *Obstet. Gynaecol.* – 2013. – V. 33(3). – P. 285-288.
150. Li, Z.L. Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a meta-analysis / Z.L. Li, H.F. Xiang, L.H. Cheng, Y.X. Cao, Z.L. Wei, C. Liu et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – V. 47(12). – P. 915-919.
151. Ligu, Pei. A variant in interleukin-2 gene is associated with repeated spontaneous abortion in Ningxia Han people / Pei Ligu, Fan Yang, Chuan Zhang, Mengjing Guo, Junhua Bao, Hong Lu, Zhenghao Huo // *OJOG Open J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – № 3. – P. 32-36.
152. Liu, C. Association between -238 but not -308 polymorphism of Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)v and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) in Chinese population / C. Liu, J. Wang, S. Zhou, B. Wang, X. Ma // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – № 8. – P. 114.
153. Lo, W. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo, R. Rai, A. Hameed, S.R. Brailsford, A.A. Al-Ghamdi, L. Regan // *J. Fam. Commun. Med.* – 2012. – V. 19(3). – P. 167-171.
154. Łukaszewski, T. Polymorphism in the genes of Toll-like receptors type 2 and type 4 (TLR-2 and TLR-4) and the risk of premature rupture of the membranes--preliminary study / T. Łukaszewski, M. Barlik, A. Seremak-Mrozikiewicz, G. Kurzawińska, P.M. Mrozikiewicz, P. Sieroszewski et al. // *Ginekol. Pol.* – 2009. – V. 80(12). – P. 914-919.
155. Lyon, E. Mutation detection using fluorescent hybridization probes and melting curve analysis / E. Lyon // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2001. – V. 1(1). – P. 92-101.

156. Male, V. Natural killer cells in human pregnancy / V. Male, A. Trundley, L. Gardner, J. Northfield, C. Chang, R. Apps, A. Moffett // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – V. 612. – P. 447-463.
157. Mallia, J.V. Role of HLA in human pregnancy / J.V. Mallia, D.K. Das, A. Maitra // *Int. J. Hum. Genet.* – 2012. – V. 12(1). – P. 33-36.
158. Maryam, K. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals / K. Maryam, Z. Bouzari, Z. Basirat, M. Kashifard, M.Z. Zadeh // *BMC Res. Notes.* – 2012 – № 5. – P. 133.
159. Menard, J.P. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor / J.P. Menard, C. Mazouni, I. Salem-Cherif, F. Fenollar, D. Raoult, L. Boubli et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 115(1). – P. 134-140.
160. Meuleman, T. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis / T. Meuleman, L.E. Lashley, O.M. Dekkers, J.M. van Lith, F.H. Claas, K.W. Bloemenkamp // *Hum. Immunol.* – 2015. – V. 76(5). – P. 362-373.
161. Michels, A.W. Immunologic endocrine disorders / A.W. Michels, J.S. Eisenbarth // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – V. 125(2). – P. 226-237.
162. Minas, V. Abortion is associated with increased expression of FasL in decidual leukocytes and apoptosis of extravillous trophoblasts: a role for CRH and urocortin / V. Minas, U. Jeschke, S.N. Kalantaridou, D.U. Richter, T. Reimer, I. Mylonas et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2007. – V. 13(9). – P. 663-673.
163. Moffett, A. Immunology of placentation in eutherian mammals / A. Moffett, C. Loke // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – V. 6(8). – P. 584-594.
164. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams // *Guller Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – № 1221. – P. 80-87.

