

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
Сибирский государственный медицинский университет
Минздрава России

На правах рукописи

УТРОБИН МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИН ПОТЕРИ
И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
С ФОРМИРОВАНИЕМ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д. м.н. Юрьев Сергей Юрьевич

Томск 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современный взгляд на проблему невынашивания беременности	14
1.2 Этиология, патогенез невынашивания беременности	15
1.2.1 Генетические причины	16
1.2.2 Анатомические причины.....	17
1.2.3 Недостаточность лютеиновой фазы.....	17
1.2.4 Патология щитовидной железы.....	18
1.2.5 Воспалительные процессы, синдром системного воспалительного ответа	20
1.2.6 Хорионический гонадотропин человека	22
1.2.7 Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор	23
1.2.8 Тромбофилии.....	24
1.2.9 Мезенхимальная дисплазия	27
1.2.10 Экстракорпоральное оплодотворение	27
1.3 Ультразвуковое исследование у женщин с РХГ	28
1.4 Осложнения беременности у женщин с РХГ	30
1.5 Изменение уровня эмбриотропных антител при осложнениях беременности и перинатальной патологии	30
1.6 Предгравидарная подготовка и лечение женщин с невынашиванием, формированием РХГ	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Дизайн и материалы исследования	36
2.2 Методы исследования женщин	42
2.2.1 Регламент обследования.....	42
2.2.2 Лабораторное исследование	42
2.2.3 Исследование системы гемостаза	44
2.2.4 Исследование уровня эмбриотропных антител	44

2.2.5 Ультразвуковое исследование	45
2.2.6 Цитогенетическое исследование	46
2.3 Лечение.....	46
2.3.1 Правовая база определения метода лечения	46
2.3.2 Лечение женщин с угрожающим выкидышем	46
2.3.3 Лечение женщин с несостоявшимся выкидышем	48
2.4 Методы статистической обработки.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С РХГ	50
3.1 Анамнез	50
3.1.1 Экстрагенитальная патология.....	50
3.1.2 Акушерский анамнез	51
3.1.3 Гинекологический анамнез	54
3.2 Клиническая картина	55
3.3 Результаты лабораторного исследования.....	56
3.3.1 Результаты общеклинического обследования	56
3.3.2 Состав микрофлоры у пациентов с РХГ	57
3.3.3 Исследование свёртывающей системы крови.....	61
3.3.4 Изменение уровня эмбриотропных антител	63
3.4 Ультразвуковое исследование	67
ГЛАВА 4. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РХГ ОСНОВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ	71
4.1 Динамика регресса РХГ	71
4.2 Осложнения течения и исход беременности	73
ГЛАВА 5. СВЯЗ КОМБИНАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПОВЫШЕНИЕМ РИСКА ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РХГ	77
ГЛАВА 6. СВЯЗ КОМБИНАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ....	86
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114

ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Потеря беременности является актуальной проблемой современного здравоохранения, определяет рост населения. Решение данной проблемы способствует социальному и экономическому развитию. В последние десятилетия отмечено повышенное внимание специалистов к разработке методов ранней диагностики, профилактики [66], лечения [64, 113, 114] и изучению состояний, связанных с репродуктивными потерями [20, 59, 60, 61].

В первом триместре беременности внимание акушеров-гинекологов обращено на факт формирования ретрохориальной гематомы (РХГ), диагностируемой почти у каждой пятой женщины с кровотечениями из половых путей [212]. Почти в половине случаев беременность с РХГ заканчивается невынашиванием [110].

Формирование РХГ происходит на фоне нарушения васкуляризации и инвазии хориона, сопровождается усилением кровообращения в микроциркуляторном русле, повышением концентрации кислорода в межворсинчатом пространстве, что создаёт условия для развития выкидышей [40].

РХГ может служить предиктором потери беременности на ранних [151, 177] и поздних сроках [174]. Последние годы изучаются вопросы влияния изолированных полиморфизмов и других факторов на формирование РХГ, развитие невынашивания [47, 49, 71, 81]. Известна важная роль патологии свёртывающей системы крови, аутоиммунных процессов и эндокринопатий, в том числе аутоиммунного тиреоидита [1, 32, 92], в развитии потери беременности.

РХГ диагностируется у 10–15% женщин с привычным невынашиванием [19, 76]. Повторные потери беременности встречаются у 1–2% супружеских пар. Каждая потеря беременности повышает риск выкидыша в будущем (две потери – до 29%, три – до 33%) [108].

Несмотря на активное изучение данной проблемы, поиск ранних предикторов потери беременности по-прежнему актуален.

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс для прогнозирования потери и осложнений беременности, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями.

Материалы и методы

В период 2012–2018 гг. выполнено двухэтапное исследование женщин репродуктивного возраста. Научно-клиническими базами явились кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, гинекологическое отделение ОГАУЗ «Родильный дом имени Н.А. Семашко», ООО «Центр перинатального здоровья», генетическая клиника Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

На первом (проспективном) этапе проведено обследование и наблюдение 113 женщин с РХГ, обратившихся в сроке гестации 6–12 недель. Пациенты делились на две группы. Основную группу составили 84 женщины с угрожающим выкидышем, которым после обследования проведена патогенетически обоснованная терапия и мониторинг течения беременности. В группу сравнения включено 29 женщин с подтверждённым несостоявшимся выкидышем на момент обращения в гинекологическое отделение. Пациенты группы сравнения не получали патогенетическую терапию.

Критерии включения пациентов в основную группу основывались на данных ультразвукового исследования: 1) срок беременности от 6 до 12 недель; 2) наличие сердцебиения эмбриона; 3) наличие ретрохориальной гематомы. Критерии исключения: острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания матери, являющиеся противопоказанием для пролонгирования беременности, вспомогательные репродуктивные технологии.

Критерии включения пациентов в группу сравнения основывались на данных ультразвукового исследования: 1) срок беременности от 6 до 12 недель; 2) отсутствие сердцебиения эмбриона; 3) наличие ретрохориальной гематомы. Критерии исключения: острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания, вспомогательные репродуктивные технологии, аномальный кариотип абортуса.

На втором (ретроспективном) этапе изучена первичная документация 309 женщин с различными исходами беременности, проходивших обследование на наличие генетически детерминированной патологии системы гемостаза, фолатного цикла, изменение уровня эмбриотропных антител. Женщины разделены на 3 группы: основную (n=82), сравнения (n=136), контрольную (n=91).

Критерием включения женщин в основную группу явился факт привычного выкидыша в анамнезе; группу сравнения – спорадический выкидыш; контрольную группу – нормальная репродуктивная функция, т.е. наличие не менее одного случая живорождения при отсутствии репродуктивных потерь в анамнезе.

Критериями исключения для всех групп приняты:

- 1) участие женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- 2) прерывание беременности по медицинским показаниям;
- 3) острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы;
- 4) декомпенсированная экстрагенитальная патология.

Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, ультразвуковое исследование, общеклиническое исследование, изучение системы гемостаза, включая полиморфные варианты генов системы гемостаза, фолатного цикла, исследование уровня эмбриотропных антител. На проспективном этапе исследования определены комбинации иммунологических и генетических факторов, определяющих риск потери беременности у женщин с РХГ. На ретроспективном этапе проведено исследование связи выявленных комбинаций с привычным выкидышем.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamnestические особенности у пациентов с формированием ретрохориальной гематомы в первом триместре.
2. Исследовать систему гемостаза, частоту мутаций генов системы гемостаза (PAI-1, FII, FV), фолатного цикла (MTHFR), изменения уровня эмбриотропных антител у женщин с формированием ретрохориальной гематомы.
3. Выявить комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза с изменением уровня аутоантител у женщин с формированием ретрохориальной гематомы, ассоциирующиеся с потерей или патологическим течением беременности.
4. Определить прогностическую ценность выявления комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза и изменения уровня аутоантител для оценки риска привычного выкидыша.

Научная новизна

Доказано негативное значение наличия комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза (PAI-1, FII, FV), фолатного цикла (MTHFR) с гиперпродукцией антител к тироглобулину и/или Fc-фрагменту иммуноглобулина.

У женщин с ретрохориальной гематомой наличие комбинации мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину увеличивает риск развития истмико-цервикальной недостаточности в 5,6 раз, комбинации мутаций генов PAI-1 и/или MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина - риск развития преждевременного разрыва плодных оболочек (соответственно в 5,5 и 4,5 раза).

Мутации в генах MTHFR и/или FII в комбинации с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина у женщин с ретрохориальной гематомой увеличивают риск развития выкидыша (соответственно в 2,1 и 3,5 раза). Данные сочетания и комбинация мутации в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину у женщин в популяции увеличивают риск привычного выкидыша (соответственно в 1,7, 2,7, 2,1 раза).

Научно-практическая значимость

Выявление комбинаций полиморфных вариантов генов PAI-1, FII, FV, MTHFR с гиперпродукцией антител к тироглобулину и/или Fc-фрагменту иммуноглобулина позволяет сформировать группу высокого риска по потере и осложнённому течению беременности, персонифицировать спектр лечебных мероприятий на предгравидарном этапе у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом и при кровотечении в первом триместре беременности. При проведении патогенетической терапии у женщин с ретрохориальной гематомой частота потери беременности составила 4,8%.

Положения, выносимые на защиту

1. Угрожающий и несостоявшийся выкидыш у женщин с формированием ретрохориальной гематомы ассоциирован с высокой частотой мутаций генов системы гемостаза (PAI-1, FII, FV) и фолатного цикла (MTHFR) в сочетании с гиперпродукцией аутоантител (к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину). Выявленные комбинации чаще наблюдаются у женщин с несостоявшимся выкидышем.

2. Выявленные комбинации мутаций генов PAI-1, FII, FV, MTHFR с гиперпродукцией антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину наблюдаются чаще у женщин с привычным выкидышем, чем у женщин с нормальным репродуктивным анамнезом.

3. Выявление комбинаций полиморфных вариантов генов PAI-1, FII, FV, MTHFR с гиперпродукцией антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину позволяет выделить группу риска по осложнённому течению беременности на предгравидарном этапе и ранних сроках беременности, что позволяет персонифицировать лечение.

Личный вклад автора. Автор принял участие в следующих этапах исследовательской работы:

- разработка дизайна;
- курация 85% пациентов; сбор материала на цитогенетическое исследование;

- статистическая обработка и анализ полученной информации;
- подготовка публикаций и докладов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Апробация результатов

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2014), XI научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина «Актуальные проблемы общей медицинской практики» (Северск, 2015), XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2016), XII Межрегионарной научно-практической конференции «Перинатальная медицина. Материнство в центре внимания» (Северск, 2017), XXXI международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018), XIII научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина «Инновационные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» (Северск, 2018), XIV межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина «Актуальные вопросы педиатрической и общей врачебной практики» (Северск, 2019).

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность

- 1) практика учреждений здравоохранения акушерско-гинекологического профиля – Перинатальный центр ФГБУ СКБ СибФНКЦ ФМБА России;
- 2) использование результатов исследования в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Утробин, М.В. Оценка системы гемостаза и аутоиммунной патологии в первом триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В. Утробин, Т.Н. Немцева // Актуальные проблемы общей медицинской практики : материалы XI научно-практической конференции посвящённой памяти А.Ф. Родина. – Северск, 2015. – С. 145–146.
2. Юрьев, С.Ю. Нетромботические эффекты антифосфолипидных антител при невынашивании беременности / С.Ю. Юрьев, Т.Н. Немцева, М.В. Утробин // Актуальные проблемы общей медицинской практики : материалы XI научно-практической конференции посвящённой памяти А.Ф. Родина. – Северск, 2015. – С. 160–162.
3. Утробин, М.В. Уровень эмбриотропных антител у носителей наследственных тромбофилий как маркёр риска потери беременности в первом триместре / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 9. – С. 606–607.
4. Утробин, М.В. Оценка показателей общего анализа крови, свёртывающей системы крови в первом триместре беременности у пациентов с ретрохориальной гематомой / М.В. Утробин, Т.Н. Немцева, С.Ю. Юрьев // Мать и Дитя – 2016 : сборник тезисов XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – Москва, 2016. – С. 112–113.
5. Утробин, М.В. Роль изменения уровня эмбриотропных антител и терапии гестагенами у женщин с угрожающим выкидышем на фоне ретрохориальной гематомы в первом триместре беременности / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Перинатальная медицина. Материнство в центре внимания : материалы XII Межрегионарной научно-практической конференции. – Северск, 2017. – С. 65–67.
6. Утробин, М.В. Прогностическая роль сочетания полиморфизма генов системы гемостаза и изменения уровня эмбриотропных аутоантител в первом триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев, Е.В. Орлова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 38–43.

7. Утробин, М.В. Прогностическая ценность иммунологических и генетических исследований в первом триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 57–62.

8. Утробин, М.В. Прогнозирование невынашивания у пациентов с ретрохориальной гематомой / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний : материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии. – Москва, 2018. – С. 133–134.

9. Утробин, М.В. Роль сочетанных иммунологических и гемостазиологических нарушений в патогенезе ранних репродуктивных потерь / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Инновационные лечебно-диагностические технологии в клинической практике : материалы XIII научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина. Северск, 2018. – С. 98–100.

10. Утробин, М.В. Иммунологические и генетические изменения, как предикторы потери беременности при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Acta biomedical scientific. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 9–15.

11. Утробин, М.В. Возможности прогнозирования привычного выкидыша на этапе предгравидарной подготовки / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев, Е.В. Утробина // Актуальные вопросы педиатрической и общей врачебной практики : материалы XIV межрегиональной научно-практической конференции посвящённой памяти А.Ф. Родина. – Северск, 2019. – С. 82-84.

12. Утробин, М.В. Формирование группы риска потери и осложнений течения беременности на основании выявления комбинаций генетических и иммунологических факторов / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2019. № 2. – С. 15-19.

Структура диссертации. Диссертационная работа содержит следующие разделы: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), четыре главы собственных исследований (главы 3, 4, 5, 6), обсуждение полученных результатов (глава 7), выводы, практические рекомендации. Список

литературы включает 97 работ на русском и 130 на иностранном языках. Диссертация изложена на 144 машинописных страницах, содержит 36 таблиц и 15 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на проблему невынашивания беременности

Развитие и процветание общества определяют культурные, социальные и экономические факторы. Важным звеном в данной цепи является демографическая ситуация в стране. Повышение уровня рождаемости, снижение частоты акушерской патологии, материнской смертности, перинатальной заболеваемости и смертности – основополагающие задачи здравоохранения. Одной из основных проблем акушерства является разработка методов профилактики, лечения осложнённого течения беременности [1, 20, 59, 60, 62, 66, 83].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) невынашиванием называется прерывание беременности в период от зачатия до 37 недель. В зависимости от срока завершения беременности выделяют ранний (до 12 недель) и поздний выкидыш (с 12 до 22 недель), преждевременные роды (с 22 до 37 недель).

В первом триместре гестации происходит до 80% случаев невынашивания, в половине из них наблюдают несостоявшийся выкидыш – от 45 до 80 % [67, 77]. Вследствие этого в последние годы активно продолжают изучаться причины, пути прогнозирования и методы лечения при потере беременности в этот период [165]. К 12–13 неделям завершены основные этапы формирования фетоплацентарной системы, эмбриогенез. Особенности и условия становления фетоплацентарного комплекса определяют течение второго и третьего триместров беременности. Угрожающий и начавшийся выкидыш – наиболее часто наблюдаемое осложнение у женщин с привычной потерей беременности [78, 83, 174, 177].

В России, Нидерландах и США привычным невынашиванием считают самопроизвольное прерывание беременности подряд два раза и более [1, 193]. Согласно рекомендациям ВОЗ «привычный выкидыш» диагностируется в случае

самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель подряд три раза и более [126]. Повторные ранние выкидыши встречаются у 1–2% супружеских пар. Повышение риска повторной потери беременности после двух выкидышей составляет 29 %, после трёх – 33 % [108]. Риск спонтанного выкидыша возрастает прямо пропорционально возрасту беременной – от 8,9 % в 20 – 24 года до 40 % в 30 – 40 лет [197].

Особого внимания заслуживают беременные с формированием ретрохориальной гематомы (РХГ). РХГ впервые описали при проведении ультразвукового исследования в 1981 году М. Mantoni и J.F. Pedersen. РХГ формируется в результате отслойки части хориальной пластинки от децидуальной оболочки и концентрации крови в субхориальном пространстве. РХГ выявляется в 5,2–18% кровотечений на фоне угрожающего аборта в первом триместре и у 3,1% беременных женщин по данным эхографии [51, 118, 159, 204]. Выкидышем заканчивается 39,0% беременностей с РХГ [110].

1.2 Этиология, патогенез невынашивания беременности

Достигнуты несомненные успехи в понимании этиологии и патогенеза невынашивания, тем не менее, некоторые вопросы выявления групп риска, профилактики, лечения остаются открытыми. Угрожающий выкидыш в первом триместре продолжает оставаться наиболее частым осложнением, определяющим в последующем исход беременности [116].

В первом триместре происходят основополагающие процессы становления фетоплацентарной системы. Ведущим механизмом определения гемодинамических связей в репродуктивной системе является миграция цитотрофобласта. Выделяют три волны инвазии. Начальная волна инвазии связана с имплантацией и завершается в конце третьей недели после оплодотворения. Одно- и многоядерные синцитиотрофобластические элементы, выстилающие лакунарные полости в эндометрии, «мигрируют, параллельно формируются цитотрофобластические колонны». С четвёртой недели первая волна инвазии реализуется цитотрофобластом, проникающим до спиральных

артерий. Происходит лизирование стенок артерий. Образуются артериальные устья, сообщающиеся с межворсинчатым пространством. Миграция интерстициального цитотрофобласта, распространяясь до миометрия, достигает максимума в среднем на 6–8-й неделе. В последующем миграция продолжается в краевых зонах маточно-плацентарной области. Во время первой волны цитотрофобласт перемещается в просвет эндометриальных артерий с образованием пристеночных/обтурирующих цитотрофобластических «пробок». Процессу инвазии цитотрофобласта сопутствуют «разрушение эндометриальных желез, кровоизлияния, тромбозы сосудов, некрозы децидуальной ткани» [4, 23, 39]. В норме эти процессы протекают перманентно и не оказывают отрицательного влияния на развитие беременности. Под воздействием неблагоприятных факторов происходит нарушение инвазии цитотрофобласта и формирования фетоплацентарной системы, что может вызвать гибель эмбриона, создать предпосылки развития осложнений в более поздние сроки гестации [1, 40].

Самопроизвольный выкидыш вызывают генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, тромбофилические факторы и их сочетания [1, 7, 116].

1.2.1 Генетические причины

Главная причина невынашивания в первых двух триместрах гестации – генетические аномалии продукта зачатия, что обуславливает до 80% выкидышей [2].

Заслуживает внимания факт, что при первой потере беременности у 41% абортусов выявляют аномальный кариотип. При привычном невынашивании аномальный кариотип встречается в два раза реже, что свидетельствует о необходимости проведения сохраняющей терапии [46].

Хромосомные aberrации могут быть количественные и качественные. Количественные хромосомные aberrации связаны со сбоем деления гамет, сбоем

оплодотворения или первых митотических делений. Качественные хромосомные aberrации представлены реципрокными, Робертсоновскими транслокациями, изменениями женских половых хромосом, делецией и инверсией. Риск изменения кариотипа прямо пропорционален возрасту женщины. Наиболее распространены анеуплоидии – синдромы Дауна (по 21-й хромосоме), Патау (по 13-й хромосоме), Эдвардса (по 18-й хромосоме) [101, 109, 153, 210].

1.2.2 Анатомические причины

К числу анатомических причин выкидыша относят врождённую и приобретённую патологию половых органов женщины. Полное удвоение матки, двурогую, седловидную и однорогую матки, частичную или полную внутриматочную перегородку причисляют к врождённым порокам развития; внутриматочные синехии (синдром Ашермана), субмукозную миому матки, аденомиоз, истмико-цервикальную недостаточность – к приобретённой патологии. Частота анатомических изменений у пациенток с привычным выкидышем варьирует в пределах 10–25% [99, 111, 146, 183, 194, 224]. Выявление и оперативная коррекция анатомических причин невынашивания, в том числе с применением малоинвазивных технологий, улучшает репродуктивные прогнозы [107, 117, 220].

1.2.3 Недостаточность лютеиновой фазы

Патологическое состояние эндометрия обуславливают эндокринные расстройства. Дефицит рецепторного аппарата эндометрия приводит к относительной прогестероновой недостаточности. Абсолютная недостаточность прогестерона встречается менее часто. Неполющенность плацентарного ложа у пациенток с привычным невынашиванием наблюдается в 64% случаев, в популяции реже – в 25% случаев [10, 61]. Отклонения в репродуктивной функции могут быть единственными проявлениями гормональных расстройств

[59]. Нарушение секреции лютеинизирующего гормона связывают с ранним вторым мейотическим делением и овуляцией незрелой яйцеклетки, активизацией продукции андрогенов яичниками, гестагенной недостаточностью, нарушением рецепторного аппарата эндометрия. Коррекция предовуляторного уровня лютеинизирующего гормона агонистами гонадолиберина должна сочетаться с последующей гормональной терапией, иначе не удаётся добиться снижения частоты самопроизвольных выкидышей [8, 62, 68, 81].

1.2.4 Патология щитовидной железы

Патология щитовидной железы является мультиклинической проблемой. В общей популяции гипотиреоз выявляется в 2–3% случаев, гипертиреоз – в 0,1–0,4% , аутоиммунные процессы в щитовидной железе – до 17%, наиболее часто встречаются субклинические формы патологии щитовидной железы [98, 163, 164].

К факторам, повышающим риск развития заболеваний щитовидной железы, относят отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, две или более предшествующих беременностей, операции на щитовидной железе, семейной анамнез заболевания щитовидной железы, проживание в йоддефицитном регионе средней и тяжелой степени [128, 154, 196, 227].

Необходимость скрининга на патологию щитовидной железы поддерживают 42,7% членов профессиональных обществ в Латинской Америке, в Азии и Океании – 21%, в Европе – 43%, в США – 74% [103, 199, 121, 205, 219]. Европейская тиреоидная ассоциация (2014) рекомендовала универсальный скрининг из-за положительного эффекта лечения выраженного гипотиреоза и необходимости выявления женщин с субклиническим гипотиреозом [133]. Американское общество репродуктивной медицины рекомендует тестирование на ТТГ всех бесплодных женщин, планирующих беременность, и женщин с высоким риском невынашивания на ранних сроках беременности [208]. Многие авторы утверждают, что скрининг на дисфункцию щитовидной железы необходимо

проводить в 4–7 недель беременности, чтобы повысить потенциальные преимущества терапии левотироксином, однако самые большие исследования в мире на сегодняшний день проводились между 10-й и 15-й неделями, имели недостатки обследования [157, 173, 192, 222, 223]. Это важно учитывать, поэтому информативность скрининга на ранней стадии беременности окончательно неясна [98].

Во время беременности щитовидная железа испытывает повышенную нагрузку, в йоддефицитных регионах её объём увеличивается на 20–40%. Во время гестации потребление йода и производство тиреоидных гормонов удваивается. Эти физиологические изменения легко переносятся здоровыми женщинами, но в ряде случаев может развиваться дисфункция щитовидной железы. Плацентарный человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ) стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы, что на малых сроках беременности сопровождается уменьшением выработки тиреотропного гормона матери (ТТГ). Во время беременности у 17–18% женщин выявляются антитела к тиреопероксидазе или тироглобулину [142, 164, 184]. Женщины с антитиреоидным статусом имеют повышенный риск невынашивания [106, 115, 168, 203], преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности [106, 216, 217], отслойки плаценты [184, 217]. Потерю беременности связывают с увеличением резорбции плода [148], антителопосредованной сниженной функцией щитовидной железы, «кросс-реактивностью антитиреоидных антител с рецепторами ХГЧ на zona pellucida», специфической аутоиммунной реактивностью и повышенным уровнем эндометриальных цитокинов [175]. Образующиеся патогенные иммунные комплексы, цитотоксичные для клеток плаценты, определяют её деструкцию [1]. Вопросы, связанные с состоянием репродуктивной системы при хроническом аутоиммунном тиреоидите, далеки от окончательного решения [32, 92, 98].

Американская ассоциация по заболеваниям щитовидной железы (2017) рекомендует во время беременности и в послеродовом периоде всем пациентам проводить сбор анамнеза на предмет патологии щитовидной железы с целью

определения необходимости проведения диагностических мероприятий и лечения. Исследование уровня ТТГ необходимо при выявлении одного из следующих факторов риска:

- присутствие признаков патологии щитовидной железы в личном или семейном анамнезе; выявление антител к щитовидной железе;
- сахарный диабет 1 типа;
- ожирение;
- аутоиммунные расстройства различного происхождения;
- возраст > 30 лет;
- более одной беременности, невынашивание беременности или бесплодие в анамнезе;
- использование амиодарона, лития; недавнее введение йодированного радиологического контраста;
- проживание в йоддефицитном регионе [98].