165. Nagiah, S. Oxidative stress and air pollution exposure during pregnancy: A molecular assessment / S. Nagiah, A. Phulukdaree, D. Naidoo, K. Ramcharan, R. Naidoo, D. Moodley, A. Chuturgoon et al. // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2015. – V. 34(8). – P. 838-847.
166. Nonaka, T. Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions – prospective non-randomized cohort study / T. Nonaka, K. Takakuwa, I. Ooki, M. Akashi, T. Yokoo, A. Kikuchi, K. Tanaka // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – V. 58(6). – P. 530-536.
167. Nowak, I. HLA-C C1C2 heterozygosity may protect women bearing the killer immunoglobulin-like receptor AA genotype from spontaneous abortion / I. Nowak, A. Malinowski, H. Tchorzewski, E. Barcz, J.R. Wilczyński, M. Banasik et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – V. 88(1). – P. 32-37.
168. Okazaki, T. Plasma levels of alpha-defensins 1-3 are an indicator of neutrophil activation in pregnant and post-partum women / T. Okazaki, Y. Ota, N. Yuki, A. Hayashida, A. Shoda, M. Nishikawa et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – V. 33(5). – P. 645-650.
169. Ozturk, O.G. Evaluation of KIR genes in recurrent miscarriage / O.G. Ozturk, G. Sahin, E. Damla, Z. Karacor, U.J. Kucukgoz // *Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – V. 29(9). – P. 933-938.
170. Palm, M. Longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy / M. Palm, S. Basu, A. Larsson, L. Wernroth, H. A'Kerud, O. Akelsson // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – V. 90(11). – P. 1244-1251.
171. Parveen, F. A study of forty-seven single nucleotide polymorphisms among recurrent miscarriage using classification and regression tree analysis / F. Parveen, S. Agrawal // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – V. 70(6). – P. 529-537.

172. Piosik, Z.M. Plasma TNF- α levels are higher in early pregnancy in patients with secondary compared with primary recurrent miscarriage / Z.M. Piosik, Y. Goegebeur, L. Klitkou, R. Steffensen, O.B. Christiansen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – V. 70(5). – P. 347-358.
173. Pitman, H. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage / H. Pitman, B.A. Innes, S.C Robson, J.N. Bulmer, J.E. Lash // *Hum. Reprod.* – 2013. – V. 28(8). – P. 2075-2086.
174. Polimanti, R. Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women / R. Polimanti, S. Piacentini, N. Lazzarin, E. Vaquero, M.A. Re, D. Manfellotto et al. // *Fertil. Steril.* – 2012. – V. 98(2). – P. 396-400.
175. Porter, T.F. Immunotherapy for recurrent miscarriage / T.F. Porter, Y. LaCoursiere, J.R. Scott // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – V. 2. – CD000112.
176. Renaud, S.J. Coordinated regulation of human trophoblast invasiveness by macrophages and interleukin 10 / S.J. Renaud, S.K. Macdonald-Goodfellow, C.H. Graham // *Biol. Reprod.* – 2007. – V. 76(3). – P. 448-454.
177. Romero, R. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury / R. Romero, F. Gotsch, B. Pineles, J.P. Kusanovic // *Nutr. Rev.* – 2007. – V. 65(12, Pt 2). – P. 194-202.
178. Romero, R. The diagnosis and management of preterm labor with intact membranes / R. Romero, T. Chaiworapongsa, F. Gotsch, L. Yeo, I. Madan, S.S. Hassan // *Clinical maternal-fetal medicine online*. 2nd ed. – London: Informa Healthcare, 2012. – Ch.1.
179. Ryckman, K.K. Genetic association of Toll-like receptor 4 with cervical cytokine concentrations during pregnancy / K.K. Ryckman, S.M. Williams, M.A. Krohn, H.N. Simhan // *Genes Immun.* – 2009. – V. 10(7). – P. 636-640.
180. Saito, S. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy? / S. Saito, T. Shima, A. Nakashima, A. Shiozaki, M. Ito, Y. Sasaki // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2007. – V. 24(9). – P. 379-386.

181. Saito, S., Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance / S. Saito, A. Shiozaki, Y. Sasaki et al. // *Semin Immunopathol.* – 2007. – V. 29(2). – P. 115-122.
182. Sakaguchi, S. Regulatory T cells and immune tolerance / S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura, M. Ono // *Cell.* – 2008. – V. 133(5). – P. 775-787.
183. Saraswat, L. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari, S. Bhattacharya // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – V. 117(3). – P. 245-257.
184. Sarkar, D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction / D. Sarkar // *J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – V. 16(2). – P. 350-351.
185. Sata, F. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population / F. Sata, S. Toya, H. Yamada, K. Suzuki, Y. Saijo, A. Yamazaki et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – V. 15(2). – P. 121-130.
186. Sater, M.S. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β 2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestational weeks / M.S. Sater, R.R. Finan, F.M. Abu-Hijleh, T.M. Abu-Hijleh, W.Y. Almawi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – V.163(2). – P.170-174.
187. Schröder, N.W. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease / N.W. Schröder, R.R. Schumann // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – V. 5(3). – P. 156-164.
188. Seckin, B. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages / B. Seckin, E. Sarikaya, A.S. Oruc, S. Celen, N. Cicek // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2012. – V. 17(5). – P. 393-398.
189. Shah, D. Luteal insufficiency in first trimester / D. Shah, N. Nagarajan, J. Indian // *Endocrinol. Metab.* – 2013. – V. 17(1). – P. 44-49.

190. Shiina, T. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease / T. Shiina, K. Hosomichi, H. Inoko, J.K. Kulski // *J. Hum. Genet.* – 2009. – V. 54(1). – P. 15-39.
191. Stiker, R.B. Update on treatment of immunologic abortion with lowdose intravenous immunoglobulin / R.B. Stiker // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – V. 54(6). – P. 390-396.
192. Sugiura-Ogasawara, M. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano // *Hum. Reprod.* – 2012. – V.27(8). – P. 2297-2303.
193. Sugiura-Ogasawara, M. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano, N. Suzumori, E. Mizutani // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – V. 29(6). – P. 514-521.
194. Szpakowski, A. The influence of paternal lymphocyte immunization on the selected subpopulations of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent spontaneous abortion of unknown etiology / A. Szpakowski, A. Malinowski, J. Cieslak, M. Nowak, J.R. Wilczyński, M. Banasik et al. // *Ginekol. Pol.* – 2003. – V. 74(4). – P. 288-296.
195. Tamura, D. Effect of mutations in XPD(ERCC2) on pregnancy and prenatal development in mothers of patients with trichothiodystrophy or xeroderma pigmentosum / D. Tamura, S.G. Khan, M. Merideth, J.J. DiGiovanna, M.A. Tucker, A.M. Goldstein et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2012. – V. 20(12). – P. 1308-1310.
196. Twig, G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity / G. Twig, A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* – 2012. – V. 38(2-3). – P. 275-281.
197. Varla-Leftherioti, M. Role of a KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy / M. Varla-Leftherioti // *J. Reprod. Immunol.* – 2004. – V. 62(1). – P. 19-27.

198. Wang, W.J. Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage / W.J. Wang, F.J. Liu, H.M. Qu, C.F. Hao, Q.L. Qu, Xiong-Wang et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – V. 99(1-2) – P. 39-45.
199. Wang, Y. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance / Y. Wang, H. Zhao, Y. Li, J. Zhang, J. Tan, Y. Liu // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. – V. 72(4). – P. 245-251.
200. Yang, K.M. Women with multiple implantation failures and recurrent pregnancy losses have increased peripheral blood T cell activation / K.M. Yang, E. Ntrivalas, H.J. Cho, N.Y. Kim, K. Beaman, A. Gilman-Sachs et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – V. 63(5). – P. 370-378.
201. Yu, H.L. Study on positive rate of blocking antibody in women with recurrent spontaneous abortion administered by route and frequency of paternal lymphocyte immunotherapy / H.L. Yu, X.H. Deng, L. Chao, C. Chen, Y.L. Han // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – V. 48(12). – P. 903-906.
202. Zhang, B. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / B. Zhang, T. Liu, Z. Wang // *Hum. Immunol.* – 2012. – V. 73(5). – P. 574-579.
203. Ziganshina, M.M. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage / M.M. Ziganshina, L.V. Krechetova, L.V. Vanko, M.A. Nikolaeva, Z.S. Khodzhaeva, G.T. Sukhikh // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – V. 154(3). – P. 385-387.
204. Zivković, M. Effects of glutathione S-transferase T1 and M1 deletions on advanced carotid atherosclerosis, oxidative, lipid and inflammatory parameters / Zivković M., Stanković A., Djurić T., Končar I., Kolaković A., Djurdjević V. et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – V. 41(2). – P. 1157-1164.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
ИЛ	– интерлейкин
МКБ-Х	– международная классификация болезней десятого созыва
мРНК	– микрорибонуклеиновая кислота
П	– прогестерон
ПР	– прогестероновые рецепторы
СОД	– супероксиддисмутаза
СППБ	– синдром привычной потери плода
СЭФР	– сосудисто-эндотелиальный фактор
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭР	– эстрогеновые рецепторы
Э-17 β	– эстрадиол
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
HLA	– human leucocyte antigens
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
R1BF	– прогестерон-индуцированный блокирующий фактор