1.2.5 Воспалительные процессы, синдром системного воспалительного ответа

В развитии невынашивания важную роль имеет наличие инфекционного фактора. Прогноз беременности во многом зависит от взаимодействия микроорганизмов между собой, микроорганизмов с организмом-хозяином [82]. Преобладающей микрофлорой влагалища является лактобактерия. Вероятность ранних и поздних потерь беременности повышается при колонизации нижних отделов полового тракта беременных условно патогенными микроорганизмами [15, 70, 90, 150]. Развитие беременности, потенцируя метаболическую активность организма, приводит к оксидативному стрессу, который усиливается при наличии урогенитальной инфекции [54].

Существует общее понимание хронологии событий при развитии воспаления, обусловленного инфекционными и иммунологическими факторами [139, 160]. Регулируемые организмом провоспалительные реакции участвуют в

развитии иммунотолерантности к антигенам плода. Инфекционно-воспалительные заболевания, изменяя рецепторный аппарат эндометрия, являются триггером невынашивания [123, 140]. Персистирующая бактериальная инфекция приводит к перестройке антигенной структуры инфицированных клеток. Развивающийся иммунный ответ ведёт к появлению аутоантител. Хроническая бактериальная инфекция активизирует системы гемостаза и иммунитета на местном уровне. В области плацтации возникают микротромбозы, ведущие к последующей отслойке хориона, гибели плодного яйца [35, 190].

В синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) участвуют цитокины, продукты оксидативного стресса, форменные элементы крови, частицы плацентарной мембраны. В основе нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, запускаемом рядом триггерных факторов в организме беременной, в ряде случаев лежит генетическая предрасположенность. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами во многом предопределяет характер течения и исход беременности. Развитие череды воспалительных реакций нарушает процессы плацтации. Снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) ассоциируется со спонтанными выкидышами в первом триместре, а повышение концентрации фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона γ (IFN- γ) – с преэклампсией, преждевременными родами [7, 9, 34, 72, 75, 79, 127, 141, 167]. При развитии ССВО продукция мезенхимальными клетками ингибиторов протеаз снижается. Происходит активация проколлагеназы. Деградация коллагена имеет значение при преждевременном разрыве плодных оболочек [102, 131, 137].

Нарушение васкуляризации, цитотрофобластической инвазии, отсутствие или неполноценность цитотрофобластических «пробок» приводят к преждевременному материнскому кровотоку в межворсинчатом пространстве. Приток свободных радикалов усугубляет повреждение щеточной каймы, вызывая дефицит плацентарной щелочной фосфатазы человека, обеспечивающей противосвёртывающие свойства синцитиотрофобласта. В результате

морфологических, биохимических и гемостатических изменений формируется РХГ, повышается риск невынашивания [16, 47].

Отслойка хориона способствует развитию воспалительных поражений плаценты различной степени выраженности, хронической фетоплацентарной недостаточности [5, 6]. При децидуальных кровоизлияниях вырабатывается избыточный тромбин, действующий как аутокринный/паракринный индуктор декомпрессионных клеток, выращенных матриксными металлопротеиназами. При этом повышается уровень интерлейкина-8, в результате нейтрофильные протеазы повреждают эмбриональные мембраны, что способствует развитию преждевременных родов [125].

Беременные с формированием РХГ имеют высокую частоту полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов, программирующих ранние этапы воспаления и иммунного ответа. Провоспалительные цитокины действуют на «эндотелиальные клетки и приводят к высвобождению ингибитора активатора плазминогена I типа», что приводит к отложению фибрина в сосудах микроциркуляции органов мишеней и ведет к их функциональной недостаточности. Провоспалительные варианты генов повышают риск невынашивания беременности [31, 50].

1.2.6 Хорионический гонадотропин человека

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) играет важную роль в регуляции иммунотолерантности во время беременности, продукции прогестагенных гормонов [45, 119, 195]. Признавая значение ХГЧ Cole L.A. (2012) назвал этот гормон «чудом современной науки». Под влиянием ХГЧ происходят процессы васкуляризации эндометрия, имплантации, дифференцировки цитотрофобласта, формирования иммунологической толерантности, а также рост беременной матки и подавление ее сократимости, рост плода [21, 120].

1.2.7 Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

Иммунный ответ матери направлен на охрану эмбриона, и значимую роль в этом процессе играет прогестерон. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) – это белок с молекулярной массой 34 кДа, обладающий иммуномодулирующим и антиабортным свойством. Влияние ПИБФ активно изучается в последние годы. Он обладает следующими эффектами:

- воздействует на В-лимфоциты, индуцируя выработку асимметричных блокирующих антител, которые предупреждают цитотоксический ответ на антигены плода;

- подавляет активность НК- клеток, вследствие чего они теряют способность к дегрануляции, высвобождению перфорина, становятся не агрессивными к другим клеткам;

- стимулирует Th2 вырабатывать «сохраняющий пакет» цитокинов и подавляет иммунный ответ Th1, запускающий «прерывающий пакет» цитокинов [30, 62].

Недостаточность прогестерона или рецепторного аппарата эндометрия приводит к снижению продукции ПИБФ, вследствие чего запускается патологический каскад: повышение выработки провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6). Уровень интерлейкинов при эндометрите удваивается по сравнению с нормальными показателями. Повышение уровня провоспалительных цитокинов стимулирует активацию протромбиназы, что влечёт за собой тромбозы, инфаркт трофобласта, его отслойку. В эндометрии развиваются морфологические (недоразвитие сосудов, желез, стромы) и биохимические нарушения (недостаточное накопление гликогена, белков), что приводит к самопроизвольному выкидышу. По снижению уровня ПИБФ можно судить о риске потери беременности в разные сроки гестации, развития преэклампсии [130, 131, 145, 162, 185].

1.2.8 Тромбофилии

Антифосфолипидный синдром (АФС) – одно из самых частых не только аутоиммунных, но и тромбофилических нарушений. У женщин с привычным невынашиванием антифосфолипидные антитела присутствуют в 27–42% случаев, в то время как в общей популяции – в 2–4% [1]. Согласно положениям Международного консенсуса диагноз АФС устанавливается на основании наличия двух критериев - одного клинического и одного лабораторного [149]. В клинической практике встречаются пациенты с серонегативным АФС, имеющие клиническую картину и отрицательные результаты лабораторных исследований [129, 201, 202]. Из лабораторных показателей необходимо выявить дважды в течение 12 недель минимум один из трёх типов антител: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела или антитела к бета-2 гликопротеину. К клиническим критериям относят эпизоды тромбоза, три и более спонтанных аборта до 10 недель или один и более позднее 10 недель, одни преждевременные роды из-за тяжёлой преэклампсии/плацентарной недостаточности. АФС может отягощать течение беременности, в том числе способствовать формированию ретрохориальной гематомы [7, 68, 95].

Мутация Лейдена (фактора V) выявляется у 2,8–5,0% женщин. Коренное население Азии и Африки данную мутацию практически не имеет. Риск венозной тромбоэмболии у гетерозиготных беременных-носителей мутации фактора V составляет до 0,3%, при семейном анамнезе венозных тромбозов этот риск возрастает до 10%. Риск венозной тромбоэмболии у гомозиготных беременных по мутации фактора V составляет соответственно 1–2 и 17% [67, 215].

Мутация G20210A в гене протромбина (FII) выявляется у 2,8–3,8% женщин. Носители полиморфного варианта гена FII имеют повышенный риск нарушения свёртывающей системы крови – тромбозов [67, 186, 215].

Мутация в гене PAI-1 (-675 4G/5G) наблюдается у 78% женщин и связана с небольшим увеличением риска тромботических осложнений [214]. Современные лабораторные комплексы позволяют точно характеризовать фибринолитический

потенциал крови и сосудистой стенки. Диагностика и прогнозирование изменений в системе гемостаза основываются на измерении уровня плазминогена, количества и активности тканевого (t-PA), урокиназного (u-PA) активатора плазминогена, ингибиторов активатора плазминогена 1 и 2 типа (PAI-1, 2), α 2-антиплазмина, тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза. Уровень PAI-1 до 12 недель физиологической беременности соответствует значениям этого показателя у небеременных женщин. Во второй половине беременности отмечается его увеличение. При нарушении течения беременности нарастание уровня PAI-1 наблюдается в более ранние сроки. Превышение уровня PAI-1 над уровнем t-PA наблюдается при привычном невынашивании [91].

Исследование уровня фолатов в крови выявило снижение показателей у 96,3% детей и подростков [28]. Фолиевая кислота участвует в процессах, связанных с ранними сроками беременности, – инвазией хориона, ангиогенезом, регуляцией секреции металлопротеиназ [182]. Дефицит фолиевой кислоты нарушает деление любых клеток и реметилирование гомоцистеина. Гомоцистеин оказывает токсическое действие на экстраэмбриональные структуры, способствует развитию эндотелиальной дисфункции [28]. Дефицит фолатов ассоциируется с пороками развития плода, гипертензией беременных, микротромбозами, отслойкой и инфарктами плаценты, невынашиванием [97, 104, 136, 144, 181]. Недостаточность фолиевой кислоты в организме связана с неадекватным поступлением фолатов с пищей или с нарушением обмена фолатов в организме, обусловленных генетическими особенностями – полиморфными вариантами гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677TT или 1298AC, встречающихся у пациентов с осложнённым течением беременности в 40–70 % случаев [29, 50, 73, 81].

Заслуживает внимания исследование Кузнецовой Н.Б. (2017), в котором проведён анализ влияния большой группы мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла на развитие РХГ. В результате выявлена ассоциация между полиморфизмами генов FVII G10976A, FXIII G103T и FGB G-455A и риском формирования РХГ. Сочетание генотипа G/A полиморфизма G10976A гена FVII с

генотипом G/G полиморфизма A66G гена MTRR повышает риск формирования РХГ на 50% в сравнении с вероятностью развития отслойки хориона без данной комбинации. Полиморфизмы генов FVII и FXIII ассоциированы с предрасположенностью к гипокоагуляции, поэтому у автора возникло основание полагать, что генетически обусловленная склонность к кровотечениям является значимым фактором риска развития РХГ. Хотя ассоциация РХГ с полиморфизмом гена FGB, повышение риска формирования РХГ при сочетании полиморфизмов генов FVII и MTRR может говорить о сложном расстройстве системы гемостаза у пациентов данной группы. В исследовании автором также описывается роль неполной децидуализации, атрофии синцитиотрофобласта, нарушения строения фибриноида Рора в патогенезе ретрохориальной гематомы [29, 71].

Said J.M. et al. (2012), Su M.T. et al. (2013) не выявили статистически значимой связи между полиморфизмом в гене PAI-1, A. Poursadegh Zonouzi et al. (2013) – полиморфизмами в генах FV (4070A/G), FII (20210G/A), PAI-1 (675I/D, 5G/4G), FXIII (Val34Leu), FGB (455G/A) и неблагоприятным исходом беременности [138, 211, 214].

Момот А.П. (2012) выдвигает принципиально новую концепцию понимания проблемы «носительства тромбогенных мутаций и тромбофилии», не являющихся синонимами. К факторам тромбогенного риска необходимо относить генетически обусловленные (постоянные) и вторичные (временные) факторы, действующие в определённый временной промежуток. К первым относятся мутации системы гемостаза и фолатного цикла, ко вторым – беременность, развитие которой ассоциируется в норме с повышенной тромбогенностью. Сочетание носительства тромбогенных аллелей и других факторов (АФС, сахарный диабет, дислипидемии и других факторов) создаёт «состояние тромботической готовности». Воздействие дополнительных факторов, как например беременность, оперативное лечение, реализует состояние предтромбоза в клинически значимое проявление – синдром потери плода, артериальные и венозные тромбозы [42].

Мутации в генах PAI-1, FII, FV, MTHFR повышают риск тромботических осложнений, невынашивания беременности свидетельствуют отечественные [7,

28, 50, 74, 81, 91] и зарубежные авторы [104, 112, 124, 136, 144, 158, 161, 181, 182, 191, 200, 215]. Тромбофилии в ассоциации с эндотелиальной дисфункцией, синдромом системного воспалительного ответа нарушают инвазию трофобласта, осложняют течение беременности [7, 28, 89, 182]. Генетически детерминированная патология системы гемостаза и фолатного цикла ассоциируется с формированием РХГ, является неблагоприятным патогенетическим фоном в развитии ранних и поздних репродуктивных потерь, осложнений течения беременности [3, 11, 19, 25, 26, 31, 36, 43, 50, 68, 73, 81].

1.2.9 Мезенхимальная дисплазия

Диспластические процессы на гистологическом уровне, а именно мезенхимальную дисплазию, связывают с высоким риском развития кровоизлияний, формирования РХГ, а в дальнейшем внутриутробной задержкой развития плода [178].

1.2.10 Экстракорпоральное оплодотворение

Беременность, развивающаяся после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеет более высокий риск осложниться субхориальным кровотечением и образованием РХГ, чем спонтанно наступившая беременность. Пациенты программы ЭКО до вступления в программу и на 3–5-й неделе гестации имеют чаще остаточные проявления воспалительных процессов, функциональную несостоятельность синцитиотрофобласта в сравнении со здоровыми небеременными и женщинами со спонтанно наступившими беременностями. Имплантация плодного яйца возможна лишь в период открытия «окна имплантации», а эта фаза неуправляемая даже при проведении ЭКО. Уровень сывороточных гормонов, который в естественном менструальном цикле определяет развитие эндометрия, значительно меняется в стимулированных циклах, вследствие чего «окно имплантации» может изменяться во времени или

отсутствовать [41, 44, 69, 80]. При нескольких неудачных попытках ЭКО развивается синдром регенераторно-пластической недостаточности – «эндометриопатия», что также довольно часто сопровождается нарушением «окна имплантации» [63]. В группе пациентов после ЭКО ретрохориальная гематома выявляется значительно чаще – до 22,4%, чем в среднем в популяции (11,0%) [206].

1.3 Ультразвуковое исследование у женщин с РХГ

Ультразвуковое сканирование является одним из основных методов исследования в современной акушерской и гинекологической практике [155]. Благодаря научно-техническому прогрессу стало возможным изучение уже на ранних сроках беременности строения плодного яйца, хориона, выявление РХГ, определение наличия ранней диссоциации между сроком беременности по КТР и сроком по менструации у женщин с РХГ (расхождение данных на 7 дней) [33, 65, 207]. С внедрением в практику конвексного трансвагинального датчика с частотой до 7,5 МГц, доплерометрии появилась возможность детального исследования прогрессирующей маточной беременности, функции желтого тела, маточного кровотока [49, 155].

Ультразвуковая картина РХГ характеризуется наличием гипо- или анэхогенного участка между хорионом и децидуальной оболочкой в виде «полулуния/ракеты». «Гипоэхогенный участок» занимает часть окружности плодного яйца, что имеет значение для дифференциальной диагностики РХГ от неразвивающейся беременности при двойне [13].

Гематомы классифицируют по следующим признакам:

По локализации относительно хориона и плодных оболочек [221]:

- ретрохориальная гематома;
- ретроплацентарная гематома;
- ретроамниотическая гематома.

По локализации относительно стенок матки [225]:

- по передней стенке;
- по задней стенке;
- в дне матки;
- в области внутреннего зева.

По размеру [118]:

- большая – больше 50% от плодного яйца;
- малая – меньше 20 % от плодного яйца;
- размеры гематомы в пределах от 20 до 50 % от плодного яйца следует

считать средними.

По наличию таких клинических симптомов, как влагалищное кровотечение, боль в животе [143, 221]:

- симптомные,
- асимптомные.

У пациентов с угрожающим выкидышем на фоне РХГ в первом триместре возможны отклонения по ряду следующих параметров, которые необходимо учитывать в определении дальнейшей тактики [13]:

- 1) диаметр плодного яйца;
 - 2) копчико-теменной размер (КТР);
 - 3) сердцебиение;
 - 4) экстраэмбриональные структуры (амнион, хорион, экзоцелом, желточный мешок);
 - 5) состояние миометрия;
- значимым для определения прогноза беременности и дальнейшей тактики является изучение гематомы, а именно:

- 6) локализации;
- 7) объема;
- 8) консистенции;
- 9) распространенности.

Своевременная диагностика нарушений развития плодного яйца, формирования РХГ предоставляет возможность индивидуализировать наблюдение и лечение пациента, прогнозировать возможные осложнения [8, 13, 174, 204, 207, 212].

1.4 Осложнения беременности у женщин с РХГ

РХГ диагностируется у 3% женщин в общей популяции. Женщины с привычным невынашиванием сталкиваются с подобным осложнением в 10–15% случаев [19, 76]. Ассоциацию между РХГ и повышенным риском осложнений течения беременности, репродуктивных потерь отмечают отечественные и зарубежные авторы: выкидыш происходит у 23,8–39,0%, причём, скорее всего, беременность будет потеряна до 9 недель [81, 110, 135, 151, 156, 212]. Преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдается у 3,8% женщин с РХГ, преждевременные роды – у 12,5–13,6%, мертворождение – у 1,9% [174, 177]. Однако имеются наблюдения, где не выявлено связи «РХГ – неблагоприятный прогноз беременности» [218]. Продолжается поиск предикторов, маркёров развития РХГ, осложнений течения беременности, связанных с гематомой. В свете последних профилактических тенденций развития здравоохранения имеет значение диагностика и коррекция доклинической патологии на предгравидарном этапе, особенно у женщин группы высокого риска.

1.5 Изменение уровня эмбриотропных антител при осложнениях беременности и перинатальной патологии

С развитием иммунологии многие видные учёные пришли к заключению, что «активность иммунной системы» связана не только с поиском и уничтожением генетически чужеродных объектов. Имеет значение нейтрализация «потенциально вредного» для гомеостаза – продуктов метаболизма, погибающих клеток, способных отрицательно влиять на макроорганизм. Развивающийся в

организме женщины плод не воспринимается как «вредное» и поэтому не становится предметом атаки, несмотря на свою антигенную чужеродность [55].

Плацента не является непреодолимым барьером, имеет место феномен микрохимеризма – обмена клетками. В результате избирательного трансплацентарного переноса некоторых антител класса G мать антенатально обучает иммунную систему плода устойчивости к «вредной» микрофлоре с которой ей приходилось встречаться ранее [52, 169]. Важнейшим условием развития беременности является не формирование толерантности, а обязательное активное распознавание «чужих» наборов HLA/МНС, экспрессируемых клетками плода [55].

Универсальной находкой стало выявление в биологических средах методами неконкурентного твёрдофазного иммуноанализа сотен человеческих аутоантител [58, 121, 172, 213]. Для прогноза развития беременности информативно определение содержания в сыворотке крови естественных аутоантител, синтезирующихся организмом матери и попадающих к плоду. Нарушение продукции аутоантител имеет отношение к широкому спектру проблем, связанных с инфекционными процессами, бесплодием, патологией беременности и новорожденного [12, 17, 24, 27, 53, 55, 56, 94, 96].

Аутоантитела взаимодействуют с молекулами макроорганизма, в результате чего контролируется антиген-молекулярный гомеостаз. Аутоантитела наряду с макрофагами участвуют в клиренсе «хозяина» от погибающих клеток. У здоровых людей аутоантитела взаимодействуют с аутоантигенами и их уровень балансирует в относительно узких референсных диапазонах. Изменение уровня аутоантител может быть следствием и причиной болезни, являться маркёром заболеваний, в том числе предиктором осложненного течения беременности [18, 55, 56, 58, 147, 179, 180, 226].

В практическую медицину внедряются методы иммунологической диагностики под общим названием «ЭЛИ-Тесты» (ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Для оценки сывороточного содержания ряда аутоантител широко применяется метод ЭЛИ-П-Комплекс, с помощью которого одновременно

определяются антитела к хорионическому гонадотропину, двуспиральной ДНК, фосфотидилсвязывающему β 2-гликопротеину1, коллагену, Fc-фрагменту иммуноглобулина (ревматоидный фактор), инсулину, тироглобулину, белку S100, антигенам SPR-06, TrM-03, ANCA, KiM-05 [55].

Таким образом, транзиторная и индуцированная тканевым повреждением активация аутоиммунных реакций является физиологической нормой. Главными инструментами иммунной рефлексии организма являются колебания уровня естественных антител. У истоков развития патологических процессов ещё до картины клинической манифестации заболевания лежит изменение диапазона молекулярных продуктов, секретируемых клетками страдающего органа, и аутоантител, утилизирующих их. Стойкие изменения уровня молекул-маркеров являются предиктором начинающейся болезни. Своевременно начатые профилактические мероприятия могут снизить риск развития болезни [57]. Включение в объём предгравидарного обследования во время беременности определения уровня эмбриотропных антител может позволить своевременно выявить триггерные механизмы развития осложнений течения беременности, в том числе невынашивания.

1.6 Предгравидарная подготовка и лечение женщин с невынашиванием, формированием РХГ

В последнее десятилетие накопился опыт лечения пациентов с угрожающим выкидышем, привычным невынашиванием в анамнезе, формированием РХГ, основанный на комплексном патогенетическом подходе.

Имеющиеся ретроспективные исследования беременных женщин, принимавших левотироксин при наличии антител к тиреопероксидазе на фоне субклинического гипотиреоза, эутиреоза продемонстрировали значительное сокращение частоты выкидыша (с 14% до 3,5%) и преждевременных родов (с 22% до 7%) [133, 157, 168, 173, 192, 219, 222].

Применение лимфоцитоиммунотерапии, дидрогестерона во второй фазе менструального цикла в комплексе предгравидарной подготовки у пациентов с аллоиммунными нарушениями, идиопатическим привычным невынашиванием улучшает течение беременности. При диагностированной тромбофилии в комплекс терапии необходимо включать низкомолекулярные гепарины [86, 88].

Необходимость коррекции тромбофилии, ССВО в комплексе патогенетической терапии осложнений течения беременности, в том числе ранних выкидышей и преждевременных родов, отмечают отечественные авторы. Ассоциация тромбофилии и эндотелиальной дисфункции является патогенетическим фоном не только гемостазиологических изменений, но и нарушает инвазию трофобласта, способствует развитию осложнений гестации. В группе пациентов с тромбозами, отягощённым акушерским анамнезом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты необходимо раннее начало терапии низкомолекулярными гепаринами, прогестероном [7, 19, 25, 29, 36, 50, 81, 89].

Прогестерон принимает непосредственное участие в создании надлежащего секреторного развития эндометрия, подходящей среды для инвазии трофобласта, адекватной децидуализации для установления и поддержания развития беременности. Прогестерон является естественным иммунорегулятором материнской иммунной системы, по мнению Schindler А.Е. (2010) [198]. Пациенты, получавшие дидрогестерон, имели увеличение уровня ПИБФ в сыворотке крови, концентрации прогестерона, а также значительно более высокий уровень IL-10 и низкий IFN γ в сравнении с женщинами, не имевшими прогестероновой поддержки. Положительный эффект назначения дидрогестерона или микронизированного прогестерона, за счёт модулирования иммунного ответа, создания благоприятных условий для плацентации, развития беременности также освещён в последующих работах отечественных и зарубежных авторов [64, 77, 100, 113, 114, 130, 131, 132, 166, 170, 171, 185, 187, 188, 189, 209].

Повышение сосудистого сопротивления (пульсационный индекс более 0,67) в спиральных артериях, локализованных в проекции РХГ, вплоть до отсутствия

диастолического компонента кровотока при большом объёме гематомы выявила Мартиросян Н.Т. (2010). При организации и регрессе гематомы на фоне проводимого комплексного лечения показатель сосудистого сопротивления нормализовался [36]. Назначение гестагенов женщинам с привычным невынашиванием благоприятно влияет на течение беременности. Данный факт Ghosh S . et al. (2014) связывают со снижением сосудистого сопротивления [105]. Доброхотова Ю.Э. с соавторами (2016) определяли васкуляризацию хориона, параметры кривых кровотока в спиральных артериях, артериях желтого тела. Выявлено, что повышение кровотока в спиральных артериях на фоне гипопрогестеронемии можно рассматривать, как фактор развития угрожающего выкидыша и осложнений течения беременности [49]. Назначение гестагена и ангиопротектора в комплексе профилактики синдрома патологической беременности с точки зрения «единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе» улучшает течение беременности [37].

Применение гестагенов в комплексной терапии женщин с формированием РХГ в течение последнего десятилетия считают патогенетически оправданным и эффективным отечественные и зарубежные авторы [6, 13, 22, 25, 29, 31, 36, 50, 51, 68, 73, 81, 176, 204].

С целью профилактики различных патологических состояний, обусловленных с дефицитом фолатов во время беременности, рекомендуется приём фолиевой кислоты в суточной дозе 0,4–0,8 мг в составе монопрепарата или витаминно-минерального комплекса. При генетической предрасположенности к нарушению фолатного цикла суточную дозу фолиевой кислоты необходимо увеличить до 1,0–5,0 мг. Целесообразно применение препаратов, имеющих в составе метафолин (0,2 мг в сутки), являющийся активной формой фолиевой кислоты с высокой биодоступностью [28, 93, 97, 181, 191].

Пациентам с угрожающим выкидышем и кровотечением из половых путей или формированием РХГ с целью более быстрой остановки кровотечения, а также рассасывания гематом, рекомендуется назначение транексамовой кислоты.

Потенцирование противовоспалительных и гемостатических эффектов дидрогестерона и транексамовой кислоты способствует снижению частоты гестационных осложнений и более благоприятному перинатальному исходу [19, 22, 31, 81, 84, 85, 87].

Пациентам с РХГ и отягощенном акушерско-гинекологическим анамнезом, большим объемом РХГ, длительном её существовании в ряде случаев целесообразно назначение антибактериальной терапии [6, 25].

В период 2012–2016 годов Министерством здравоохранения Российской Федерации подготовлен пакет документов, регламентирующих обследование и лечение женщин с угрожающим выкидышем, где обосновывается тактика и назначение медикаментозных препаратов с позиций доказательной медицины [14, 48].

Таким образом, отечественные и зарубежные авторы едины во мнении, что патогенетический подход позволяет адекватно сформировать комплекс лечебных мероприятий, снизить риск акушерских осложнений. Необходим поиск предикторов потери и осложнений течения беременности, способных на предгравидарном этапе и ранних сроках беременности персонифицировать проводимые профилактические и лечебные мероприятия, улучшить исход беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и материалы исследования

Исследование проводилось в течение 2012–2018 гг. в г. Томске на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, гинекологического отделения ОГАУЗ «Родильный дом имени Н.А. Семашко», ООО «Центр перинатального здоровья», генетической клиники Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Определён предмет исследования – влияние сочетания аутоиммунных нарушений и генетически детерминированной патологии системы свертывания крови на формирование РХГ, течение и исход беременности, частоту развития привычного выкидыша.

Объекты исследования: 1) женщины репродуктивного возраста, обратившиеся в первом триместре с угрожающим или несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ; 2) новорожденные; 3) абортусы при выкидыше в первом триместре.

Исследование состояло из двух этапов (проспективного и ретроспективного) (рисунок 1).

На *Ia этапе* (проспективном) проведён набор 113 женщин репродуктивного возраста с РХГ, обратившихся в сроке гестации 6–12 недель. На основании заключений ультразвукового исследования пациенты разделены на две группы. Основную группу составили женщины с угрожающим выкидышем (n=84), группу сравнения – женщины с подтверждённым несостоявшимся выкидышем (n=29).

Критериями включения пациентов в основную группу явились следующие параметры: 1) срок беременности от 6 до 12 недель; 2) наличие сердцебиения эмбриона; 3) наличие ретрохориальной гематомы.

Ia этап – набор пациентов с РХГ в первом триместре беременности (n=113). Рандомизация пациентов. В основную группу включены 84 женщины с угрожающим выкидышем, в группу сравнения – 29 женщин с несостоявшимся выкидышем.



Ib этап – оценка частоты встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и изменения уровня эмбриотропных антител у женщин с РХГ.



Ic этап – выявление комбинаций факторов, повышающих риск осложнений течения беременности у женщин с РХГ.



Id этап - коррекция лечения на основании имеющихся нормативных документов, мониторинг течения беременности.



IIa – набор пациентов (n=309) с различными исходами беременности, проходивших обследование на наличие генетически детерминированной патологии системы гемостаза, фолатного цикла и изменение уровня эмбриотропных антител.



IIb – рандомизация пациентов. В основную группу включено 82 пациента, имеющих привычный выкидыш в анамнезе, в группу сравнения – 136 пациентов со спорадическим выкидышем, в контрольную – 91 пациент с нормальной репродукцией.



IIc этап – оценка частоты встречаемости комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и изменения уровня эмбриотропных антител, изучение их ассоциации с привычным выкидышем, формирование групп высокого риска по потере и осложнениям течения беременности.

Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Критериями исключения – острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания матери, являющиеся противопоказанием для пролонгирования беременности, вспомогательные репродуктивные технологии.

Критериями включения пациентов в группу сравнения явились параметры: 1) срок беременности от 6 до 12 недель; 2) отсутствие сердцебиения эмбриона; 3) наличие ретрохориальной гематомы. Критериями исключения – острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания, вспомогательные репродуктивные технологии, аномальный кариотип абортуса.

Пациентам с угрожающим выкидышем на основании имеющихся нормативных документов назначена сохраняющая терапия. Выбор гестагена определялся методом конвертов.

На *Ib этапе* оценили частоту встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и изменения уровня эмбриотропных антител у женщин с РХГ.

На *Ic этапе* выявлены факторы и их сочетания, повышающие риск осложнений течения беременности.

На *Id этапе* проведена коррекция терапии с учётом выявленных генетических, иммунологических изменений на основании имеющихся нормативных документов.

На *IIa этапе* (ретроспективном) проведён набор 309 женщин репродуктивного возраста, имевших в анамнезе различные исходы беременности, обследованных на наличие полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и изменение уровня эмбриотропных антител.

На *IIb этапе* женщины разделены на 3 группы (основную – 82 пациента, сравнения – 136, контрольную – 91). Критерием включения в основную группу явился факт привычного выкидыша в анамнезе; группу сравнения – спорадический выкидыш; контрольную группу – нормальная репродуктивная

функция (наличие не менее одного случая живорождения при отсутствии репродуктивных потерь в анамнезе).

Критериями исключения для всех групп приняты:

- 1) участие женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- 2) прерывание беременности по медицинским показаниям;
- 3) острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы;
- 4) декомпенсированная экстрагенитальная патология.

На *III* этапе произведена оценка частоты встречаемости изучаемых комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и изменения уровня эмбриотропных антител, определены их ассоциации с привычным выкидышем, сформированы группы женщин с высоким риском по потере и осложнениям течения беременности.

Возраст пациентов проспективного исследования составил $30,1 \pm 4,7$ лет, минимум – 19 лет, максимум – 42 года; в основной группе – $29,6 \pm 4,9$ лет и группе сравнения – $31,6 \pm 3,9$ лет ($p=0,056$).

Срок беременности, предварительно рассчитанный по дате последней менструации, составил - $9,0(6,0-13,0)$ недель, минимум – 6,0 недель, максимум – 13,0 недель (рисунок 2).

В основной группе срок беременности по дате последней менструации – $9,0(6,0-13,0)$ недель, в группе сравнения – $9,0(6,5-11,3)$ недель. Сравнение групп не имело статистически значимых различий ($p=0,611$).

С помощью ультразвукового сканирования произведено определение КТР. Гестационный срок составил $8,0(6,0-12,0)$ недель, минимум – 6,0 недель, максимум – 12,0 недель (рисунок 3).

Гестационный срок у пациентов с угрожающим выкидышем был больше, чем с несостоявшимся на момент выявления РХГ (соответственно $8,5(6,0-12,0)$ и $8,0(6,0-9,7)$ недель, различия статистически значимые – $p=0,001$). Срок беременности у женщин с неразвивающейся беременностью по данным эхографии меньше, чем в группе с прогрессирующей беременностью на фоне

РХГ, что связано с нарушением развития эмбриона на фоне более выраженного воздействия неблагоприятных факторов.

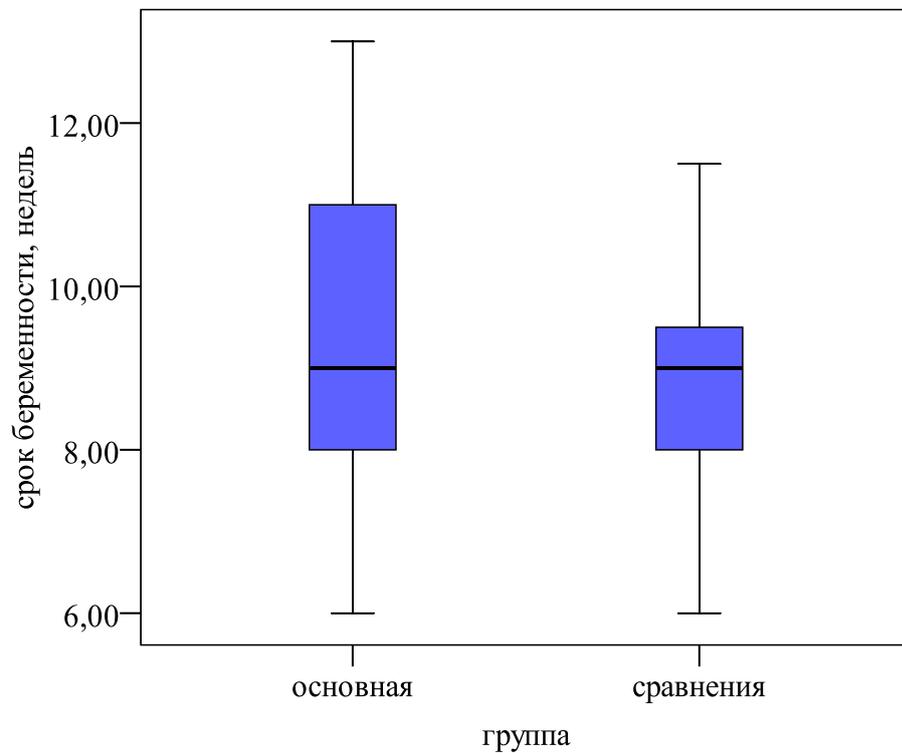


Рисунок 2 – Сравнение срока беременности у женщин с угрожающим и несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ по дате последней менструации

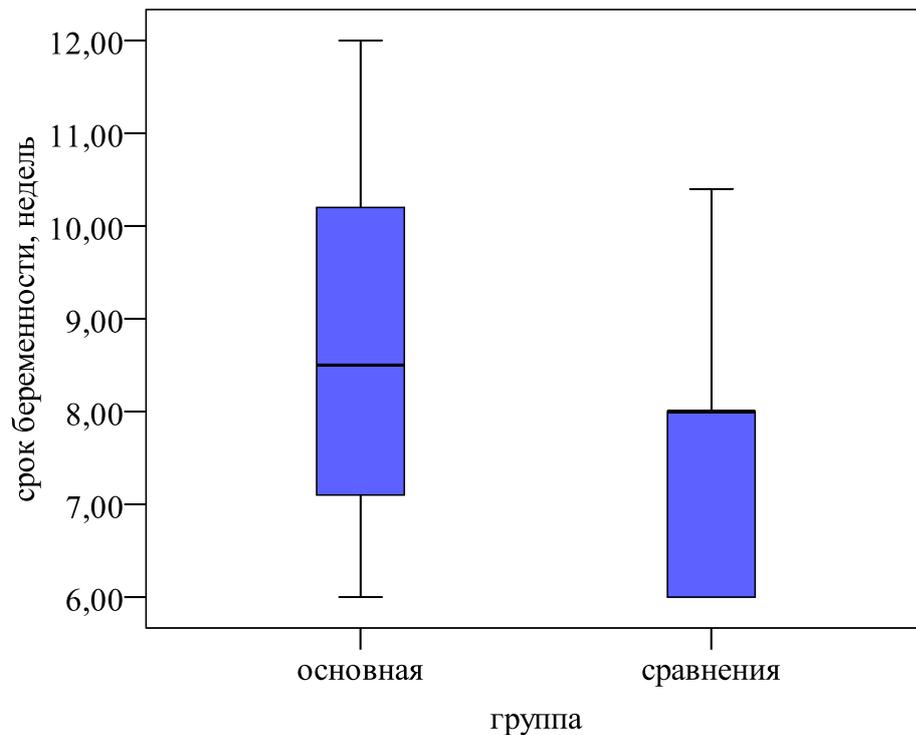


Рисунок 3 – Сравнение срока беременности у женщин с угрожающим и несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ по данным ультразвукового исследования

Женщины с РХГ представлены различными социальными группами – домохозяйками, служащими, рабочими и студентами (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение представителей социальных слоёв среди пациентов с РХГ

Наименование социальной группы	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Домохозяйка	56	49,6	41	48,8	15	51,7	0,787
2. Служащая	39	34,5	29	34,5	10	34,5	0,997
3. Рабочая	17	15,0	14	16,7	3	10,3	0,552
4. Студент	1	0,9	0	0	1	3,4	0,257

Наиболее часто РХГ выявлялась у домохозяек, служащих, реже у рабочих, в единичном случае у студентов. Сравнение состава социальных слоёв основной группы и группы сравнения не выявило статистически значимых различий.

Возраст женщин ретроспективного исследования составил $32,2 \pm 4,9$ года, минимум – 19 лет, максимум – 45 лет; в основной группе – $33,4 \pm 4,9$ года, группе сравнения – $32,2 \pm 4,4$ года, контрольной группе – $31,3 \pm 5,3$ года. Сравнение возраста женщин основной группы и группы сравнения, группы сравнения и контрольной группы не выявило статистически значимых различий (соответственно $p=0,062$, $p=0,209$). В основной группе женщины старше, чем в контрольной – выявлены статистически значимые различия ($p=0,009$). Возраст женщин с выкидышами в анамнезе составил $32,6 \pm 4,6$ года. Женщины данной группы старше женщин с нормальной репродуктивной функцией, различия статистически значимые ($p=0,032$).

Таким образом, на проспективном этапе исследования женщины с угрожающим и несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ в первом триместре не имели статистически значимых различий по возрасту, социальному статусу и сроку беременности по менструации ($p>0,05$). При ультразвуковом исследовании

выявлено, что срок гестации по КТР в группе с несостоявшимся выкидышем меньше, чем с угрожающим – различия статистически значимые ($p=0,001$), что обусловлено более выраженным воздействием неблагоприятных факторов и ранним прекращением развития эмбриона. В ретроспективном исследовании отмечается усугубление отягощённого акушерского анамнеза по мере увеличения возраста женщин.

2.2 Методы исследования женщин

2.2.1 Регламент обследования

Обследование пациентов включало сбор и изучение жалоб, анамнеза, результатов общего, гинекологического осмотров, лабораторных показателей и ультразвуковых параметров, регламентированных приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» [48]. Помимо этого, нами проведено дополнительное обследование.

2.2.2 Лабораторное исследование

Для определения лабораторных показателей применялись следующие диагностические тест-системы и оборудование:

– исследование общего анализа крови проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе «МЕК-7222J/K» (Япония), гематологическом 3-diff анализаторе Hemolux19 «Mindray» (Китай); для подсчета лейкоцитарной формулы крови в мазке применяли микроскоп ЛОМО Микмед-6 (Россия); СОЭ определяли в капилляре Панченкова;

– общий анализ мочи исследовали на анализаторе мочи «Clinitek Status+» (Siemens, ВБ), анализаторе мочи «Uritek TC151» (США), анализаторе белка в моче

«Микролаб 600» (Россия), для микроскопии осадка использовали микроскоп ЛОМО Микмед-6 (Россия);

– биохимическое исследование крови проводили анализатором полуавтоматическим биохимическим «СНЕМ 7» (Китай), анализатором глюкозы Super GL easy (Германия);

– свёртывающей система крови - анализатором показателей гемостаза «Clot-1A» (Италия), анализатором показателей гемостаза «АПГ402-П» (Россия);

– бактериологическое исследование материала из влагалища и цервикального канала выполняли путём посева на дифференциально-диагностические среды (кровяной агар, мясо-пептонный агар); инкубация посевов производилась в термостатах при температуре +35+37 градусов в течение 24–48 часов; отдельные исследования продолжались до 5–7 суток, после инкубации посевы просматривались в проходящем свете, осуществлялся отбор колоний, приготовление мазков и микроскопия препаратов под бинокулярным микроскопом, микроорганизмы идентифицировались по культуральным и сахаролитическим свойствам;

– бактериоскопическое исследование мазка из влагалища проводилось с помощью бинокулярного микроскопа на нативном препарате, окрашенном по Граму, Романовскому;

– для исследования крови на ВИЧ (ИФА) использовали тест-системы: Комбибест ВИЧ 1, 2 - АГАТ, ДС - АГАТ скрин, ИФА ВИЧ АГАТ 1, 2 МБС, Дженскрин Ультра ВИЧ 1, 2 АГАТ; подтверждающая диагностика ВИЧ (при необходимости) проводится тест системой Иммуноблот: т/с Нью Лав Блот ВИЧ 1;

– диагностику HBsAg проводили тест-системой Вектогеп В-HBs-антиген-2, ВГС АТ - РекомбиБест анти-ВГС – IgM, оборудование – Bio-Rad Laboratories (США);

– наличие иммуноглобулинов к ЦМВИ (IgM, IgG), ВПГ 1 и 2 типа (IgM, IgG), краснухи (IgM, IgG), токсоплазмозу (IgM, IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-системами компании «Вектор-Бест» (Россия);

– обследование на сифилис проведено методом определения суммарных антител к *Treponema pallidum*, основанном на «Сэндвич» – варианте твердофазного иммуоферментного анализа с применением рекомбинантных антигенов «Вектор-Бест» (Россия);

– определение эритроцитарных антигенов (A, B, D) осуществляли с помощью гель-карт Dia-Clon ABD-Confirmation (BioRAD, Швейцария), определение анти-эритроцитарных антител - на плоскости с использованием тест-эритроцитов ID-DiaCell ABO для определения групп крови перекрестным способом (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, СПб).

2.2.3 Исследование системы гемостаза

Исследование свертывающей системы крови включало анализ коагулограммы, определение антитромбоцитарных антител, суммарного количества антифосфолипидных антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте; полиморфных вариантов генов системы гемостаза (полиморфизма 20210 G->A протромбина (FII), мутации Лейден 1691 G->A коагуляционного фактора V (FV), полиморфизма 675 4G/5G (5G->4G) ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), термолабильного варианта A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)). Суммарное количество антифосфолипидных антител определялось методом ИФА набором реагентов «ORGENTEC Anti-Phospholipid Screen». Наличие полиморфных вариантов генов системы гемостаза оценивалось методом ПЦР (РУ 2010/08413, РУ 2010/08414; ООО «ДНК-Технология» г. Москва).

2.2.4 Исследование уровня эмбриотропных антител

Для исследования уровня эмбриотропных антител использован набор реагентов для полуколичественного определения регуляторных аутоантител в сыворотке крови женщин детородного возраста – тест-система ЭЛИ-П-Комплекс-

12" (РУ №ФСР2009/04550; ООО «Медицинский исследовательский центр «ИММУНКУЛУС», г. Москва). Набор «ЭЛИ-П-Комплекс-12» специализирован для применения в акушерстве и гинекологии с целью оценки детородной способности женщины, а именно установления статуса иммунного звена регуляции эмбриогенеза. С помощью набора определяется сывороточное содержание антител класса G, взаимодействующих с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), инсулином, тироглобулином, двуспиральной ДНК, бета-2-гликопротеином I, Fc-фрагментом иммуноглобулинов, коллагеном, белком S100, мембранным антигеном сперматозоидов (Spr-06), специфическим антигеном клеток почек (KiM-05), антигенами эндотелия сосудов (ANCA) и мембран тромбоцитов (TrM-03). Все эмбриотропные антитела имеют базовый уровень, определяемый диагностической системой в пределах от – 20 до + 10. В клиническом плане имеют значение «пиковые» изменения уровня аутоантител, выходящие за пределы базового уровня. Повышение уровня аутоантител выше «+10» свидетельствует о гиперреактивной реакции организма на повреждающий фактор, снижение уровня аутоантител ниже «–20» – о гипореактивной реакции.

2.2.5 Ультразвуковое исследование

Эхографическое исследование пациентов проводилось на аппаратах ультразвуковой диагностики «Medison sonoace X8», «Siemens sonoline G40», «Philips iu22», работающих в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования с помощью трансвагинального и трансабдоминального трансдюсеров. Исследование в первом триместре заключалось в определении ультразвуковых признаков угрожающего и несостоявшегося выкидыша, факта отслойки хориона, размеров ретрохориальной гематомы, особенностей развития эмбриона (КТР, сердцебиение и его частота); диаметра желточного мешка, амниотической полости; длины шейки матки, состояния цервикального канала и внутреннего зева; желтого тела.

2.2.6 Цитогенетическое исследование

Проведено цитогенетическое исследование абортусов у женщин с несостоявшимся выкидышем с целью выявления генетических факторов, определяющих прерывание беременности, и исключения их из исследования. В отделении гинекологии осуществлялся сбор продуктов зачатия. Генетический материал транспортировался в генетическую клинику НИИ. Для морфологических исследований врачи-генетики использовали ворсины хориона, метафазные пластины культуры фибробластов кожи с зачатков конечностей или стенки туловища эмбриона. Материал подготавливался по методике, называемой GTG-окрашиванием (G bands by trypsin using Giemsa), и анализировался с помощью светового микроскопа.

2.3 Лечение

2.3.1 Правовая база определения метода лечения

Выбор тактики ведения пациентов и назначение медикаментов были основаны на материалах действующих документов МЗ РФ:

- Приказ Минздрава РФ от 01.11.2012 № 572н [48];
- Письмо Минздрава России от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3482 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения). «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» [14].

2.3.2 Лечение женщин с угрожающим выкидышем

Пациентам основной группы было рекомендовано ограничение двигательной активности (занятие физической культурой, продолжительные статические упражнения), при этом постельный режим не назначался (уровень доказательности В).

Пациентам с угрожающим выкидышем назначался гестаген, выбор препарата определялся рандомизацией методом конвертов. Дидрогестерон назначался в дозе 40 мг однократно, далее до купирования симптомов выкидыша по 10 мг через 8 часов. Микронизированный прогестерон вводился вагинально по 400 мг в сутки до купирования симптомов угрожающего выкидыша. Женщинам с привычным выкидышем в анамнезе дидрогестерон назначался по 10 мг х 2 раза в сутки, микронизированный прогестерон – по 200 мг/сутки до 20 недель беременности. Микронизированный прогестерон в суточной дозе 200 мг до 34-й недели рекомендовалось вводить вагинально женщинам, имеющим длину шейки матки 25 мм и менее.

С гемостатической целью назначалась транексамовая кислота 750–1500 мг в сутки курсом до 5–7 дней в зависимости от выраженности кровотечения парентерально или в таблетированной форме.

Фолиевую кислоту назначали в суточной дозе 0,4 мг в первые 12 недель беременности. При наличии мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы и нарушении кровообращения на ранних сроках беременности (формирование РХГ) фолиевая кислота назначалась в дозировке 5 мг в сутки курсом в течение беременности и трёх месяцев после родоразрешения.

При выявлении гиперкоагуляции и/или наличии мутаций в системе гемостаза проводился курс антикоагулянтов (надропарин кальция 0,3–0,6 мл подкожно). Начало терапии и длительность курса определялась индивидуально под динамическим контролем свёртывающей системы крови во втором и третьем триместрах.

Пациентам с изменением тиреоидного статуса под контролем врача эндокринолога было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, исследование ТТГ, свободных Т3, Т4, антител к тироглобулину и тиреопероксидазе, при верификации диагноза гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит дифференцированно назначался левотироксин натрия (25–75 мкг в сутки).

2.3.3 Лечение женщин с несостоявшимся выкидышем

При отсутствии обильного кровотечения методом выбора был медикаментозный кюретаж. Назначение мизопростола в дозе 800 мкг интравагинально явилось наиболее комплаентным и экономически выгодным вмешательством. Отсутствие ответа на введение первой дозы простагландина в течение 48 часов было показанием к повторному назначению препарата. Для оценки экспульсии продукта зачатия через две недели от приёма препарата проводился ультразвуковой контроль.

Несенсибилизированным Rh(D) отрицательным женщинам назначался анти-Rh(D)-иммуноглобулин не позднее 72 часов от первого приема мизопростола.

С целью профилактики гнойно-септических осложнений, учитывая отягощённый акушерско-гинекологический анамнез наших пациентов, назначали антибиотики широкого спектра действия курсом на 5–7 дней.

2.4 Методы статистической обработки

Анализ результатов исследования осуществляли с применением статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0 (USA) на основании методических рекомендаций по статистической обработке медицинских данных [38].

Для проверки гипотезы о принадлежности выборки некоторому закону распределения, то есть проверки того, что эмпирическое распределение соответствует предполагаемой модели, использовали критерий Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения ($p > 0,05$) данные исследования оценивали при помощи средней арифметической и стандартного квадратичного отклонения ($M \pm S$), минимальной и максимальной величины, для оценки значимости различий двух несвязанных выборок использовали параметрический метод – t-критерий Стьюдента. При распределении показателей, не соответствующих нормальному ($p < 0,05$), применяли медиану (Me), 5-й, 95-й

процентили (Q_5 - Q_{95}), для оценки значимости различий двух несвязанных выборок – непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных выборок применяли W-критерий Вилкоксона. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах, статистическую значимость различий рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона (при необходимости с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера). Различия принимались статистически незначимыми при $p > 0,05$, неопределённо значимыми при уровне $0,01 \leq p \leq 0,05$, значимыми при уровне $0,001 \leq p < 0,01$, высоко значимыми при $p < 0,001$.

Для определения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска или его отсутствия рассчитывали относительный риск при 95% доверительном интервале (RR, 95% CI), площадь под ROC-кривой, прогностическую ценность. Причинно-следственная связь считалась нулевой при $0 < RR \leq 1,0$, слабой – $1,0 < RR \leq 1,5$, средней – $1,5 < RR \leq 2,0$, высокой – $2,0 < RR \leq 3,2$, очень высокой – $3,2 < RR \leq 5,0$, почти полной – при $RR > 5,0$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С РХГ

3.1 Анамнез

3.1.1 Экстрагенитальная патология

Экстрагенитальная патология в анамнезе выявлена у 73,5% (83/113) пациентов с РХГ в первом триместре. Изучение анамнеза показало, что наиболее часто встречалась патология органов желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит), далее по убывающей – органов дыхательной системы (трахеит, бронхит, пневмония), мочевыделительной (цистит, пиелонефрит), печени и желчного пузыря (холецистит), аллергические реакции, патология щитовидной железы, сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы (вегетососудистая дисфункция, гипертоническая болезнь), центральной нервной системы (неврит), венозные тромбозы и анемии (таблица 2).

Таблица 2 – Частота экстрагенитальной патологии в анамнезе у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Сахарный диабет	7	6,2	3	3,6	4	13,8	0,070
2. Тромбозы (венозные)	3	2,7	0	0	3	10,3	0,016
3. Патология ССС	7	6,2	4	4,8	3	10,3	0,370
4. Патология дыхательной системы	22	19,5	14	16,7	8	27,6	0,313
5. Патология печени и желчного пузыря	18	15,9	11	13,1	7	24,1	0,268
6. Урологическая патология	18	15,9	10	11,9	8	27,6	0,090
7. Патология ЖКТ	29	25,7	22	26,2	7	24,1	1,000
8. Патология ЦНС	7	6,2	6	7,1	1	3,4	0,675
9. Аллергические реакции	18	15,9	16	19,0	2	6,9	0,151
10. Анемия	2	1,8	1	1,2	1	3,4	0,449

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
11. Патология щитовидной железы:	16	14,2	11	13,1	5	17,2	0,808
- АИТ	12	10,6	8	9,5	4	13,8	0,501
- гипотиреоз	4	3,6	3	3,6	1	3,4	1,000

Женщины, имеющие экстрагенитальные заболевания, в основной группе наблюдались реже, чем в группе сравнения (соответственно 66,7% (56/84) и 93,1% (27/29), $p=0,006$). В группе сравнения чаще встречались венозные тромбозы, чем в основной группе ($p=0,016$), это свидетельствует о более высоком риске развития тромботических осложнений в данную беременность. Статистически значимых различий по частоте патологии других органов и систем не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, женщины с формированием РХГ в первом триместре беременности в целом имеют высокую частоту экстрагенитальной патологии, что снижает адаптационные механизмы и способствует развитию осложнений течения беременности. Тромботический анамнез у женщины с несостоявшимся выкидышем отягощён чаще, чем у женщин с угрожающим выкидышем, что отражает риск более высокой реализации тромботических осложнений в данную беременность. Сравнение групп по другим видам экстрагенитальной патологии не выявило статистически значимых различий.

3.1.2 Акушерский анамнез

Изучение акушерского анамнеза выявило, что у женщин с формированием РХГ в первом триместре гестации наиболее часто данная беременность была второй (M_0), минимум – 1-й, максимум – 11-й, 2,0(1,0-7,0) (M_e , Q_5Q_{95}). Наиболее часто женщины не имели родов в анамнезе (M_0), минимум – 0,0, максимум – 3,0, 0,0(0,0-2,0) (рисунок 4; таблица 3).

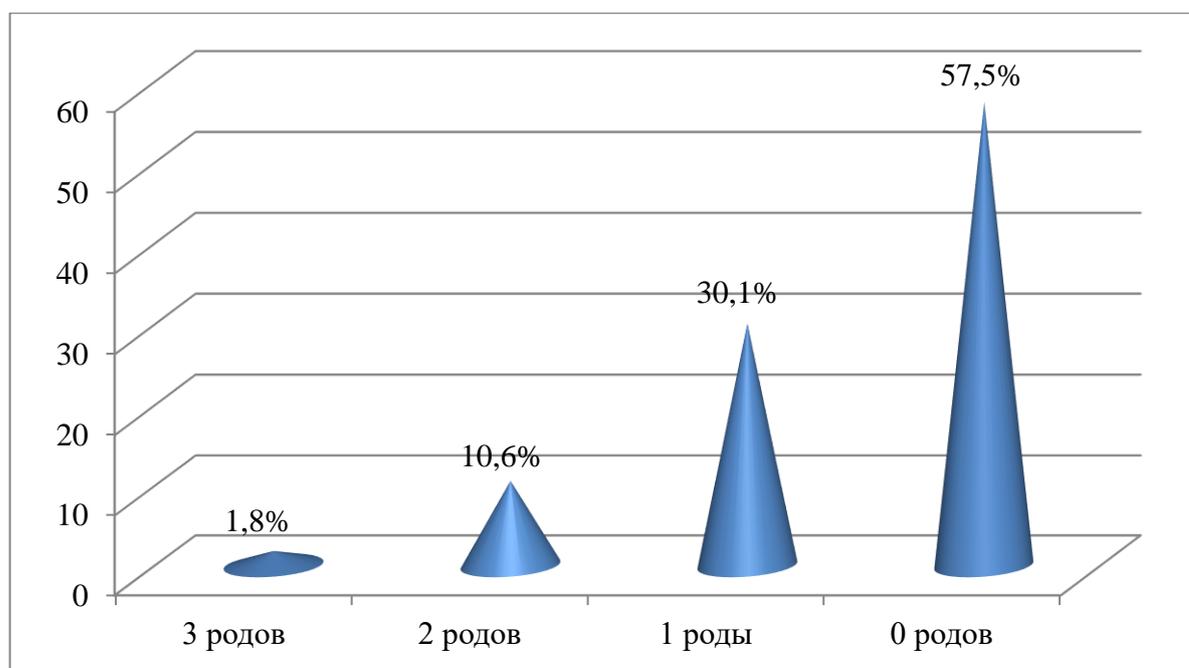


Рисунок 4 – Частота пациентов с РХГ, имеющих различное количество родов в анамнезе

Таблица 3 – Паритет у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Первобеременных	30	26,5	27	32,1	3	10,3	0,027
2. Повторнобеременных	83	73,5	57	67,9	26	89,7	0,027
3. Первородящих	65	57,5	44	52,4	21	72,4	0,097
4. Повторнородящих	48	42,5	40	47,6	8	27,6	0,097

Среди наблюдаемых пациентов с РХГ преобладали повторнобеременные женщины. В группе сравнения повторнобеременных выявлено больше, чем в основной, различия статистически значимые ($p=0,027$). Первородящих в данном контингенте больше, чем повторнородящих. В группе с несостоявшимся выкидышем первородящие преобладают. Тем не менее сравнение групп не имеет статистически значимых различий ($p=0,097$).

Беременность у наблюдаемых женщин с РХГ ранее прерывалась до 22 недель вследствие искусственных абортов и выкидышей. Из обратившихся к нам пациентов 31,0% (35/113) имели искусственные аборты, в основной

группе – 31,0% (26/84), в группе сравнения – 31,0% (9/29) ($p=1,000$). У 42,5% (48/113) пациентов с РХГ в первом триместре анамнез был отягощён спорадическими и привычными выкидышами (таблица 4).

Таблица 4 – Частота пациентов с РХГ, имеющих в анамнезе спорадический и привычный выкидыш

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Спорадический	32	28,3	19	22,6	13	44,8	0,023
Привычный	16	14,2	6	7,1	10	34,5	0,001

В группе женщин с несостоявшимся выкидышем спорадический и привычный выкидыши в анамнезе наблюдались чаще, чем в группе с угрожающим выкидышем. Женщины основной группы имели меньшее количество выкидышей (35 у 84), чем группы сравнения (42 у 29); соответственно на одну женщину в среднем приходилось 0,42 и 1,45 выкидышей ($p=0,0001$).

Таким образом, пациенты с формированием РХГ в первом триместре представляют собой преимущественно повторобеременных и первородящих. В группе женщин с несостоявшимся выкидышем повторобеременные встречались чаще, имеется тенденция к более частому отсутствию родов в анамнезе в сравнении с женщинами, имеющими угрожающий выкидыш. Потери предыдущих беременностей в трети случаев связаны с проведением искусственных абортов, что одинаково в обеих группах. В группе с несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ большее количество женщин имело большее количество неудачных желанных беременностей. Полученные данные свидетельствуют, как о наличии комплекса факторов, инициирующих формирование РХГ, невынашивание, так и об отсутствии адекватной, патогенетически обоснованной реабилитации после предыдущей потери беременности и предгравидарной подготовки.

3.1.3 Гинекологический анамнез

Изучение анамнеза пациентов с формированием РХГ в первом триместре беременности выявило высокую частоту гинекологической патологии – 50,4% (57/113) имели гинекологические заболевания. В основной группе и группе сравнения количество пациентов с отягощённым гинекологическим анамнезом составило соответственно 48,8% (41/84) и 55,2% (16/29) ($p=0,555$) (таблица 5).

Таблица 5 – Частота гинекологической патологии у пациентов с РХГ

Гинекологическая патология	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Бесплодие	4	3,5	4	4,8	0	0	0,571
2. Эктопическая беременность	3	2,7	2	2,4	1	3,4	1,000
3. ВЗОМТ	16	14,2	10	11,9	6	20,7	0,389
4. НМЦ	5	4,4	5	6,0	0	0	0,326
5. СПКЯ	3	2,7	2	2,4	1	3,4	1,000
6. Миома матки	9	7,9	7	8,3	2	6,9	1,000
7. Объёмные образования яичников	14	12,4	9	10,7	5	17,2	0,553
8. ИППП	18	15,9	13	15,5	5	17,2	1,000
9. Эндометриоз	11	9,7	5	6,0	6	20,7	0,052

Сравнение частоты гинекологической патологии между группами не выявило статистически значимых различий.

Анамнез более половины женщин с РХГ отягощён гинекологической патологией, наиболее часто ассоциированной с воспалительными процессами, что может отражаться в нарушении волн инвазии хориона, формировании РХГ, нарушении развития беременности. Статистически значимых различий при сравнении групп женщин с РХГ по изучаемым нозологиям не выявлено.

3.2 Клиническая картина

При обращении в гинекологическое отделение пациенты с РХГ имели ряд субъективных и объективных проявлений (таблица 6).

Таблица 6 – Частота субъективных и объективных проявлений у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Болевой синдром	52	46,0	48	57,1	4	13,8	0,0001
2. Укорочение шейки матки	0	0	0	0	0	0	–
3. Повышение тонуса матки	39	34,5	31	36,9	8	27,6	0,494
4. Кровотечение из половых путей	89	78,8	74	88,1	15	51,7	0,0001

Пациенты с РХГ имели высокую частоту субъективных и объективных проявлений. Болевой синдром и кровотечение из половых путей встречались наиболее часто. Данные симптомы у женщин с угрожающим выкидышем наблюдались с более высокой частотой, чем в группе с несостоявшимся выкидышем ($p=0,0001$). Повышение тонуса матки имело ту же тенденцию, однако при сравнении групп статистически значимых различий не выявлено ($p=0,494$). Укорочения шейки матки при объективном осмотре не определялось.

Женщины с формированием РХГ в первом триместре имели весьма определённую клиническую картину – почти в 1/2 случаев болевой синдром, в 3/4 случаев кровотечение из половых путей. Обращает внимание, что на момент выявления РХГ у пациентов с угрожающим выкидышем наблюдалась более яркая клиническая картина (болевой синдром, кровотечение из половых путей), чем у пациентов с несостоявшимся выкидышем.

3.3 Результаты лабораторного исследования

3.3.1 Результаты общеклинического обследования

Проведено исследование показателей общего анализа крови пациентов с РХГ в первом триместре беременности (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели общего анализа крови у пациентов с РХГ ($M \pm S / Me$; $Q_5 - Q_{95}$)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)	Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=29)	p
1. WBC, $10^9/\text{л}$	7,43±1,79	7,60±1,91	6,95±1,31	0,093
2. RBC, $10^{12}/\text{л}$	4,18±0,38	4,18±0,41	4,19±0,299	0,945
3. Hb, г/л	121,71±10,04	121,69±10,28	121,76±9,47	0,975
4. HCT, %	35,07±3,81	35,02±3,52	35,21±4,59	0,811
5. PLT, $10^9/\text{л}$	252,93±60,17	254,67±64,36	247,89±4,59	0,604
6. LYM, %	25,00 (17,00–46,30)	24,00 (17,25–44,00)	29,00 (16,00–8,50)	0,028
7. MON, %	5,00 (3,00–7,00)	5,00 (3,00–7,00)	5,00 (3,00–7,50)	0,646
8. NEUT п/я, %	2,00 (1,00–5,00)	2,00 (1,00–5,00)	2,00 (1,00–5,00)	0,972
9. NEUT с/я, %	63,74± 9,03	65,07±7,94	59,89±10,88	0,024
10. EO, %	2,00 (1,00–5,00)	2,00 (1,0–4,75)	2,00 (1,00–5,00)	0,288
11. BASO, %	0,00 (0,00–1,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,258
12. ESR, мм/ч	10,00 (4,00–30,00)	10,00 (4,00–29,50)	10,00 (4,50–30,00)	0,727

Показатели общего анализа крови не выходят за пределы референсных значений. Сравнение показателей основной группы и группы сравнения в целом не выявило статистически значимых различий, за исключением уровня лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, что в данном исследовании не определяет дальнейшей тактики.

В рамках общеклинического обследования проведено исследование биохимических показателей крови (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с РХГ (M±S/Me; Q₅–Q₉₅)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)	Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=29)	p
1. Общий белок, г/л	73,18±5,84	72,96±5,80	73,83±5,99	0,490
2. Глюкоза, ммоль/л	4,39±0,51	4,39±0,53	4,42±0,46	0,775
3. Мочевина, ммоль/л	4,20 (3,00–6,36)	4,20 (3,00–6,30)	4,40 (2,70–6,80)	0,153
4. Общий билирубин, мкмоль/л	8,40 (5,20–16,52)	8,40 (5,23–19,50)	8,00 (5,10–14,70)	0,342
5. АЛТ, МЕ	15,00 (10,00–37,60)	14,00 (10,00–38,50)	15,00 (10,00–38,00)	0,382
6. АСТ, МЕ	15,00 (8,00–32,60)	14,00 (8,00–33,50)	16,00 (7,50–33,50)	0,311
7. Креатинин, мкмоль/л	67,00 (60,00–76,00)	67,00 (60,00–75,75)	68,00 (60,50–83,50)	0,239

Показатели биохимического анализа крови находились в референсном диапазоне, их уровень не имел статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения.

Таким образом, показатели общеклинического обследования у пациентов с РХГ находятся в пределах референсного диапазона и не имеют статистически значимых различий при сравнении клинических групп.

3.3.2 Состав микрофлоры у пациентов с РХГ

В рамках изучения состава микрофлоры у женщин с РХГ произведено микроскопическое исследование материала из влагалища (таблица 9).

Таблица 9 – Состав микрофлоры влагалища у пациентов с РХГ (микроскопическое исследование)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Палочка Додерлейна	97	85,8	75	89,3	22	75,9	0,139
2. Кокко-бациллярная флора	16	14,2	9	10,7	7	24,1	0,139
3. <i>Trichomonas vaginalis</i>	1	0,9	1	1,2	0	0	1,000

При микроскопическом исследовании влагалищного мазка у большинства пациентов превалировала палочка Додерлейна, у каждого седьмого – кокко-бациллярная флора, в одном случае выявлена *Trichomonas vaginalis*. Состав микрофлоры при микроскопическом исследовании в основной группе и группе сравнения не имел статистически значимых различий.

Количество лейкоцитов в поле зрения у пациентов (n=113) составило 8,00(1,00–33,60). В основной группе количество лейкоцитов в поле зрения составило – 7,00(1,00–31,25), в группе сравнения – 10,00(2,00–34,00) (p=0,085).

Бактериологическое исследование влагалищного секрета выявило почти в половине случаев превалирование условно-патогенной микрофлоры (рисунок 5; таблица 10).

Наиболее часто превалировал *Enterococcus faecalis*, реже *Staphylococcus epidermidis*. Сравнение превалирующей условно-патогенной микрофлоры между основной группой и группой сравнения не выявило статистически значимых различий.

Методом ПЦР проведено исследование материала из цервикального канала на ИППП (таблица 11).

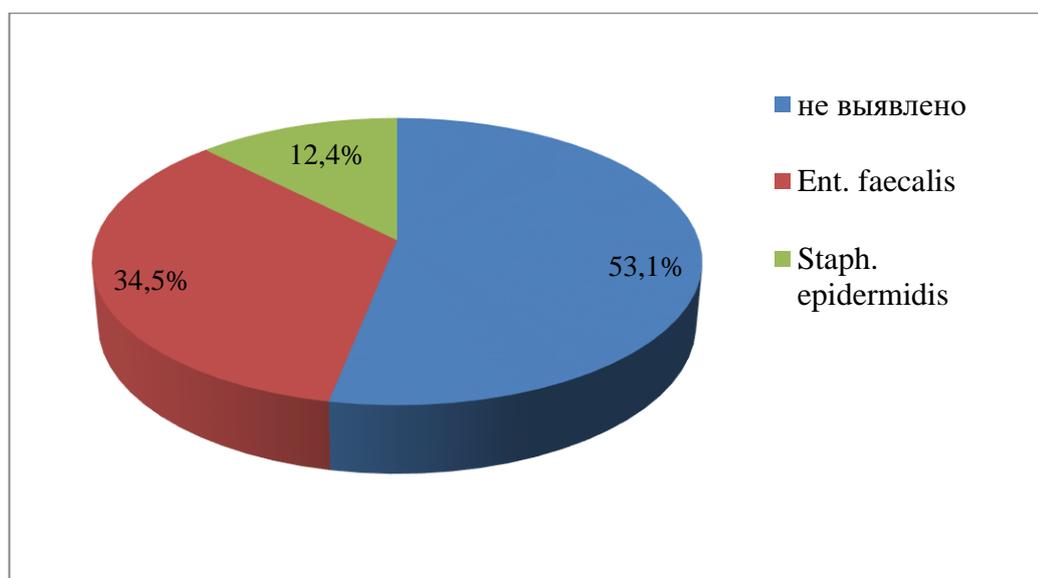


Рисунок 5 – Частота выявления преимущественных вариантов микрофлоры при бактериологическом исследовании влагалищного секрета у пациентов с РХГ (n=113)

Таблица 10 – Состав микрофлоры влагалища у пациентов с РХГ (бактериологическое исследование)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Enterococcus faecalis	39	34,5	28	33,3	11	37,9	0,654
2. Staphylococcus epidermidis	14	12,4	10	11,9	4	13,8	0,752

Таблица 11 – Инфекции, передающиеся половым путем, у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Chlamydia trachomatis	8	7,1	6	7,1	2	6,9	1,000
2. Mycoplasma genitalium	3	2,7	1	1,2	2	6,9	0,161
3. Ureaplasma urealyticum	8	7,1	4	4,8	4	13,8	0,200
4. HPV 16,18	4	3,5	3	3,6	1	3,4	1,000

Сравнение состава микрофлоры, выявленного методом ПЦР, не имело статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения.

Исследование сыворотки крови пациентов с РХГ на TORCH-комплекс методом ИФА не выявило иммуноглобулинов класса М, напротив, антитела класса G определялись с высокой частотой (таблица 12).

Таблица 12 – Антитела сыворотки крови к возбудителям TORCH-комплекса у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Toxoplasma gondii (IgG)	32	28,3	24	28,6	8	27,6	1,000
2. Rubella (IgG)	90	79,6	67	79,8	23	79,3	1,000
3. CMV (IgG)	92	81,4	68	81,0	24	82,8	1,000
4. HSV (IgG)	102	90,3	75	89,3	27	93,1	0,726
5. HSV 1 (IgG)	77	68,1	58	69,0	19	65,5	0,725
6. HSV 2 (IgG)	25	22,1	17	20,2	8	27,6	0,574

Антител класса G в основной группе и группе сравнения определялись с высокой частотой и не имели статистически значимых различий при сравнении.

Таким образом, женщины с формированием РХГ в первом триместре имеют высокий инфекционный индекс – высокую частоту преобладания условно-патогенной микрофлоры во влагалище и наличие антител класса G TORCH-комплекса в сыворотке крови, что может быть причиной воспалительного процесса, развития осложнений беременности, формирования РХГ. Однако сравнение частоты выявления инфекционных факторов в группах с угрожающим и несостоявшимся выкидышем не имело статистически значимых различий, что свидетельствует о необходимости поиска дополнительных маркёров, в том числе воспалительных процессов.

3.3.3 Исследование свёртывающей системы крови

В рамках общеклинического обследования проведено **исследование свёртывающей системы крови** (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели коагулограммы у пациентов с РХГ ($M \pm S / Me$; $Q_5 - Q_{95}$)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)	Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=29)	p
1. ПВ, с	13,99±1,53	13,83±1,46	14,46±1,67	0,056
2. ПТИ, %	97,64±6,27	98,01±6,27	96,55±6,24	0,281
3. АЧТВ, с	36,957±3,34	37,03±3,34	36,72±3,39	0,667
4. ОФ, г/л	3,29±0,32	3,304±0,32	3,25±0,31	0,472
5. ТВ, с	16,63±1,21	16,61±1,29	16,69±0,97	0,750
6. РФМК, мг/100мл	5,00 (3,50–7,10)	5,00 (3,50–7,10)	5,00 (3,00–7,05)	0,319

Исследование показателей коагулограммы пациентов с РХГ в первом триместре беременности выявило, что уровень тромбинемии имеет тенденцию к повышению (медиана РФМК по верхней границе нормы), остальные показатели находились в референсном диапазоне. Сравнение групп между собой не выявило статистически значимых различий.

Повышение уровня **антифосфолипидных антител класса G** (АФА-скрининг) обнаружено у 15,0% (17/113) пациентов, антител класса М не выявлено. В основной группе антитела присутствовали у 11,9% (10/84) женщин, в группе сравнения – у 24,1% (7/29) ($p=0,198$).

При обследовании пациентов с РХГ в первом триместре беременности у 92,0% (104/113) выявлено наличие **полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла**, в основной группе – у 97,6% (82/84), в группе сравнения – у 75,9% (22/29) ($p=0,001$). Мутации генов системы гемостаза, фолатного цикла выявлены в гомо- и гетерозиготных состояниях (таблица 14).

Таблица 14 – Частота полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с РХГ

Мутация в гене	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. PAI-1, состояние:	70	61,9	58	69,0	12	41,4	0,008
– гомозиготное	25	22,1	19	22,6	6	20,7	0,966
– гетерозиготное	45	39,8	39	46,4	6	20,7	0,027
2. MTHFR, состояние:	59	52,2	48	57,1	11	37,9	0,074
– гомозиготное	18	15,9	14	16,7	4	13,8	1,000
– гетерозиготное	41	36,3	34	40,5	7	24,1	0,176
3. FV, состояние:	5	4,4	4	4,8	1	3,4	1,000
– гомозиготное	2	1,8	1	1,2	1	3,4	0,449
– гетерозиготное	3	2,7	3	3,6	0	0	0,568
4. FII, состояние:	5	4,4	4	4,8	1	3,4	1,000
– гомозиготное	3	2,7	2	2,4	1	3,4	1,000
– гетерозиготное	2	1,8	2	2,4	0	0	1,000

Полиморфные варианты генов PAI-1, MTHFR диагностированы с высокой частотой у женщин с РХГ в основной группе и группе сравнения, преобладают мутации в гетерозиготном состоянии. Мутации в генах FV, FII наблюдались значительно реже. Мутация в гене PAI-1 наблюдалась чаще в основной группе, чем в группе сравнения ($p=0,008$), прежде всего за счёт мутации в генах, находящихся в гетерозиготном состоянии ($p=0,027$). Сравнение частоты других вариантов мутаций системы гемостаза, фолатного цикла и их состояний между основной группой и группой сравнения статистически значимых различий не выявило ($p>0,05$).

Ряд пациентов имели сочетание 2–3 полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла (таблица 15).

Таблица 15 – Частота сочетаний мутаций в генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1 мутация	71	62,8	52	61,9	19	65,5	0,729
2 мутации	31	27,4	28	33,3	3	10,3	0,017
3 мутации	2	1,8	2	2,4	0	0	1,000

Наиболее часто женщины с РХГ являлись носителями одной исследуемой мутации. В основной группе чаще наблюдалось сочетание двух мутаций. Частота выявления одной мутации или сочетания трёх не имела статистически значимых различий при сравнении основной группы и группы сравнения.

Таким образом, пациенты с формированием РХГ в первом триместре беременности имеют высокую частоту полиморфных вариантов генов системы гемостаза и/или фолатного цикла. Преимущественно выявляются единичные мутации в гетерозиготном состоянии. В группе женщин с угрожающим выкидышем выявлено большее количество пациентов, имеющих исследуемые мутации, чаще диагностирована комбинация двух мутаций, мутация в гене PAI-1, особенно в гетерозиготном состоянии, чем в группе с несостоявшимся выкидышем.

3.3.4 Изменение уровня эмбриотропных антител

Иммунный гомеостаз у пациентов с формированием РХГ в первом триместре беременности определялся уровнем эмбриотропных антител (таблица 16).

Отклонение уровня эмбриотропных антител за пределы референсного диапазона наблюдалось по всем рассматриваемым показателям. Сравнение частоты отклонения уровня эмбриотропных антител в основной группе и группе

сравнения имели неопределённо значимые различия по антителам к антигенам эндотелия сосудов (ANCA) и специфическому антигену мембран клеток почек (KiM-05); значимые – по антителам к мембранному антигену сперматозоидов (Spr-06), антигену мембран тромбоцитов (TrM-03); высоко значимые – по антителам к Fc-фрагменту иммуноглобулина, повышение которых указывает на воспалительные процессы любой локализации, антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина носят наименование «ревматоидный фактор»; специфическому антигену клеток щитовидной железы (тироглобулин). В случаях отклонения уровня антител к Spr-06, TrM-03 преобладали пациенты с угрожающим выкидышем.

Таблица 16 – Частота отклонения уровня эмбриотропных антител у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. АТ к ХГЧ	37	32,7	27	32,1	10	34,5	0,817
2. АТ к дс-ДНК	35	31,0	26	31,0	9	31,0	1,000
3. АТ к β -2-ГП 1	17	15,0	10	11,9	7	24,1	0,198
4. АТ к коллагену	28	24,8	21	25,0	7	24,1	1,000
5. АТ к Fc-фрагменту Ig	19	16,8	6	7,1	13	44,8	0,0001
6. АТ к инсулину	63	55,8	47	56,0	16	55,2	0,942
7. АТ к тироглобулину	39	34,5	18	21,4	21	72,4	0,0001
8. АТ к S100	72	63,7	55	65,5	17	58,6	0,508
9. АТ к Spr-06	29	25,7	27	32,1	2	6,9	0,007
10. АТ к TrM-03	77	68,1	63	75,0	14	48,3	0,008
11. АТ к ANCA	29	25,7	17	20,2	12	41,4	0,025
12. АТ к KiM-05	14	12,4	6	7,1	8	27,6	0,011
13. Отклонение индивидуальной активности гуморального звена иммунной системы	105	92,9	79	94,0	26	89,7	0,421

В группе пациентов с несостоявшимся выкидышем чаще наблюдались женщины с отклонением уровня антител к ANCA, KiM-05, Fc-фрагменту иммуноглобулина и тироглобулину. Отклонение индивидуальной активности гуморального звена иммунитета наблюдается с высокой частотой у наблюдаемого контингента женщин, не имеет статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения, может свидетельствовать об особенностях иммунитета у данного контингента беременных в регионе.

Таким образом, отклонение уровня эмбриотропных антител за пределы референсного диапазона выявлено по всем изучаемым параметрам. Однако изменение уровня антител у женщин с несостоявшимся выкидышем в сравнении с женщинами, имеющими угрожающий выкидыш, имело наиболее значимые статистические различия по антителам к Fc-фрагменту иммуноглобулина и тироглобулину (соответственно 44,8% (13/29), 72,4% (21/29) и 7,1% (6/84), 21,4% (18/84), $p=0,0001$).

Снижение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина выявлено у 1,8% (2/113) женщин с РХГ, в группе с угрожающим выкидышем – у 1,2% (1/84), в группе с несостоявшимся выкидышем – у 3,4% (1/29). Снижения уровня антител к тироглобулину не выявлено.

В данном исследовании важно повышение уровня эмбриотропных антител, как гиперреактивной реакции организма в ответ на повреждающий фактор, так и самостоятельного звена в патогенезе потери беременности, поэтому проведён анализ частоты повышения уровня эмбриотропных антител* (\uparrow atFc-Ig и/или \uparrow atTIR), антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (\uparrow atFc-Ig), тироглобулину (\uparrow atTIR) у пациентов с формированием РХГ (таблица 17).

Гиперреактивность иммунитета по наблюдаемым параметрам встречалось с высокой частотой и преобладала в группе с несостоявшимся выкидышем ($p=0,0001$).

Повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина («ревматоидный фактор») свидетельствовало о наличии воспалительного

процесса без указания локализации у 15% (17/113) пациентов с формированием РХГ в первом триместре.

Таблица 17 – Частота повышения уровня эмбриотропных антител у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Повышение уровня эмбриотропных АТ *	47	41,6	21	25,0	26	89,7	0,0001
2. ↑atFc-Ig	17	15,0	5	6,0	12	41,4	0,0001
3. ↑atTIR	39	34,5	18	21,4	21	72,4	0,0001

Определение уровня антител к тироглобулину расширило круг пациентов с изменением тиреоидного статуса до 38,1% (43/113). После дообследования врачом эндокринологом АИТ выявлен у 23,0% (26/113) пациентов, носительство антител без АИТ – у 11,5% (13/113). АИТ в основной группе наблюдался реже, чем в группе сравнения (соответственно 15,5% (13/84), 44,8% (13/29), $p=0,001$), такая же тенденция имела место и у носительства антител к щитовидной железе без АИТ (соответственно 6,0% (5/84), 27,6% (8/29), $p=0,005$).

Согласно проведённому исследованию у женщин с формированием РХГ в первом триместре диагностируются с высокой частотой иммунологические отклонения, отражающие изменения свёртывающей системы крови, воспалительные процессы, в том числе в органах малого таза и эндокринных железах. Изменение уровня эмбриотропных антител наиболее часто отражало активизацию аутоиммунных процессов. Сравнение женщин с угрожающим и несостоявшимся выкидышем выявило высоко значимые статистические различия по частоте повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и тироглобулину, изменения наблюдались чаще в группе с несостоявшимся выкидышем. Повышение уровня ревматоидного фактора свидетельствует о

наличии воспалительного процесса, антител к тироглобулину - аутоиммунном процессе в щитовидной железе.

3.4 Ультразвуковое исследование

Срок беременности у пациентов с диагностированной РХГ по данным ультразвукового исследования составил 8,00 недель (минимум – 6,00 недель, максимум – 12,00 недель). Расчёт срока беременности основывался на определении биометрических показателей, объём РХГ определялся по формуле для расчета объема эллипсоида (длина (см) x ширина (см) x высота (см) x 0,5) (таблица 18).

Таблица 18 – Биометрические показатели у пациентов с РХГ ($M \pm S / Me$; $Q_5 - Q_{95}$)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)	Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=29)	p
1. Срок гестации, недель	8,00 (6,00–12,00)	8,50 (6,00–12,00)	8,00 (6,00–9,70)	0,001
2. Диаметр плодного яйца, мм	29,00 (18,00–4,00)	31,00 (18,00–4,00)	28,00 (17,00–7,00)	0,001
3. КТР, мм	16,00 (5,00–53,00)	19,50 (7,00–53,00)	15,00 (5,00–29,00)	0,0001
4. Объём РХГ, см ³	1,80 (0,20–24,50)	2,55 (0,20–25,65)	0,70 (0,20–5,40)	0,0001
5. Длина шейки матки, мм	35,95±3,18	36,44±3,13	34,52±2,92	0,004
6. Диаметр желточного мешка, мм	4,09±0,68	4,11±0,69	4,03±0,66	0,603
7. Диаметр жёлтого тела, мм	18,00 (14,30–3,18)	18,00 (15,00–3,40)	17,00 (12,00–3,50)	0,266

На момент выявления РХГ срок беременности и связанные с ним биометрические показатели (объём плодного яйца, КТР) в группе сравнения имели меньшие значения, чем в основной группе ($p < 0,05$). Объём РХГ в основной группе больше, чем в группе сравнения, напротив, шейка матки более короткая в группе сравнения ($p < 0,05$). Диаметр желточного мешка и жёлтого тела не имеют статистически значимых различий в сопоставляемых группах ($p > 0,05$).

Объём РХГ в нашем исследовании классифицирован согласно данным М.Г. Рон, А.М. Торчинова (2015) на три степени: малую (до 15 см³), среднюю (от 15 до 25 см³), большую (25–40 см³) (рисунок 6; таблица 19).

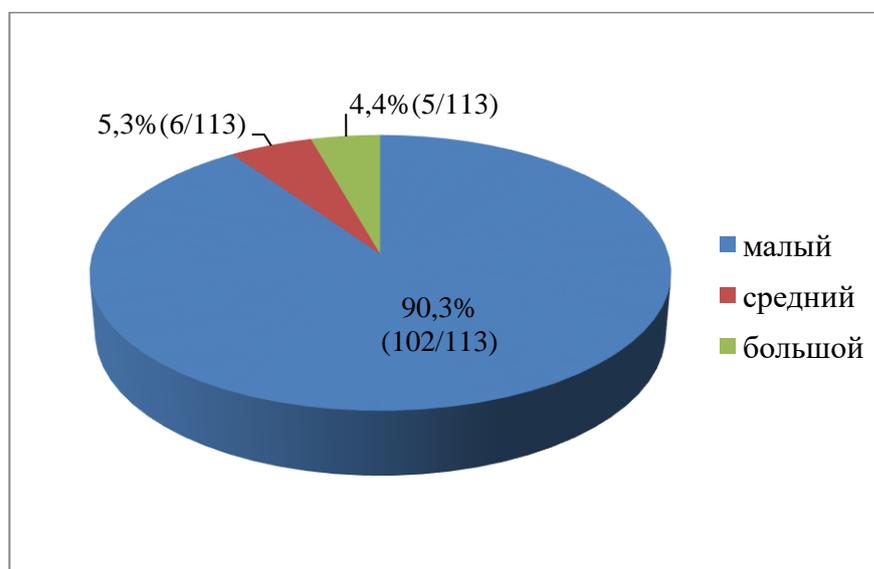


Рисунок 6 – Частота пациентов с малым, средним и большим объёмом РХГ в первом триместре (n=113)

Таблица 19 – Частота пациентов по объёму РХГ в основной группе и группе сравнения

Объём	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Малый	73	86,9	29	100	0,063
Средний	6	7,1	0	0	0,336
Большой	5	6,0	0	0	0,326

Наиболее часто у пациентов с РХГ встречались гематомы малого размера. Сравнение групп между собой по частоте выявления РХГ малого, среднего и большого объёма не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$).

При ультразвуковом исследовании уделено внимание локализации хориона (рисунок 7; таблица 20).

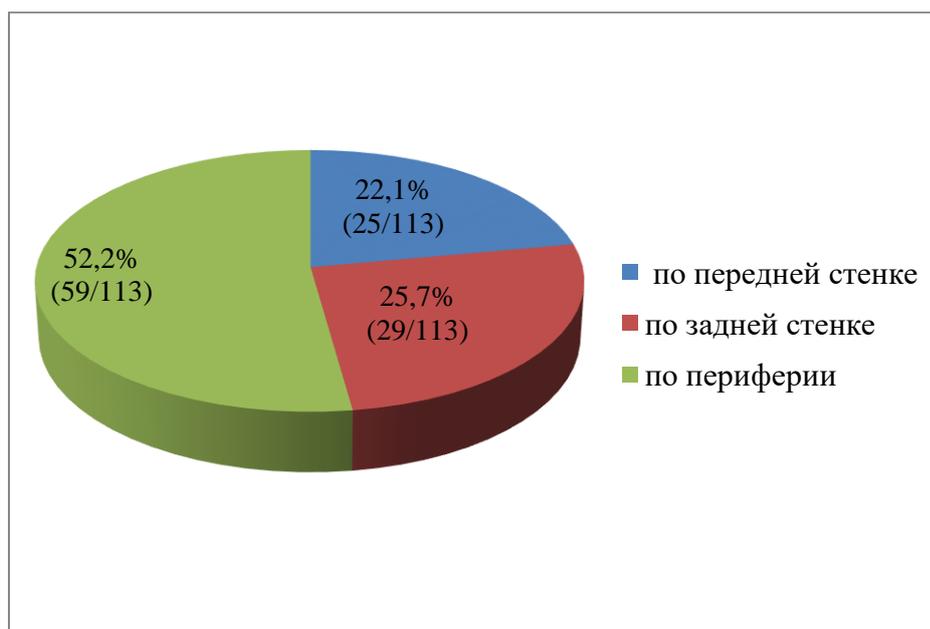


Рисунок 7 – Частота локализации хориона у пациентов с РХГ (n=113)

Таблица 20 – Частота локализации хориона у пациентов с РХГ в основной группе и группе сравнения

Локализация	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
По передней стенке	22	26,2	3	10,3	0,118
По задней стенке	25	29,8	4	13,8	0,138
По периферии	37	44,0	22	75,9	0,007

Наиболее часто хорион располагался по периферии, что характерно для наблюдаемых сроков беременности. В группе сравнения локализация по периферии наблюдалась чаще, чем в основной группе.

Таким образом, формирование РХГ наиболее вероятно в период около 8-й недели беременности по данным ультразвукового исследования. Выявление меньшего срока беременности при проведении эхографии и более частой локализации хориона по периферии в группе с несостоявшимся выкидышем свидетельствует о более ранних и выраженных нарушениях развития хориона по сравнению с группой пациентов, имеющих угрожающий выкидыш. РХГ формируется в период первой волны инвазии хориона, когда кровоток хориона и развитие плодного яйца наиболее уязвимы. В нашем исследовании потеря беременности в первом триместре не связана с увеличением объёма РХГ. Эхоскопически зарегистрированное укорочение шейки матки наиболее часто сопутствовало женщинам с несостоявшимся выкидышем.

ГЛАВА 4. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РХГ ОСНОВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

4.1 Динамика регресса РХГ

В течение наблюдения у женщин с угрожающим выкидышем на фоне лечения проводилось динамическое измерение объема РХГ (рисунок 8).

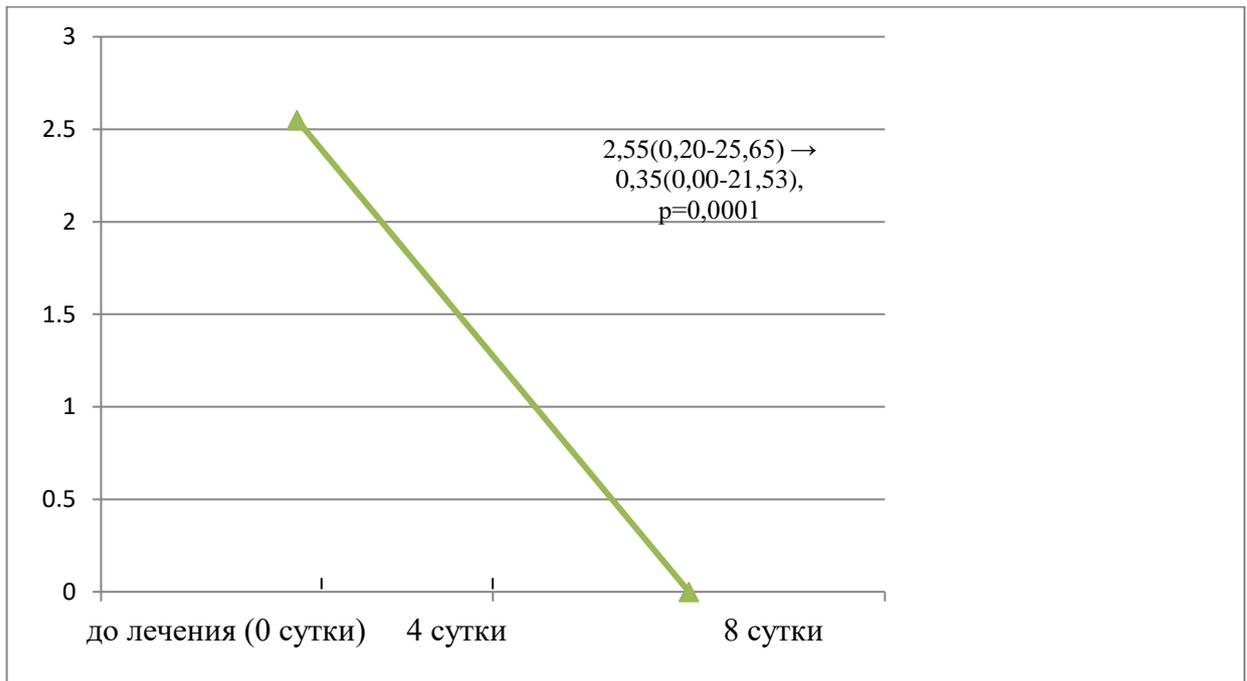


Рисунок 8 – Динамика регресса РХГ (Me, см³) у женщин группы с угрожающим выкидышем

Пациенты, получавшие комплексное патогенетическое лечение имели выраженную динамику уменьшения объема РХГ, в ряде случаев отмечен полный регресс РХГ (рисунок 9).

В результате наблюдения у 78,6% (66/84) женщин выявлен регресс РХГ, из них у 62,1% (41/66) – полный регресс, у 37,9% (25/66) – частичный регресс (рисунки 10, 11).

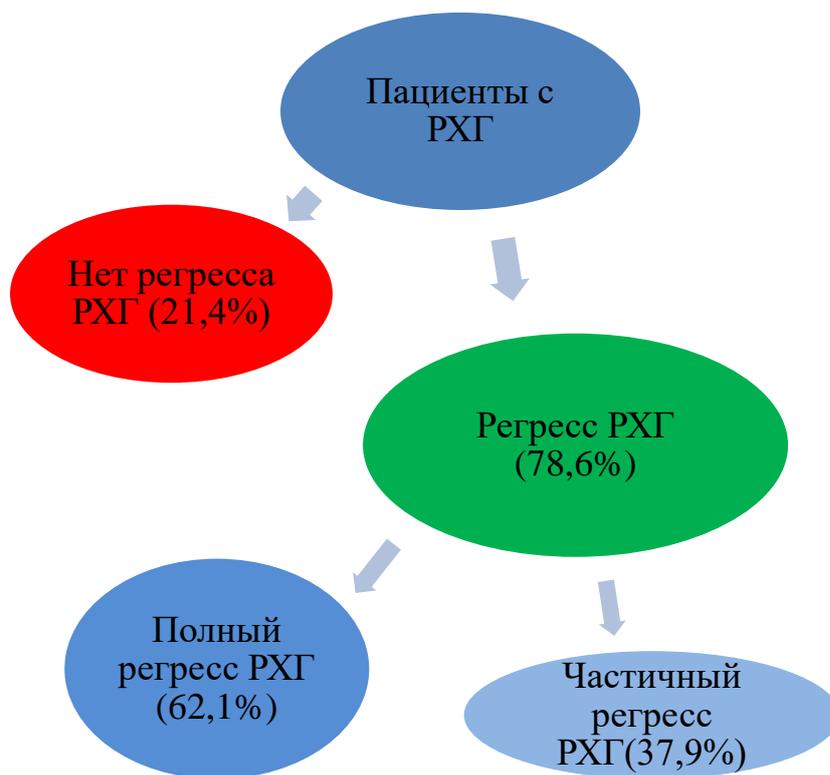


Рисунок 9 – Частота регресса РХГ (n=84)

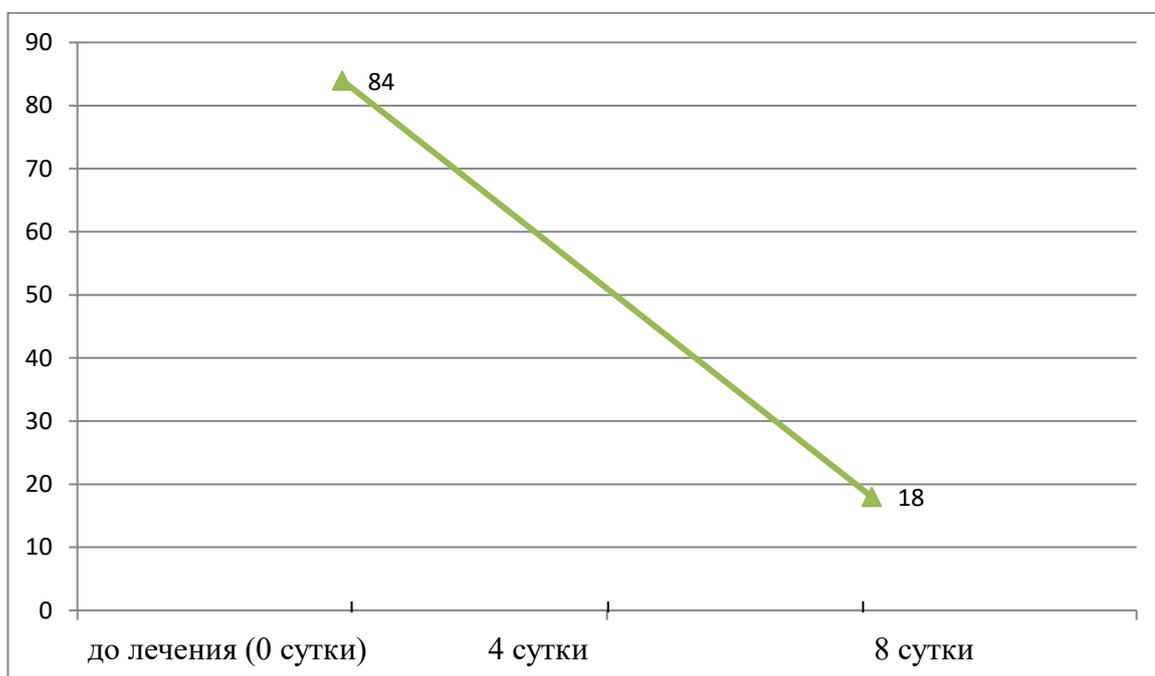


Рисунок 10 – Количество пациентов, имевших РХГ до лечения и отсутствие её регресса на фоне проводимой терапии

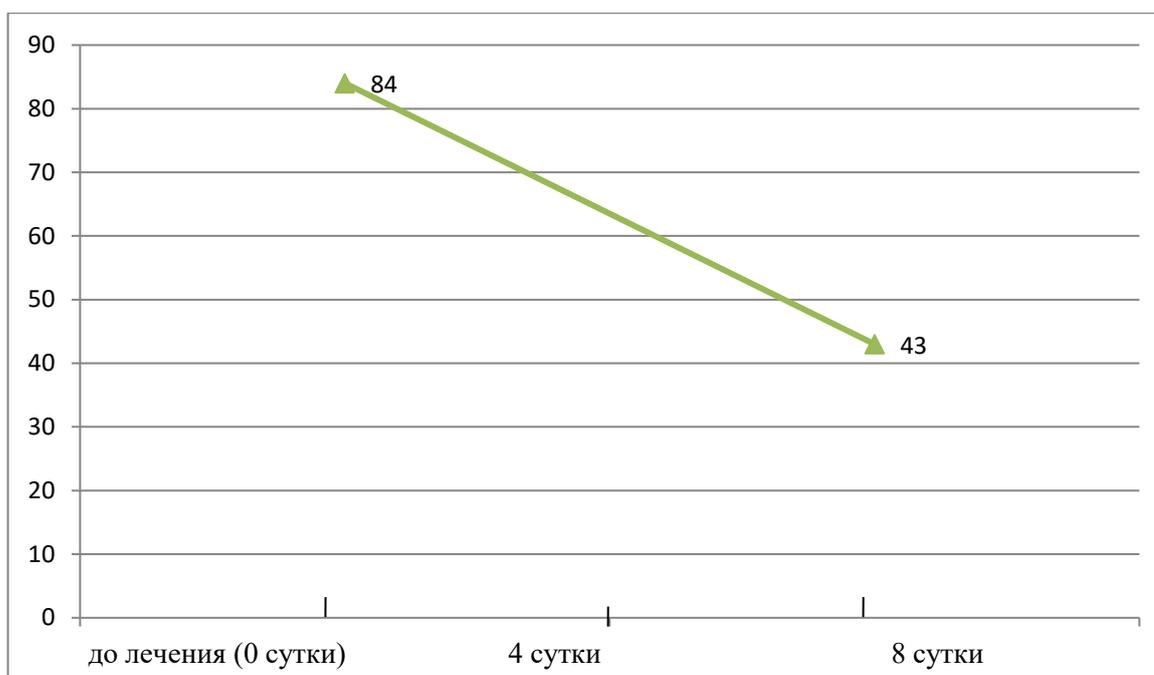


Рисунок 11 – Количество пациентов, имевших РХГ до лечения и отсутствие её полного регресса на фоне проводимой терапии

У пациентов группы с угрожающим выкидышем на фоне проводимого комплексного патогенетического лечения отмечена высокая частота уменьшения объёма РХГ. В дальнейшем при проведении второго ультразвукового скрининга на 18–21-й неделе гематома у женщин с прогрессирующей беременностью не наблюдалась.

4.2 Осложнения течения и исход беременности

Пациенты группы с угрожающим выкидышем в первом триместре госпитализировались в течение беременности 2,00 (1,00–3,00) раза, минимум – 1, максимум – 4 (рисунок 12).

По поводу осложнений течения беременности госпитализировались однократно 44,0% (37/84) пациентов, дважды – 35,7% (30/84), трижды – 16,7% (14/84), четыре раза – 3,6% (3/84). В ряде случаев женщины госпитализировались повторно с угрозой прерывания беременности, сопровождающейся кровотечением из половых путей (таблица 21).

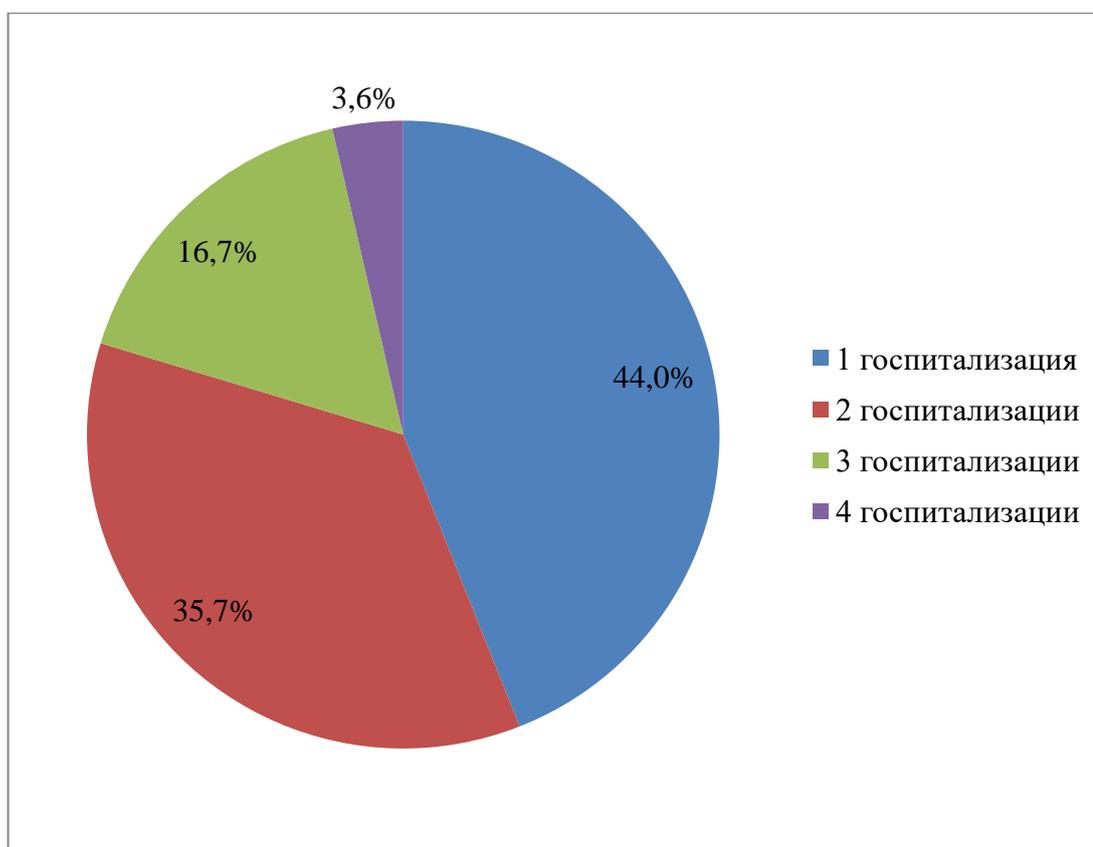


Рисунок 12 – Частота госпитализаций за беременность у пациентов группы с угрожающим выкидышем на фоне РХГ

Таблица 21 – Структура осложнений течения беременности у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=84)	
	Абс.	%
1. Угроза прерывания беременности (две и более госпитализаций)	42	50,0
2. Выкидыш в I триместре	1	1,2
3. Выкидыш во II триместре	3	3,6
4. Преждевременные роды	13	15,5
5. Прерывание беременности до 37 недель	17	20,2
6. ИЦН	10	11,9
7. Преэклампсия	19	22,6
8. ЗРП	23	27,4
9. ПОНРП	2	2,4
10. ПРПО	14	16,7
11. Антенатальная гибель плода	1	1,2

В дальнейшем пациенты с диагностированной в первом триместре РХГ имели высокий процент осложнений течения беременности, ассоциированных с сосудистым и инфекционным факторами. В половине случаев была необходима госпитализация по поводу угрозы прерывания беременности, каждая пятая беременность прервалась до 37 недель. Дифференцированный подход позволил завершить беременность срочными родами у 79,8% (67/84) женщин.

Антропометрические данные и состояние новорожденных оценивались по общепринятым критериям (таблица 22).

Таблица 22 – Весо-ростовые показатели и оценка по шкале Апгар новорожденных у женщин с РХГ основной группы ($M \pm S / Me$; $Q_5 - Q_{95}$)

Показатель	Пациенты с РХГ (n=80)
1. Вес, г	3325,00 (2274,00–3925,00)
2. Рост, см	52,00 (45,00–56,00)
3. Оценка по шкале Апгар на 1 мин., баллов	8,00 (7,00–9,00)
4. Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллов	8,00 (7,00–9,95)

Средние показатели веса, роста, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте новорожденных у женщин основной группы с формированием РХГ в первом триместре беременности находятся в пределах референсного диапазона.

Таким образом, на фоне патогенетически обоснованной терапии отмечается регресс РХГ и дальнейшее прогрессирование беременности у большинства пациентов. Тем не менее, женщины с формированием РХГ в первом триместре заслуживают повышенного внимания врачей акушеров-гинекологов, что связано с высокой частотой осложнений течения беременности, в том числе госпитализаций по поводу угрозы прерывания беременности. Персонифицированный подход, на основании нового комплекса обследования и имеющихся рекомендаций

Министерства здравоохранения по лечению, позволил закончить беременность срочными родами у 4/5 наблюдаемых пациентов, средние показатели состояния новорожденных находились в пределах референсного диапазона.

ГЛАВА 5. СВЯЗЬ КОМБИНАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПОВЫШЕНИЕМ РИСКА ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РХГ

Ретрохориальная гематома – известный маркёр мутаций генов свёртывающей системы крови, в том числе мутаций в гене ингибитора активатора пламиногена 1 (PAI-1), мутации Лейдена (FV), в гене протромбина (FII), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Мутации генов системы гемостаза выявляются у женщин с РХГ крайне часто. У женщин с формированием РХГ в первом триместре имеет практический интерес анализ частоты сочетания полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с маркёрами аутоиммунных процессов, как триггеров осложнений течения беременности, что согласуется с концепцией «состояния тромботической готовности». Из маркёров аутоиммунных процессов заслуживает внимания повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (\uparrow atFc-Ig) и антител к тироглобулину (\uparrow atTIR). Повышение уровня данных аутоантител чаще наблюдается в группе пациентов с несостоявшимся выкидышем, чем в группе женщин, имеющих угрожающий выкидыш ($p=0,0001$).

Повышение уровня эмбриотропных антител* (\uparrow atFc-Ig и/или \uparrow atTIR) не сочеталось с изучаемыми мутациями системы гемостаза, фолатного цикла у 6,2% (7/113) женщин, во всех случаях женщины имели несостоявшийся выкидыш при выявлении РХГ в первом триместре.

Изучаемые полиморфные варианты генов системы гемостаза и фолатного цикла сочетались с повышением уровня эмбриотропных антител* у 35,4% (40/113) женщин с РХГ. Женщины с данной комбинацией факторов чаще наблюдались в группе пациентов с несостоявшимся выкидышем, чем в группе с угрожающим выкидышем (соответственно 65,5% (19/29), 25,0% (21/84), $p=0,0001$). Частота комбинаций изучаемых факторов варьировалась у женщин с формированием РХГ в первом триместре (таблица 23).

Таблица 23 – Частота комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Основная группа (n=84)		Контрольная группа (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. PAI-1 +↑атFc-Ig	7	6,2	4	4,8	3	10,3	0,370
2. MTHFR +↑атFc-Ig	7	6,2	3	3,6	4	13,8	0,070
3. FV +↑атFc-Ig	1	0,9	1	1,2	0	0	1,000
4. FII +↑атFc-Ig	1	0,9	0	0	1	3,4	0,257
5. PAI-1 +↑атTIR	16	14,2	9	10,7	7	24,1	0,139
6. MTHFR +↑атTIR	23	20,4	14	16,7	9	31,0	0,165
7. FV +↑атTIR	3	2,7	2	2,4	1	3,4	1,000
8. FII +↑атTIR	2	1,8	1	1,2	1	3,4	0,449

Все изучаемые комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител (за исключением комбинации мутации Лейдена с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина) чаще наблюдались в группе с несостоявшимся выкидышем, чем в группе с угрожающим выкидышем ($p>0,05$).

Проведён анализ связи полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла (без учёта повышенного уровня эмбриотропных антител и в комбинации с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину) с невынашиванием (выкидышем и преждевременными родами) у женщин с формированием РХГ в первом триместре беременности (таблица 24).

Таблица 24 – Частота и относительный риск невынашивания в зависимости от комбинации мутаций генов и аутоиммунных факторов у пациентов с РХГ в первом триместре беременности (n=113)

Фактор	Частота осложнений при наличии фактора (ЧО)/ относительный риск (RR)	Невынашивание
1. PAI-1	ЧО	38,6%(27/70)
	RR	0,873
2. MTHFR	ЧО	39,0%(23/59)
	RR	0,915
3. FV	ЧО	20,0%(1/5)
	RR	0,480
4. FII	ЧО	20,0%(1/5)
	RR	0,480
5. PAI-1+↑atFc-Ig	ЧО	57,1%(4/7)
	RR	1,442
6. MTHFR+↑atFc-Ig	ЧО	71,4%(5/7)
	RR	1,847*
7. FV+↑atFc-Ig	ЧО	0,0%(0/1)
	RR	–
8. FII+↑atFc-Ig	ЧО	100,0%(1/1)
	RR	2,489*
9. PAI-1+↑atTIR	ЧО	62,5%(10/16)
	RR	1,684*
10. MTHFR+↑atTIR	ЧО	52,2%(12/23)
	RR	1,381
11. FV+↑atTIR	ЧО	33,3%(1/3)
	RR	0,815
12. FII+↑atTIR	ЧО	50,0%(1/2)
	RR	1,233
Примечание: * – p<0,05		

Мутации в генах PAI-1, MTHFR, FV, FII, рассматриваемые изолированно от других факторов, несомненно, играют важную роль в формировании РХГ и невынашивании в разные сроки гестации за счёт возможных нетромботических и тромботических эффектов. Однако при рассмотрении группы пациентов с

заведомо высокой частотой мутаций – пациентов с РХГ, полиморфизмы генов системы гемостаза, фолатного цикла не могут быть определены как предикторы невынашивания.

Беременность женщин, имеющих комбинации изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител*, почти в 2 раза чаще завершилась невынашиванием, чем женщин без комбинации данных факторов (RR 1,991, 95%CI 1,293-3,065, Se 0,522, Sp 0,761). Комбинации мутации в гене MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину имеют среднюю силу связи с невынашиванием (соответственно RR 1,847, 95%CI 1,091-3,126, Se 0,109, Sp 0,970 и RR 1,684, 95%CI 1,064-2,666, Se 0,217, Sp 0,910). Комбинация мутации в гене FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина имеет высокую силу связи с невынашиванием (RR 2,489, 95%CI 1,985-3,120, Se 0,022, Sp 1,000). Все статистически значимые маркёры имеют высокую специфичность, что позволяет считать их высокоинформативными предикторами – дистрикторами невынашивания.

Проведено изучение связи полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла (без учёта повышенного уровня эмбриотропных антител и в комбинации с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину) с выкидышами у женщин с формированием РХГ в первом триместре беременности (таблица 25).

Мутации в генах PAI-1, MTHFR, FV, FII, рассматриваемые изолированно от других факторов, также не могут быть определены как предикторы выкидыша. Однако беременность пациентов, имеющих комбинацию изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител*, почти в 3 раза чаще завершилась выкидышем, чем женщин без комбинации данных факторов (RR 2,808, 95%CI 1,569-5,026 Se 0,606, Sp 0,750). Мутации в генах MTHFR и/или FII в комбинации с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина имеют

соответственно высокую (RR 2,089, 95%CI 1,024-4,259, Se 0,121, Sp 0,963) и очень высокую силу связи с выкидышами (RR 3,500, 95%CI 2,612-4,691, Se 0,030, Sp 1,000), являются высокоспецифичными предикторами выкидыша.

Таблица 25 – Частота и относительный риск выкидышей в зависимости от комбинации мутаций генов и аутоиммунных факторов у пациентов с РХГ в первом триместре беременности (n=113)

Фактор	Частота осложнений при наличии фактора (ЧО)/ относительный риск (RR)	Потеря беременности
1. PAI-1	ЧО	21,4%(15/70)
	RR	0,512
2. MTHFR	ЧО	22,0%(13/59)
	RR	0,595
3. FV	ЧО	20,0%(1/5)
	RR	0,675
4. FII	ЧО	20,0%(1/5)
	RR	0,675
5. PAI-1+↑атFc-Ig	ЧО	42,9%(3/7)
	RR	1,514
6. MTHFR+↑атFc-Ig	ЧО	57,1%(4/7)
	RR	2,089*
7. FV+↑атFc-Ig	ЧО	0,0%(0/1)
	RR	–
8. FII+↑атFc-Ig	ЧО	100,0%(1/1)
	RR	3,500*
9. PAI-1+↑атTIR	ЧО	43,8%(7/16)
	RR	1,632
10. MTHFR+↑атTIR	ЧО	43,5%(10/23)
	RR	1,701
11. FV+↑атTIR	ЧО	33,3%(1/3)
	RR	1,146
12. FII+↑атTIR	ЧО	50,0%(1/2)
	RR	1,734

Примечание: наличие* – p<0,05

Женщины группы с угрожающим выкидышем на фоне формирования РХГ имели в дальнейшем осложнения, связанные с повышением риска невынашивания (таблица 26).

Таблица 26 – Частота и относительный риск осложнений беременности, ассоциированных с невынашиванием, в зависимости от комбинации мутаций генов и аутоиммунных факторов у пациентов группы с угрожающим выкидышем на фоне формирования РХГ (n=84)

Фактор	Частота осложнений при наличии фактора (ЧО)/ относительный риск (RR)	Повторные госпитализации с угрозой прерывания беременности	Выкидыш в первом триместре беременности	Выкидыш во втором триместре беременности	Истмико-цервикальная недостаточность	Преждевременный разрыв плодных оболочек	Преждевременные роды
1. PAI-1 + ↑атFc-Ig	ЧО	50,0% (2/4)	0,0% (0/4)	0,0% (0/4)	0,0% (0/4)	75,0% (3/4)	25,0% (1/4)
	RR	1,000	–	–	–	5,455*	1,667
2. MTHFR + ↑атFc-Ig	ЧО	33,3% (1/3)	0,0% (0/3)	0,0% (0/3)	0,0% (0/3)	66,7% (2/3)	33,3% (1/3)
	RR	0,659	–	–	–	4,500*	2,250
3. FV + ↑атFc-Ig	ЧО	100,0% (1/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)
	RR	2,024*	–	–	–	–	–
4. FII+ ↑атFc-Ig	ЧО	–	–	–	–	–	–
	RR	–	–	–	–	–	–
5. PAI-1 + ↑ат TIR	ЧО	77,8% (7/9)	0,0% (0/9)	0,0% (0/9)	44,4% (4/9)	22,2% (2/9)	33,3% (3/9)
	RR	1,667*	–	–	5,556*	1,389	2,500
6. MTHFR + ↑ат TIR	ЧО	71,4% (10/14)	0,0% (0/14)	7,1% (1/14)	21,4% (3/14)	14,3% (2/14)	14,3% (2/14)
	RR	1,563*	–	2,500	2,143	0,833	0,909
7. FV + ↑ат TIR	ЧО	100,0% (2/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	RR	2,050*	–	–	–	–	–
8. FII + ↑ат TIR	ЧО	100,0% (1/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)
	RR	2,024*	–	–	–	–	–

Примечание: наличие* – p<0,05

У пациентов основной клинической группы на фоне формирования РХГ при проведении патогенетической терапии мутация в гене PAI-1 с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина имела среднюю силу связи с невынашиванием, мутация в гене MTHFR с повышением антител Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, мутация в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину – высокую силу связи (для всех комбинаций $p > 0,05$).

К повторным госпитализациям по поводу угрожающего прерывания беременности с кровотечением предрасполагали следующие комбинации ($p < 0,05$):

– мутация в гене FV с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (RR 2,024, 95%CI 1,628-2,517, Se 0,024, Sp 1,000) – высокая сила связи;

– мутация в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 1,667, 95%CI 1,090-2,549, Se 0,167, Sp 0,952) – средняя сила связи;

– мутация в гене MTHFR с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 1,563, 95%CI 1,028-2,374, Se 0,238, Sp 0,905) – средняя сила связи;

– мутация в гене FV с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,050, 95%CI 1,642-2,559, Se 0,048, Sp 1,000) – высокая сила связи;

– мутация в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,024, 95%CI 1,628-2,517, Se 0,024, Sp 1,000) – высокая сила связи.

Истмико-цервикальная недостаточность развивалась с высокой частотой при наличии комбинации мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину – почти полная связь (RR 5,556, 95%CI 1,926-16,028, Se 0,400, Sp 0,932). Комбинации мутаций генов PAI-1 и MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и преждевременный разрыв плодных оболочек имеют почти полную и очень высокую силу связи (соответственно RR 5,455, 95%CI 2,480-11,998, Se 0,214, Sp 0,986 и RR 4,500, 95%CI 1,731-11,700, Se 0,143, Sp 0,986).

Женщины с прогрессирующей беременностью имели осложнения, связанные с нарушением маточно-плацентарного кровообращения (таблица 27).

Таблица 27 – Частота и относительный риск осложнений беременности, ассоциированных с нарушением маточно-плацентарного кровообращения, в зависимости от комбинации мутаций генов и аутоиммунных факторов у пациентов группы с угрожающим выкидышем на фоне РХГ (n=84)

Фактор	Частота осложнений при наличии фактора (ЧО)/ относительный риск (RR)	Преэклампсия	Внутриутробная задержка развития плода	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	Антепартальная гибель плода
1. PAI-1 + ↑атFc-Ig	ЧО	25,0% (1/4)	50,0% (2/4)	0,0% (0/4)	0,0% (0/4)
	RR	1,111	1,905	–	–
2. MTHFR + ↑атFc-Ig	ЧО	0,0% (0/3)	33,3% (1/3)	0,0% (0/3)	0,0% (0/3)
	RR	–	1,227	–	–
3. FV + ↑атFc-Ig	ЧО	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)
	RR	–	–	–	–
4. FII + ↑ат Fc-Ig	ЧО	–	–	–	–
	RR	–	–	–	–
5. PAI-1 + ↑атTIR	ЧО	11,1% (1/9)	33,3% (3/9)	0,0% (0/9)	0,0% (0/9)
	RR	0,463	1,250	–	–
6. MTHFR + ↑атTIR	ЧО	28,6% (4/14)	35,7% (5/14)	7,1% (1/14)	0,0% (0/14)
	RR	1,333	1,389	5,000	–
7. FV + ↑атTIR	ЧО	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	RR	–	–	–	–
8. FII + ↑атTIR	ЧО	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)
	RR	–	–	–	–

Примечание: наличие* – p<0,05

Комбинация мутации в гене MTHFR с повышением уровня антител к тироглобулину имеет очень высокую силу связи с развитием преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (RR 5,000). Комбинация мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина имеет среднюю силу связи с синдромом задержки развития плода (RR 1,905) (для всех комбинаций $p > 0,05$).

Таким образом, изучаемые полиморфные варианты генов свёртывающей системы крови (PAI-1, FII, FV) и/или фолатного цикла (MTHFR) встречаются у 92,0% (104/113) наблюдаемых женщин с РХГ. Не все пациенты с формированием РХГ в первом триместре и наличием полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла в дальнейшем имеют осложнения течения беременности. Наличие полиморфизмов генов системы гемостаза, фолатного цикла среди женщин с РХГ нельзя расценивать, как предиктор потери беременности без учёта других сопутствующих неблагоприятных факторов. Проведён поиск новых предикторов акушерских осложнений у женщин с РХГ. Генетически детерминированная патология системы гемостаза, фолатного цикла в сочетании с повышением активности аутоиммунных процессов формирует у женщин «состояние тромботической готовности», реализующееся во время беременности и повышающее риск акушерских осложнений.

На основании проведённого анализа можно сделать заключение, что комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза (PAI-1, FII, FV), фолатного цикла (MTHFR) с повышением уровня эмбриотропных антител (антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину) у женщин с формированием РХГ в первом триместре являются маркёрами неблагоприятного течения и исхода беременности. Учитывая наличие статистически значимой силы связи выявленных маркёров с осложнениями беременности, их высокую специфичность, комбинации полиморфизмов генов PAI-1, FII, FV, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину можно считать предикторами потери беременности, увеличения частоты госпитализаций по поводу угрозы прерывания беременности и других осложнений течения беременности.

ГЛАВА 6. СВЯЗЬ КОМБИНАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

На проспективном этапе исследования определены комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза (РАI-1, FV, FII), фолатного цикла (MTHFR) с повышением уровня эмбриотропных антител (антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину), ассоциирующиеся с выкидышем у женщин с формированием РХГ в первом триместре беременности.

Наличие комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и повышения уровня эмбриотропных антител выявлено у 34,3% (106/309) женщин ретроспективного исследования: в основной группе – у 50,0% (41/82), в группе сравнения – 27,9% (38/136), контрольной группе – 29,7% (27/91).

Комбинация повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина с мутацией в гене РАI-1 выявлена у 9,4% (29/309) женщин, мутацией в гене MTHFR – у 5,2% (16/309), мутацией в гене FV – у 0,6% (2/309), мутацией в гене FII – у 0,3% (1/309). Комбинация повышения уровня антител к тироглобулину с мутацией в гене РАI-1 выявлена у 18,4% (57/309) женщин, мутацией в гене MTHFR – у 15,5% (48/309), мутацией в гене FV – у 2,6% (8/309), мутацией в гене FII – у 1,0% (3/309).

Сравнение женщин основной группы и группы сравнения выявило, что комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза (РАI-1, FV, FII), фолатного цикла (MTHFR) и повышения уровня эмбриотропных антител (антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину) чаще наблюдаются в основной группе (таблица 28).

Женщины с привычным выкидышем имеют чаще изучаемые комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с изменением уровня эмбриотропных антител, чем женщины со спорадическим выкидышем ($p=0,002$). Отдельные изучаемые комбинации также имеют общую тенденцию

более частого выявления у женщин с привычным выкидышем. Однако сравнение частоты отдельных комбинаций в группах женщин с привычным и спорадическим выкидышами не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 28 – Сравнение частоты комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов у женщин, имеющих в анамнезе привычный и спорадический выкидыш

Показатель	Основная группа (n=82)		Группа сравнения (n=136)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1. PAI-1+↑атFc-Ig	9	11,0	13	9,6	0,917
2. MTHFR+↑атFc-Ig	8	9,8	5	3,7	0,123
3. FV+↑атFc-Ig	0	0,0	1	0,7	1,000
4. FII+↑атFc-Ig	1	1,2	0	0,0	0,376
5. PAI-1+↑атTIR	18	22,0	24	17,6	0,435
6. MTHFR+↑атTIR	18	22,0	18	13,2	0,093
7. FV+↑атTIR	3	3,7	3	2,2	0,674
8. FII+↑атTIR	1	1,2	2	1,5	1,000

Наличие комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител у женщин больше ассоциируется с привычным выкидышем, чем со спорадическим, – умеренная сила связи (RR 1,759, 95%CI 1,261-2,456, Se 0,500, Sp 0,721) (таблица 29).

Наиболее весомый вклад в увеличение относительного риска привычного выкидыша вносят комбинации повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина с мутациями в генах MTHFR и/или FII – соответственно умеренная (Se 0,098, Sp 0,963) и высокая сила связи (Se 0,012, Sp 1,000).

Таблица 29 – Частота и относительный риск привычного выкидыша у женщин при выявлении комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов относительно спорадического выкидыша (n=218)

Фактор	Частота привычного выкидыша при наличии комбинации	RR	95% CI
1. PAI-1+↑атFc-Ig	40,9%(9/22)	1,098	0,644–1,874
2. MTHFR+↑атFc-Ig	61,5%(8/13)	1,705*	1,069–2,719
3. FV+↑атFc-Ig	0,0%(0/1)	–	–
4. FII+↑атFc-Ig	100%(1/1)	2,679*	2,255–3,183
5. PAI-1+↑атTIR	42,9%(18/42)	1,179	0,790–1,759
6. MTHFR+↑атTIR	50,0%(18/36)	1,422	0,971–2,083
7. FV+↑атTIR	50,0%(3/6)	1,342	0,592–3,043
8. FII+↑атTIR	33,3%(1/3)	0,885	0,177–4,424
Примечание: *– p<0,05			

Сравнение женщин основной и контрольной группы выявило, что комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза (PAI-1, FV, FII), фолатного цикла (MTHFR) и повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину чаще наблюдаются в основной группе (таблица 30).

Комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня аутоантител чаще наблюдаются у женщин с привычным выкидышем (p=0,007). Отдельные комбинации также преобладают у женщин с привычным выкидышем в сравнении с женщинами, имеющими нормальную репродуктивную функцию (p>0,05).

Наличие комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител у женщин больше ассоциируется с привычным выкидышем, чем с нормальной репродукцией, – умеренная сила связи (RR 1,544, 95% CI 1,136-2,099, Se 0,500, Sp 0,703) (таблица 31).

Таблица 30 – Сравнение частоты комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов у женщин с привычным выкидышем и нормальной репродуктивной функцией

Показатель	Основная группа (n=82)		Контрольная группа (n=91)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1. PAI-1+↑атFc-Ig	9	11,0	7	7,7	0,630
2. MTHFR+↑атFc-Ig	8	9,8	3	3,3	0,119
3. FV+↑атFc-Ig	0	0,0	1	1,1	1,000
4. FII+↑атFc-Ig	1	1,2	0	0,0	0,474
5. PAI-1+↑атTIR	18	22,0	15	16,5	0,361
6. MTHFR+↑атTIR	18	22,0	12	13,2	0,128
7. FV+↑атTIR	3	3,7	2	2,2	0,669
8. FII+↑атTIR	1	1,2	0	0,0	0,474

Таблица 31 – Частота и относительный риск привычного выкидыша у женщин при выявлении комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов относительно группы с нормальной репродуктивной функцией (n=173)

Фактор	Частота привычного выкидыша при наличии комбинации	RR	95% CI
1. PAI-1+↑атFc-Ig	56,3%(9/16)	1,210	0,761–1,923
2. MTHFR+↑атFc-Ig	72,7%(8/11)	1,592*	1,068–2,373
3. FV+↑атFc-Ig	0,0%(0/1)	–	–
4. FII+↑атFc-Ig	100%(1/1)	2,123*	1,812–2,488
5. PAI-1+↑атTIR	54,5%(18/33)	1,193	0,832–1,710
6. MTHFR+↑атTIR	60,0%(18/30)	1,341	0,950–1,892
7. FV+↑атTIR	60,0%(3/5)	1,276	0,613–2,657
8. FII+↑атTIR	100%(1/1)	2,123*	1,812–2,488

Примечание: *– p<0,05

Наибольший вклад в увеличение относительного риска привычного выкидыша вносят комбинации повышения уровня антител к Fc-фрагменту

иммуноглобулина с мутациями в генах MTHFR и/или FII – соответственно умеренная (Se 0,098, Sp 0,967) и высокая сила связи (Se 0,012, Sp 1,000), комбинация повышения уровня антител к тироглобулину с мутацией в гене FII – высокая сила связи (Se 0,012, Sp 1,000).

Показатели частоты выявления изучаемых комбинаций генетических и аутоиммунных факторов у женщин в группах сравнения и контроля близки (соответственно 27,9%, 29,7%) и не имеют статистически значимых различий ($p=0,778$) (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение частоты комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов у женщин, имеющих спорадический выкидыш и нормальную репродуктивную функцию

Показатель	Группа сравнения (n=136)		Контрольная группа (n=91)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1. PAI-1+↑атFc-Ig	13	9,6	7	7,7	0,805
2. MTHFR+↑атFc-Ig	5	3,7	3	3,3	1,000
3. FV+↑атFc-Ig	1	0,7	1	1,1	1,000
4. FII+↑атFc-Ig	0	0,0	0	0,0	–
5. PAI-1+↑атTIR	24	17,6	15	16,5	0,820
6. MTHFR+↑атTIR	18	13,2	12	13,2	0,992
7. FV+↑атTIR	3	2,2	2	2,2	1,000
8. FII+↑атTIR	2	1,5	0	0,0	0,518

Частота выявления отдельных комбинаций генетических и аутоиммунных факторов в группах женщин со спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией существенно не отличается и не имеет при сравнении статистически значимых различий ($p>0,05$).

Наличие комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител у женщин не ассоциируется со спорадическим выкидышем относительно группы

женщин с нормальной репродуктивной функцией (RR 0,966, 95%CI 0,760-1,228, Se 0,279, Sp 0,703) (таблица 33).

Таблица 33 – Частота и относительный риск спорадического выкидыша у женщин при выявлении комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов относительно группы с нормальной репродуктивной функцией (n=227)

Фактор	Частота спорадического выкидыша при наличии комбинации	RR	95%CI
1. PAI-1+↑атFc-Ig	65,0% (13/20)	1,094	0,778–1,538
2. MTHFR+↑атFc-Ig	62,5% (5/8)	1,045	0,604–1,807
3. FV+↑атFc-Ig	50,0% (1/2)	0,833	0,208–3,346
4. FII+↑атFc-Ig	0,0% (0/0)	–	–
5. PAI-1+↑атTIR	61,5% (24/39)	1,033	0,785–1,359
6. MTHFR+↑атTIR	60,0% (18/30)	1,002	0,732–1,371
7. FV+↑атTIR	60,0% (3/5)	1,002	0,486–2,065
8. FII+↑атTIR	100% (2/2)	1,679*	1,508–1,870
Примечание: * – p<0,05			

Однако комбинация повышения уровня антител к тироглобулину с мутацией в гене FII имеет среднюю силу связи со спорадическим выкидышем (Se 0,015, Sp 1,000). Остальные комбинации не ассоциируются со спорадическим выкидышем (p>0,05).

Женщины с выкидышами (без дифференциации на привычный и спорадический) имеют частоту комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител 36,2% (79/218), что незначительно выше, чем у женщин с нормальной репродуктивной функцией (p=0,268) (таблица 34).

Сравнение частоты выявления отдельных комбинаций генетических и аутоиммунных факторов между группами женщин с выкидышами и нормальной репродукцией не имеет статистически значимых различий (p>0,05).

Таблица 34 – Сравнение частоты комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов у женщин, имеющих выкидыши и нормальную репродуктивную функцию

Показатель	Группа женщин с выкидышами (n=218)		Контрольная группа (n=91)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1. PAI-1+↑atFc-Ig	22	10,1	7	7,7	0,656
2. MTHFR+↑atFc-Ig	13	6,0	3	3,3	0,411
3. FV+↑atFc-Ig	1	0,5	1	1,1	0,503
4. FII+↑atFc-Ig	1	0,5	0	0,0	1,000
5. PAI-1+↑atTIR	42	19,3	15	16,5	0,565
6. MTHFR+↑atTIR	36	16,5	12	13,2	0,462
7. FV+↑atTIR	6	2,8	2	2,2	1,000
8. FII+↑atTIR	3	1,4	0	0,0	0,558

Выявление комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител у женщин не ассоциируется с выкидышами относительно группы женщин с нормальной репродуктивной функцией (RR 1,088, 95%CI 0,941-1,259, Se 0,362, Sp 0,703) (таблица 35).

Отдельные сочетания в двух случаях имеют слабую силу связи с выкидышами без дифференциации на привычный и спорадический – комбинация мутации в гене FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину (соответственно Se 0,005, Sp 1,000; Se 0,014, Sp 1,000). Другие комбинации не ассоциируются с выкидышами ($p>0,05$).

Таблица 35 – Частота и относительный риск выкидыша у женщин при выявлении комбинаций мутаций генов и аутоиммунных факторов относительно группы с нормальной репродуктивной функцией (n=309)

Фактор	Частота привычного выкидыша при наличии комбинации	RR	95% CI
1. PAI-1+↑атFc-Ig	75,9%(22/29)	1,084	0,870–1,349
2. MTHFR+↑атFc-Ig	81,3%(13/16)	1,161	0,907–1,487
3. FV+↑атFc-Ig	50,0%(1/2)	0,707	0,177–2,834
4. FII+↑атFc-Ig	100%(1/1)	1,419*	1,320–1,526
5. PAI-1+↑атTIR	73,7%(42/57)	1,055	0,886–1,257
6. MTHFR+↑атTIR	75,0%(36/48)	1,076	0,897–1,290
7. FV+↑атTIR	75,0%(6/8)	1,065	0,709–1,599
8. FII+↑атTIR	100%(3/3)	1,423*	1,323–1,531
Примечание: * – p<0,05			

Результаты ретроспективного исследования позволяют сделать вывод, что обследование женщин с отягощённым акушерским анамнезом, и особенно привычным выкидышем, на выявление комбинаций наличия полиморфных вариантов генов системы гемостаза (PAI-1, FV, FII), фолатного цикла (MTHFR) с повышением уровня эмбриотропных антител (антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину) является целесообразным. Наличие у женщин комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител ассоциируется с привычным выкидышем. Наиболее важную роль играют комбинации мутации в гене FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, мутации в гене MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина. Обследование позволяет выявить высокоспецифичные предикторы привычного невынашивания, сформировать группу риска и патогенетически обосновать предгравидарную подготовку, снизить возможные репродуктивные потери.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Невынашивание – актуальная проблема современного здравоохранения. В структуре невынашивания самопроизвольный выкидыш является самым частым осложнением – 10–20% всех клинически диагностированных беременностей. Около 80% выкидышей происходит до 12 недель [1]. Одним из симптомов угрожающего выкидыша является кровотечение из половых путей, которое наблюдается у 25% женщин во время беременности [204]. Ретрохориальная гематома диагностируется у 18,2% женщин с угрожающим выкидышем [212] и у 3,1% беременных в популяции при ультразвуковом исследовании [118]. Беременность, осложнившаяся формированием РХГ, в 39,0% случаев заканчивается невынашиванием [110]. Каждый повторный выкидыш увеличивает риск последующей потери беременности. Так, после двух выкидышей риск составляет 29 %, после трёх – 33 % [108].

Актуальность данной проблемы явилась основанием поиска предикторов формирования РХГ, спорадического и привычного выкидыша, других осложнений течения беременности. На первом этапе (проспективном) в группе женщин с РХГ, имеющих повышенный риск невынашивания, проведён поиск предикторов потери и других осложнений течения беременности. На втором этапе (ретроспективном) проверена гипотеза о связи комбинации выявленных факторов с привычным выкидышем.

Согласно проведённому проспективному исследованию срок беременности у пациентов с диагностированной РХГ, рассчитанный по дате последней менструации, составил 9,0 (6,0–13,0) недель, минимум – 6,0 недель, максимум – 13,0 недель, в основной группе – 9,0 (6,0–13,0) недель, в группе сравнения – 9,0 (6,5–11,3) недель. Сравнение клинических групп не имело статистически значимых различий ($p=0,611$). Срок беременности по данным ультразвукового исследования, основанный на измерении КТР на момент выявления РХГ, составил 8,0 (6,0–12,0) недель, минимум – 6,0 недель, максимум – 12,0 недель. Пациенты группы с угрожающим выкидышем имели больший срок гестации, чем

пациенты с несостоявшимся выкидышем (соответственно 8,5 (6,0–12,0) и 8,0 (6,0–9,7) недель, $p=0,001$).

Объём РХГ на момент обращения пациентов составил 1,80 (0,20–24,50) см^3 . Наиболее часто выявлены РХГ малого размера (до 15 см^3) – у 90,3% (102/113) пациентов, реже средние (от 15 до 25 см^3) и большие (25–40 см^3) – соответственно у 5,3% (6/113) и 4,4% (5/113). Между группами с угрожающим и несостоявшимся выкидышем статистически значимых различий по частоте различной степени объёма РХГ не выявлено (соответственно 86,9% (73/84) и 100% (29/29), $p=0,063$; 7,1% (6/84) и 0% (0/29), $p=0,336$; 6,0% (5/84) и 0% (0/29), $p=0,326$).

Кровотечение из половых путей наблюдалось у 78,8% (89/113) пациентов, болевой синдром – у 46,0% (52/113). Обращает внимание, что на момент выявления РХГ у пациентов группы с угрожающим выкидышем наблюдалась более яркая клиническая картина (кровотечение из половых путей – у 88,1% (74/84), болевой синдром – у 57,1% (48/84)), чем у пациентов с несостоявшимся выкидышем (соответственно 51,7% (15/29) и 13,8% (4/29)), в обоих случаях различия статистически значимые ($p=0,0001$).

В 52,2% (59/113) наблюдений хорион располагался по периферии, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем в группе с несостоявшимся выкидышем (соответственно 44,0% (37/84) и 75,9% (22/29), $p=0,007$). Из литературных источников известно, что локализация хориона по периферии эхоскопически регистрируется до 7–8 недель гестации, в дальнейшем хорион дифференцируется на гладкий и ветвистый [33]. В этот же период (7–9 недель) первая волна инвазии хориона достигает своего максимума, складываются морфологические, биохимические и гемостазиологические условия, повышающие риск потери беременности [16, 23, 47]. Формирование РХГ до 8–9 недель связано с повышением риска потери беременности [29, 135].

Таким образом, женщины с диагностированной РХГ по дате последней менструации имели одинаковый срок беременности. Различия в локализации хориона и сроке беременности по результатам ультразвукового исследования между пациентами клинических групп с РХГ связаны с прекращением развития

эмбриона в более ранний период развития под воздействием неблагоприятных факторов. В 8 недель беременности начинается аллантоидный период кровообращения, продолжающийся до 16 недель и характеризующийся васкуляризацией трофобласта. Данный период является критическим в формировании маточно-плацентарного кровообращения. Формирующаяся в этот период РХГ во многом определяет развитие плодного яйца, является маркёром неблагоприятного исхода беременности. Пациенты с РХГ имеют высокую частоту клинических проявлений (кровотечение из половых путей и болевой синдром). В группе с угрожающим выкидышем клиническая картина более яркая, чем в группе с несостоявшимся выкидышем. Та же тенденция имеет место и в измерении объёма субхориального кровоизлияния (чаще выявлены РХГ среднего и большого объёма). Однако наше исследование не выявило статистически значимых различий по частоте различных степеней объёма РХГ между группами с угрожающим и несостоявшимся выкидышем.

Возраст женщин с формированием РХГ в первом триместре беременности составил $30,1 \pm 4,7$ лет, минимум – 19 лет, максимум – 42 года. Хотя пациенты с несостоявшимся выкидышем в целом старше пациентов с угрожающим выкидышем на фоне РХГ, сравнение их не выявило статистически значимых различий (соответственно $31,6 \pm 3,9$ и $29,6 \pm 4,9$ лет, $p=0,056$). Полученные результаты совпадают с данными других отечественных и зарубежных исследований [16, 29, 73, 206, 212]. Согласно полученным результатам, РХГ в первом триместре беременности формируется преимущественно у женщин с середины репродуктивного периода, когда накоплен отрицательный багаж в виде акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Женщины с РХГ в 50,4% (57/113) случаев имели анамнез, отягощённый гинекологической патологией. Статистически значимых различий при сравнении гинекологического анамнеза женщин клинических групп с РХГ не выявлено (соответственно 48,8% (41/84) и 55,2% (16/29) ($p=0,555$)). Бесплодие встречалось у 3,5% (4/113) женщин, эктопическая беременность – 2,7% (3/113), ВЗОМТ – 14,2% (16/113), НМЦ – 4,4% (5/113), СПКЯ – 2,7% (3/113), миома матки –

7,9% (9/113), кисты яичников – 12,4% (14/113), ИППП – 15,9% (18/113), эндометриоз – 9,7% (11/113), сравнение по нозологическим группам также не выявило статистически значимых различий ($p>0,05$).

Полученные результаты совпадают с исследованиями последних лет отечественных авторов. Андреева Е.С. (2013) отмечает гинекологическую патологию у 71,6% женщин с РХГ (ВЗОМТ – у 31,6%) [6], Соловова Л.Д. (2014) – у 70,0% (нарушение менструального цикла на фоне НЛФ – у 51,2%) [81], Рон М.Г. (2015) – ВЗОМТ у 21,4% [73], Кузнецова Н.Б. (2017) – хронический эндометрит у 25,0%, хронический аднексит – 17,3%, ИППП – 19,9%, миому матки – 16,2%, эндометриоз – 5,6%, кисты яичников – 8,8%, дисфункциональные маточные кровотечения – 7,5% [29]. Таким образом, женщины с формированием РХГ имеют высокую частоту гинекологической патологии, где преобладают воспалительные заболевания влагалища и органов малого таза.

Внимания заслуживает акушерский анамнез женщин с РХГ. Первобеременных среди женщин с РХГ было меньше, чем повторобеременных (соответственно 26,5% (30/113) и 73,5% (83/113)), а первородящих больше, чем повторородящих (соответственно 57,5% (65/113) и 42,5% (48/113)). В группе пациентов с несостоявшимся выкидышем повторобеременных было больше, чем в группе с угрожающим выкидышем (соответственно 89,7% (26/29) и 67,9% (57/84), $p=0,027$), а повторородящих меньше (соответственно 27,6% (8/29) и 47,6% (40/84), $p=0,097$). Артифициальные абортыв имели в анамнезе 31,0% (35/113) женщин. Частота артифициальных абортов в клинических группах женщин с РХГ не имела статистически значимых различий (соответственно 31,0% (26/84) и 31,0% (9/29), $p=1,000$). У 42,5% (48/113) женщин с РХГ предыдущие беременности закончились выкидышами. Наиболее часто анамнез был отягощён спорадическим выкидышем, реже привычным (соответственно 28,3% (32/113) и 14,2% (16/113)). В группе с несостоявшимся выкидышем спорадические и привычные выкидыши наблюдались в анамнезе чаще, чем в группе с угрожающим выкидышем (соответственно 44,8% (13/29) и 22,6% (19/84), $p=0,023$; 34,5% (10/29) и 7,1% (6/84), $p=0,001$). Акушерский анамнез женщин с

РХГ в нашем исследовании согласуется с данными отечественных [29, 50, 73, 81] и зарубежных авторов [110, 135].

Анализируя анамнестические данные можно заключить, что пациенты с РХГ имеют высокую частоту акушерско-гинекологической патологии. Гинекологическая патология у данной группы женщин ассоциирована с воспалительными заболеваниями различной локализации и природы. Наблюдаемые женщины представлены преимущественно повторнобеременными и первородящими. Этот дисбаланс ещё более выражен в группе женщин с несостоявшимся выкидышем в сравнении с группой женщин, имеющих угрожающий выкидыш. Дисбаланс связан с высокой частотой потери желанных беременностей в анамнезе пациентов группы с несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ ($p < 0,05$).

Формирование РХГ в первом триместре ассоциируется с различными полиморфными вариантами генов системы гемостаза и фолатного цикла у 92,0% (104/113) пациентов. Методом ПЦР полиморфизм 675 4G/5G (5G->4G) ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) выявлен у 61,9% (70/113) женщин, термолабильный вариант A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – 52,2% (59/113), полиморфизм 20210 G->A протромбина (FII) – 4,4% (5/113), мутация Лейдена 1691 G->A коагуляционного фактора V (FV) – 4,4% (5/113). В 62,8% (71/113) наблюдений пациенты имели один полиморфизм, сочетание двух полиморфизмов – в 27,4% (31/113), сочетание трех полиморфизмов – в 1,8% (2/113). В группе женщин с угрожающим выкидышем полиморфные варианты генов системы гемостаза, фолатного цикла выявлены в различных сочетаниях у 97,6% (82/84), в группе женщин с несостоявшимся выкидышем – у 75,9% (22/29) ($p = 0,001$).

Изменение уровня антитромбоцитарных антител выявлено у 68,1% (77/113) женщин с РХГ, в группе с угрожающим выкидышем – у 75,0% (63/84), в группе с несостоявшимся выкидышем – у 48,3% (14/29) ($p = 0,008$).

Повышение уровня антифосфолипидных антител класса G (АФА-скрининг) обнаружено у 15,0% (17/113) женщин с РХГ, антител класса M не выявлено.

В группе женщин с угрожающим выкидышем антитела присутствовали в 11,9% (10/84) случаев, в группе с несостоявшимся выкидышем – в 24,1% (7/29) ($p=0,198$).

Исследование свёртывающей системы крови женщин с РХГ в первом триместре выявило общую тенденцию к тромбинемии – показатели РФМК по верхней границе нормы – 5,00 (3,50–7,10) (Min-Max 3,00–11,60) мг/100 мл. Однако статистически значимых различий по уровню тромбинемии у женщин клинических групп с РХГ не выявлено ($p=0,319$).

Отечественные патоморфологи и акушеры-гинекологи описывают сложные патоморфологические механизмы формирования РХГ, включающие задержку децидуализации стромы эндометрия, нарушение волн инвазии хориона, развитие микродефектов в фибриноиде, нарушение формирования трофобластических пробок и функционирования щёточной каймы синцитиотрофобласта, тромбозы в сосудах [3, 16, 23, 29, 39, 40, 43], высокую частоту (до 90–100%) различных полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и тромбинемии [11, 25, 29, 31, 50, 73, 81]. Носительство тромбогенных аллелей, как у женщин с формированием РХГ, так и без РХГ, повышает риск невынашивания [7, 28, 50, 74, 81, 91, 104, 112, 124, 136, 144, 158, 161, 181, 182, 191, 200, 215].

Генетически детерминированная патология системы гемостаза, фолатного цикла и сопутствующая тромбинемия у женщин с РХГ являются несомненными факторами невынашивания. Тем не менее, высокая частота мутаций системы гемостаза, фолатного цикла у женщин с РХГ затрудняет использование их, как предикторов потери беременности в данной группе пациентов без учёта других факторов (нулевая сила связи, $p>0,05$). Существует концепция, согласно которой носительство тромбогенных аллелей под воздействием дополнительных факторов приводит организм женщины в «состояние тромботической готовности», реализующееся в первом триместре беременности, во многом определяющее течение беременности в дальнейшем [42]. Необходим поиск предикторов, взаимодействующих с тромбогенными аллелями, определяющих нарушение

инвазии трофобласта, нарушения микроциркуляции, формирование РХГ, потерю беременности.

Так как анамнез 14,2% (16/113) женщин с формированием РХГ в первом триместре был отягощён патологией щитовидной железы (гипотиреоз, АИТ), нами проведён скрининг отклонения уровня содержания антител к тироглобулину. Снижения уровня антител к тироглобулину у женщин с РХГ не зарегистрировано. Повышение уровня антител к тироглобулину выявлено у 34,5% (39/113) женщин проспективного исследования, причём в группе с угрожающим выкидышем реже, чем с несостоявшимся выкидышем (соответственно 21,4% (18/84), 72,4% (21/29), $p=0,0001$). Дообследование врачом эндокринологом на основании результатов скрининга позволило диагностировать изменение тиреоидного статуса (АИТ, гипотиреоз, носительство антител) у 38,1% (43/113) женщин, что в 2,7 раза чаще, чем было выявлено из анамнеза. АИТ выявлен у 23,0% (26/113) женщин, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем с несостоявшимся (соответственно 15,5% (13/84), 44,8% (13/29), $p=0,001$), такая же тенденция имеет место и у носительства антител к щитовидной железе без АИТ – у 11,5% (13/113) пациентов (соответственно 6,0% (5/84) и 27,6% (8/29), $p=0,005$).

Патология щитовидной железы является общей клинической проблемой [98]. Скрининг на дисфункцию щитовидной железы целесообразно проводить в 4–7 недель беременности, но самые большие исследования в мире на сегодняшний день проводились в 10–15 недель беременности [157, 173, 192, 222, 223]. Скрининг и раннее начало терапии позволяют улучшить прогноз беременности [98, 106, 115, 142, 164, 168, 184, 203].

Женщины с формированием РХГ в первом триместре гестации, учитывая возраст, паритет, анамнез по патологии щитовидной железы должны проходить обследование сывороточного уровня антитиреоидных антител. В нашем исследовании круг пациентов с дисфункцией щитовидной железы и/или антитиреоидным статусом в процессе дообследования составил более 1/3 респондентов. Среди женщин с диагностированной в первом триместре РХГ,

являющейся маркёром полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла, повышение уровня антитиреоидных антител определялось значительно чаще в группе с несостоявшимся выкидышем, чем в группе с угрожающим ($p=0,0001$). Следовательно, повышение уровня антитиреоидных антител может быть рассмотрено в качестве предиктора потери беременности.

Учитывая высокую частоту осложнённого акушерско-гинекологического анамнеза у наблюдаемых женщин с формированием РХГ, заслуживает внимания их микробиота и выявление маркёров воспалительных процессов в разрезе проблемы осложнений течения беременности и в частности невынашивания.

При микроскопическом исследовании влагалищного секрета у 85,8% (97/113) пациентов с РХГ превалировала палочка Додерлейна, у 14,2% (16/113) – кокко-бациллярная флора, в одном случае (1,2%) выявлена *Trichomonas vaginalis*. Количество лейкоцитов в поле зрения у пациентов ($n=113$) составило 8,00 (1,00–33,60). Бактериологическое исследование влагалищного секрета выявило преимущественно *Enterococcus faecalis* у 34,5% (39/113) пациентов, *Staphylococcus epidermidis* – у 12,4% (14/113), в 53,1% (60/113) случаев роста микрофлоры не выявлено. При исследовании методом ПЦР материала из цервикального канала *Chlamydia trachomatis* определялись у 7,1% (8/113) женщин, *Mycoplasma genitalium* – у 2,7% (3/113), *Ureaplasma urealyticum* – у 7,1% (8/113), HPV 16 и/или 18 – у 3,5% (4/113). Исследование крови пациентов на TORCH-комплекс методом ИФА выявило антитела (Ig G) к *Toxoplasma gondii* у 28,3% (32/113) пациентов, *Rubeolla* – у 79,6% (90/113), *CMV* – у 81,4% (92/113), *HSV 1, 2* типа – у 90,3% (102/113). Иммуноглобулинов класса М к указанным возбудителям не выявлено. Таким образом, нарушение состава микрофлоры часто выявляется у женщины с РХГ, статистически значимых различий ($p>0,05$) нарушения состава микрофлоры между обеими клиническими группами у женщин с РХГ не обнаружено.

Повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина («ревматоидный фактор») – маркёр воспалительного процесса без указания локализации. Повышение уровня данного маркёра наблюдалось у 15,0% (17/113)

женщин, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем с несостоявшимся (соответственно 6,0% (5/84), 41,4% (12/29), $p=0,0001$). Снижение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина выявлено у 1,8% (2/113) женщин с РХГ, в группе с угрожающим выкидышем – у 1,2% (1/84), в группе с несостоявшимся выкидышем – у 3,4% (1/29).

Выявление высокой частоты инфекционного фактора, аутоиммунных реакций, ассоциированных с воспалительными процессами, у женщин с РХГ согласуется с литературными данными. Известно, что нарушение микробиоты влагалища повышает риск невынашивания [70, 90]. Урогенитальная инфекция в ранние сроки беременности усиливает имеющийся оксидативный стресс [54]. Длительно персистирующую бессимптомную инфекцию считают триггером системного воспалительного ответа и зарубежные авторы [123, 140]. Про- и противовоспалительные цитокины принимают активное участие в процессах децидуализации, инвазии трофобласта, формировании иммунотолерантности беременности [75]. Генерализованная продукция провоспалительных цитокинов служит причиной нарушения процессов плацентации и развития беременности [7, 9, 34, 75].

Ассоциацию повышения уровня провоспалительных цитокинов, полиморфизмов генов цитокинов с РХГ отмечают отечественные [31, 50, 81] и зарубежные авторы [125]. Цитотрофобластические пробки имеют Fc-рецепторы иммуноглобулина, поэтому их поражение возможно связано с наличием хронических воспалительных процессов, реакциями системного воспалительного ответа. Недостаточность цитотрофобластической инвазии, нарушение вакуляризации хориона, отсутствие/неполноценность обтурирующих цитотрофобластических «пробок» в спиральных артериях приводит к преждевременному началу материнского кровотока в межворсинчатом пространстве. Артериальная кровь несёт в себе свободные радикалы, которые усугубляют повреждение щеточной каймы, вызывая дефицит её важнейшего фермента – плацентарной щелочной фосфатазы, обеспечивающей в нормальных условиях противосвёртывающие свойства синцитиотрофобласта. Реакции

системного воспалительного ответа и гемостазиологические изменения приводят к нарушению волн инвазии хориона, формированию РХГ, нарушению течения беременности [16, 47].

Таким образом, повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина на фоне отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза (прежде всего патология воспалительного характера) ассоциируется с формированием РХГ и выкидышем в первом триместре. Наличие маркера воспалительного процесса также может быть рассмотрено в качестве предиктора прекращения развития беременности в первом триместре.

Отклонение индивидуального уровня аутоиммунного ответа за пределы референсного интервала у женщин с РХГ зарегистрировано в виде повышения или снижения уровня по всем 12 видам эмбриотропных антител. Высокозначимые статистические различия наблюдались по отклонению уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и тироглобулину ($p=0,0001$) – изменение уровня аутоантител чаще наблюдалось у женщин с несостоявшимся выкидышем, чем с угрожающим (соответственно 44,8% (13/29), 72,4% (21/29) и 7,1% (6/84), 21,4% (18/84)).

Снижение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина выявлено у 1,8% женщин с РХГ. Снижения уровня антител к тироглобулину не выявлено.

Поскольку патогенетически важна гиперреактивная реакция организма женщины, далее проведен анализ только повышения уровня аутоантител. У 41,6% (47/113) женщин с РХГ выявлено повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем в группе с несостоявшимся (соответственно 25,0% (21/84) и 89,7% (26/29), $p=0,0001$). У 6,2% (7/113) женщин антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину не сочетались с исследуемыми полиморфизмами, все случаи приходятся на группу с несостоявшимся выкидышем.

С практической точки зрения вызывает интерес частота выявления комбинаций генетически детерминированной патологии системы гемостаза,

фолатного цикла с маркёрами аутоиммунных процессов у женщин с формированием РХГ в первом триместре, их связь с потерей беременности. Мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR сочетались с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину у 35,4% (40/113) женщин. Женщины с данной комбинацией факторов чаще наблюдались в группе с несостоявшимся выкидышем, чем в группе с угрожающим (соответственно 65,5% (19/29), 25,0% (21/84), $p=0,0001$).

Изучение связи комбинаций маркёров воспалительных процессов, патологии щитовидной железы (гиперреактивности эмбриотропных антител) и генетически детерминированной патологии системы гемостаза, фолатного цикла с осложнениями течения беременности, в том числе с невынашиванием, ранее не проводилось. В работе исключены случаи потери беременности в первом триместре, связанные с патологией кариотипа эмбриона.

У пациентов, имеющих изучаемые комбинации факторов, беременность почти в 3 раза чаще завершилась выкидышем, чем у пациентов без данных комбинаций (RR 2,808 95%CI 1,569–5,026 Se 0,606, Sp 0,750). Мутации в генах MTHFR и/или FII в комбинации с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина имеют соответственно высокую (RR 2,089, 95%CI 1,024–4,259, Se 0,121, Sp 0,963) и очень высокую силу связи с выкидышами (RR 3,500, 95%CI 2,612–4,691, Se 0,030, Sp 1,000). Данные маркёры являются высокоспецифичными предикторами выкидыша.

Выявлена почти полная связь между наличием комбинации мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину и истмико-цервикальной недостаточностью (RR 5,556, 95%CI 1,926–16,028, Se 0,400, Sp 0,932). Комбинации мутаций генов PAI-1 и/или MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина ассоциировались с преждевременным разрывом плодных оболочек (соответственно RR 5,455, 95%CI 2,480–11,998, Se 0,214, Sp 0,986 и RR 4,500, 95%CI 1,731–11,700, Se 0,143, Sp 0,986).

Таким образом, изучаемые мутации генов свёртывающей системы крови (PAI-1, FII, FV), фолатного цикла (MTHFR) в различных комбинациях с

повышением уровня эмбриотропных антител (антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину) у женщин с формированием РХГ в первом триместре являются маркёрами и предикторами неблагоприятного течения и исхода беременности (рисунок 13).



Рисунок 13 – Связь факторов тромбогенного риска и повышенной аутоиммунной реактивности с осложнениями течения беременности

Лечение женщин с угрожающим выкидышем на фоне РХГ, проводимое в рамках нашего исследования, базировалось на материалах Приказа Минздрава РФ от 01.11.2012 № 572н и Письма Минздрава России от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3482.

Пациентам с угрожающим выкидышем назначался гестаген, выбор препарата определялся рандомизацией методом конвертов. Дидрогестерон назначался в дозе 40 мг однократно, далее до купирования симптомов выкидыша по 10 мг через 8 часов. Микронизированный прогестерон вводился вагинально по 400 мг в сутки до купирования симптомов угрожающего выкидыша. Женщинам с привычным выкидышем в анамнезе дидрогестерон назначался по 10 мг х 2 раза в сутки, микронизированный прогестерон – по 200 мг/сутки до 20 недель беременности. Микронизированный прогестерон в суточной дозе 200 мг до 34-й недели рекомендовалось вводить вагинально женщинам, имеющим длину шейки матки 25 мм и менее.

С гемостатической целью назначалась транексамовая кислота 750–1500 мг в сутки курсом до 5–7 дней. Фолиевую кислоту рекомендовали в суточной дозе 0,4 мг в первые 12 недель беременности.

При наличии мутации в гене MTHFR и нарушении кровообращения в первом триместре (формирование РХГ) фолиевая кислота назначалась в дозировке 5 мг в сутки курсом в течение беременности и трёх месяцев после родоразрешения.

Наличие гиперкоагуляции и/или мутаций в системе гемостаза было основанием для введения надропарина кальция 0,3–0,6 мл подкожно. Начало терапии, длительность курса определялась индивидуально под динамическим контролем свёртывающей системы крови.

Женщинам с изменением тиреоидного статуса врачом эндокринологом проводилось дообследование. При верификации диагноза гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит дифференцированно назначался левотироксин натрия (25–75 мкг в сутки).

В результате проведения комплексной патогенетически обоснованной терапии у 78,6% (66/84) женщин наблюдался регресс РХГ, из них у 62,1% (41/66) – полный регресс, у 37,9% (25/66) – частичный регресс в течение госпитализации в первом триместре беременности. При выполнении второго ультразвукового скрининга РХГ не диагностировалась у 100% женщин.

Пациенты клинической группы с угрожающим выкидышем на фоне ретрохориальной гематомы в дальнейшем имели повышенный риск невынашивания и осложнений беременности при следующих комбинациях генетических и аутоиммунных изменений: мутация в гене PAI-1 с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (RR 1,667 – преждевременные роды; RR 1,905 – синдром задержки развития плода); мутация в гене MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (RR 2,250 – преждевременные роды); мутация в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,500 – преждевременные роды); мутация в гене MTHFR с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,500 – выкидыш во втором триместре; RR 5,000 – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Однако при проведении персонализированной терапии, с учётом выявленных комбинаций факторов, эти риски не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Беременность у пациентов, получавших патогенетическую терапию, закончилась срочными родами в 79,8% (67/84) случаев. Невынашивание наблюдалось у 20,2% (17/84) пациентов с РХГ, в том числе выкидыш – у 4,8% (4/84), в первом триместре – у 1,2% (1/84), во втором триместре – у 3,6% (3/84). В дальнейшем течение беременности осложнилось плацентарной недостаточностью с внутриутробной задержкой развития плода у 27,4% (23/84) пациентов, преэклампсией – у 22,6% (19/84), истмико-цервикальной недостаточностью – у 11,9% (10/84), преждевременным разрывом плодных оболочек – у 16,7% (14/84), преждевременными родами – у 15,5% (13/84).

В проспективном исследовании выявлено, что 79,3% (23/29) женщин с несостоявшимся выкидышем имеют привычный выкидыш. В 44,8% (13/29) случаев данный выкидыш второй, в 34,5% (10/29) – третий и более. 65,5% (19/29) женщин с несостоявшимся выкидышем имеет сочетание генетических и аутоиммунных факторов. В проспективном исследовании наличие у женщин комбинаций мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня

антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина повышает риск выкидыша в 2–3,5 раза ($p < 0,05$).

Выбор направления данного исследования не случаен. Последние годы отмечены растущим интересом к поиску предикторов невынашивания и лечению на предгравидарном этапе, ранней патогенетически обоснованной терапии угрожающего выкидыша, в том числе на фоне ретрохориальной гематомы.

Назначение прогестерона играет важную роль в процессе инвазии трофобласта. Пациенты, получавшие дидрогестерон, имеют более высокий уровень ПИБФ, прогестерона в сыворотке крови, IL-10 и низкий – IFN- γ по сравнению с женщинами без прогестероновой поддержки. ПИБФ путем индуцирования продукции Th2-доминантного цитокина обеспечивает иммунологическое действие прогестерона [129,130]. Улучшение прогноза беременности при назначении препаратов с прогестагенным действием, в том числе за счёт модулирующего действия на баланс Th1/Th2 цитокинов, отмечают ведущие отечественные и зарубежные авторы [64, 68, 113, 114, 132, 171, 185, 188, 189, 198, 204].

Известно, что при формировании РХГ повышается сосудистое сопротивление в спиральных артериях, расположенных в области гематомы у беременных в первом триместре, вплоть до отсутствия диастолического компонента кровотока при большом объёме гематомы. При регрессе и процессах организации гематомы наблюдается нормализация показателей сосудистого сопротивления [36]. Повышение кровотока в спиральных артериях на фоне гипопрогестеронемии можно рассматривать, как причину угрожающего выкидыша и осложнений течения беременности [49]. Применение дидрогестерона и микронизированного прогестерона снижает сосудистое сопротивление [105]. В процессе разработки метода профилактики синдрома патологической беременности с позиции «единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе», отечественные исследователи пришли к заключению, что применение комбинации дидрогестерона и ангиопротекторов улучшает течение беременности

[37]. Носительство тромбогенных аллелей, воспалительные процессы, синдром системного воспалительного ответа, аутоиммунные процессы играют важную роль в патогенезе невынашивания и в частности ранних выкидышей. Развивающаяся на их фоне эндотелиальная дисфункция, тромбозы, кровоизлияния и некрозы служат патогенетическим фоном для нарушения инвазии и васкуляризации хориона, развития осложнений гестации. В этой связи раннее начало терапии прогестероном и низкомолекулярным гепарином значительно улучшает прогноз течения беременности [7, 42]. Раннее выявление патогенетических звеньев формирования РХГ и осложнений течения беременности снижают риск неблагоприятного исхода беременности. Следовательно, формирование группы женщин с высоким риском осложнений течения беременности на основании выявления комбинаций генетических и иммунологических факторов с последующей персонализированной терапией позволяет снизить потери беременности.

В проспективном исследовании определены сочетания полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с изменением уровня эмбриотропных антител, ассоциирующиеся с выкидышем у женщин с формированием РХГ в первом триместре беременности, – комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину.

В проведённом ретроспективном исследовании изучен акушерский анамнез 309 женщин репродуктивного возраста. Женщины проходили обследование на наличие полиморфных вариантов генов системы гемостаза (PAI-1, FV, FII), фолатного цикла (MTHFR) и изменение уровня эмбриотропных антител (повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину).

Комбинации изучаемых генетических и аутоиммунных изменений выявлены у 34,3% (106/309) женщин: в группе с привычным выкидышем – у 50,0% (41/82), в группе со спорадическим выкидышем – у 27,9% (38/136), в группе женщин с нормальной репродукцией – у 29,7% (27/91). Сравнение женщин с привычным выкидышем с женщинами групп со спорадическим выкидышем и

нормальной репродукцией выявило, что первые имеют комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза (PAI-1, FV, FII), фолатного цикла (MTHFR) и изменения уровня эмбриотропных антител (повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину) чаще (соответственно $p=0,002$, $p=0,007$). Отдельные изучаемые комбинации также преобладают у женщин с привычным выкидышем ($p>0,05$).

Полученные результаты согласуются с материалами более ранних работ, где отмечено, что женщины с привычной потерей беременности в 5–7 недель гестации имеют высокую частоту инфекционно-воспалительного фактора, аутоиммунные и генетически обусловленные тромбофилические состояния, повышение уровня цитотоксичных клеток [86]. В данном исследовании рассматривается риск потери беременности при наличии комбинации взаимодействующих факторов.

Наличие изучаемых комбинаций генетических и аутоиммунных изменений у женщин ассоциировано с привычным выкидышем в отличие от спорадического выкидыша и нормальной репродукции (соответственно RR 1,759, 95%CI 1,261–2,456, Se 0,500, Sp 0,721 и RR 1,544, 95%CI 1,136–2,099, Se 0,500, Sp 0,703). Риск привычного выкидыша относительно спорадического прежде всего увеличивают комбинации повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина с мутациями в генах MTHFR и/или FII (соответственно RR 1,705, 95%CI 1,069–2,719, Se 0,098, Sp 0,963 и RR 2,679, 95%CI 2,255–3,183, Se 0,012, Sp 1,000), относительно нормальной репродукции – те же комбинации (соответственно RR 1,592, 95%CI 1,068–2,373, Se 0,098, Sp 0,967 и RR 2,123, 95%CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000) и повышение уровня антител к тироглобулину в комбинации с мутацией в гене FII (RR 2,123, 95%CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000) (рисунки 14, 15).

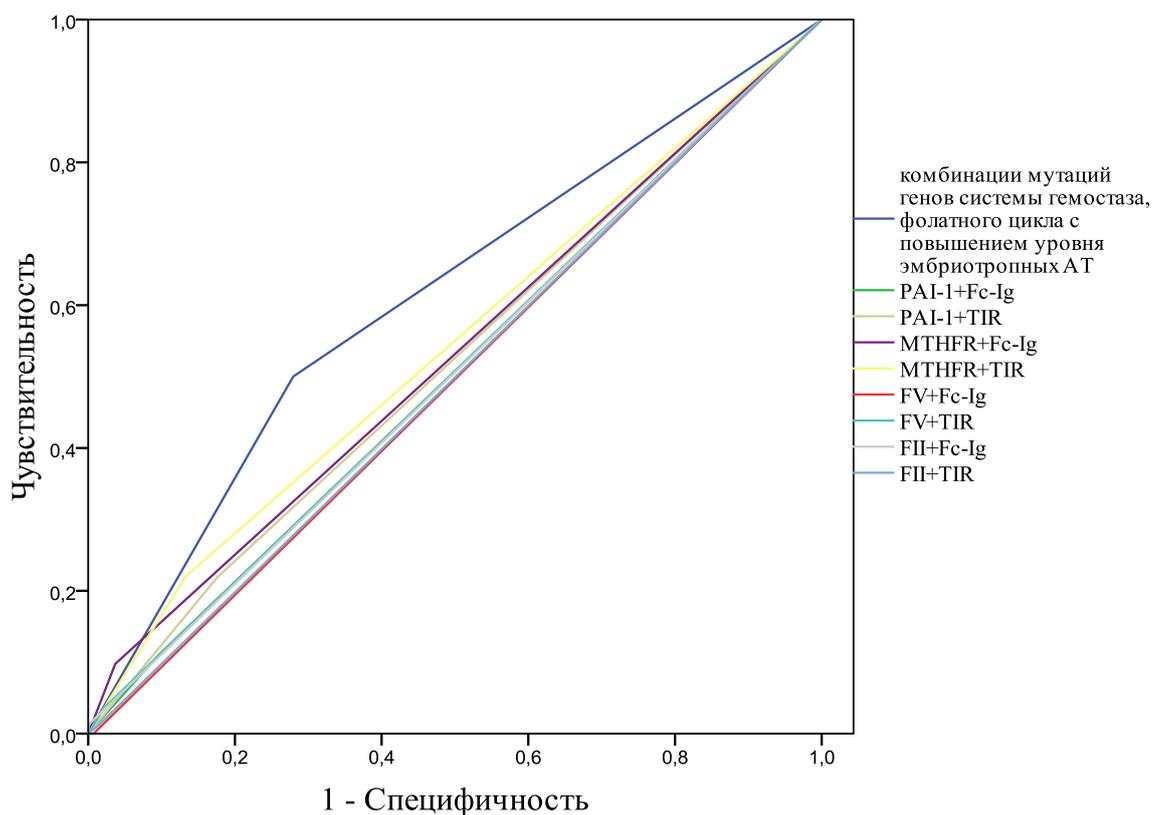


Рисунок 14 – ROC-кривая, отражающая риск развития привычного выкидыша относительно спорадического при наличии у женщин комбинаций мутаций генов и активации аутоиммунного процесса

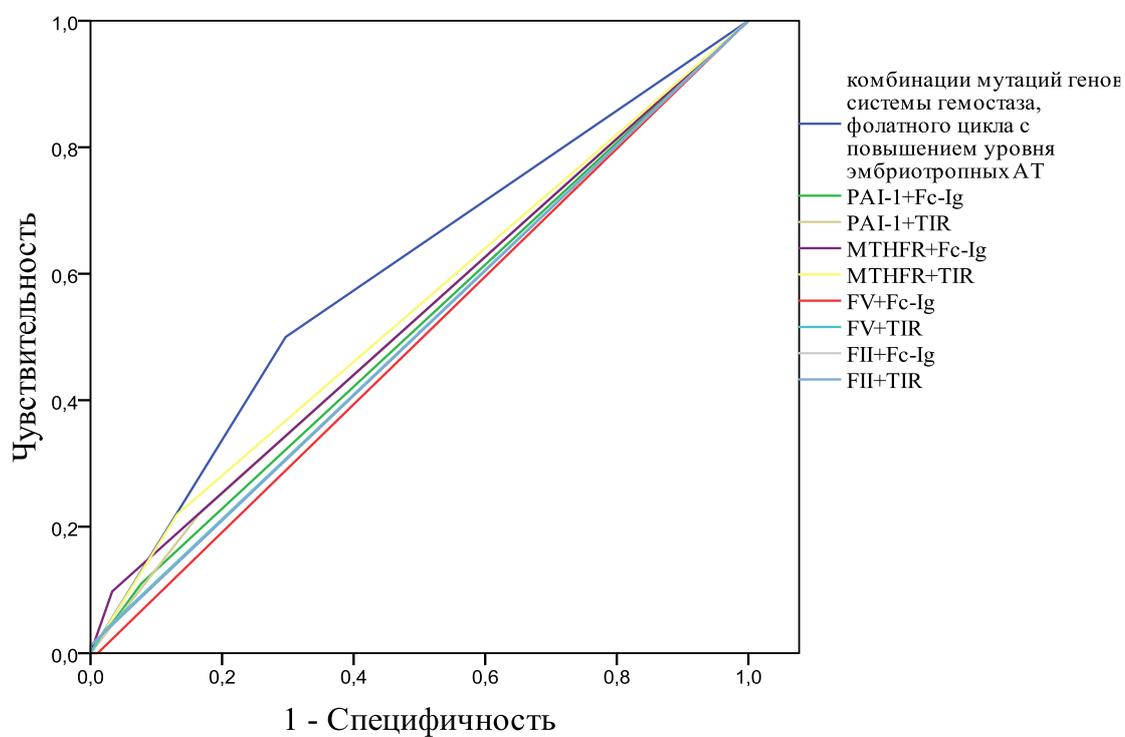


Рисунок 15 – ROC-кривая, отражающая риск развития привычного выкидыша относительно нормальной репродукции при наличии у женщин комбинаций мутаций генов и активации аутоиммунного процесса

При формировании модели «ассоциация комбинаций генетических и аутоиммунных изменений с привычным выкидышем относительно спорадического выкидыша» площадь (AUC) под ROC-кривой составила 0,610 (95%CI 0,532–0,689, $p=0,060$), что позволяет оценить качество модели удовлетворительно. Отдельные комбинации самостоятельно при использовании данного статистического метода не обладают прогностической способностью (AUC 0,496–0,544, $p=0,281-0,975$).

При формировании модели «ассоциация комбинаций генетических и аутоиммунных изменений с привычным выкидышем относительно женщин с нормальной репродукцией» площадь (AUC) под ROC-кривой составила 0,602 (95%CI 0,517–0,686, $p=0,021$), что позволяет оценить качество этой модели также удовлетворительно, но отдельные комбинации самостоятельно при использовании данного статистического метода не определяют риска неблагоприятного исхода (AUC 0,495–0,544, $p=0,320-0,901$).

Показатели частоты выявления изучаемых комбинаций генетических и аутоиммунных факторов у женщин со спорадическим выкидышем в сравнении с женщинами, имеющими нормальную репродуктивную функцию, существенно не отличаются и не имеют статистически значимых различий ($p=0,778$). Частота выявления отдельных комбинаций также не имеет статистически значимых различий ($p>0,05$). Наличие комбинаций, изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител, не ассоциируется со спорадическим выкидышем относительно группы женщин с нормальной репродукцией (RR 0,966, 95%CI 0,760–1,228, Se 0,279, Sp 0,703). Исключением является комбинация повышения уровня антител к тироглобулину с мутацией в гене FII, которая ассоциируется со спорадическим выкидышем (RR 1,679, 95%CI 1,508–1,870, Se 0,015, Sp 1,000). Остальные комбинации не имеют клинического значения ($p>0,05$).

Для оценки риска развития привычного выкидыша наибольшее значение имеет расчёт прогностической ценности следующих комбинаций: мутации гена MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина,

мутации гена FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, мутации гена FII с повышением уровня антител к тироглобулину (таблица 36).

Таблица 36 – Прогностическая ценность комбинаций мутаций генов и повышения уровня аутоантител для оценки риска привычного выкидыша

Показатель	MTHFR+ ↑atFc-Ig	FII+ ↑atFc-Ig	FII+ ↑atTIR
Чувствительность, %	9,76	1,22	1,22
Специфичность, %	96,48	100	99,12
Положительная вероятность болезни, %	2,77	–	1,38
Отрицательная вероятность болезни, %	0,94	0,99	1
Распространённость заболевания, %	26,54	26,54	26,54
Прогностическая ценность положительного результата, %	50	100	33,33
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	74,4	73,7	73,53

Таким образом, вероятность развития привычного выкидыша при выявлении комбинации мутации гена MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина составляет 50%, мутации гена FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина – 100%, мутации гена FII с повышением уровня антител к тироглобулину – 33,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого двухэтапного исследования позволяют утверждать, что обследование женщин с отягощённым акушерским анамнезом, формированием РХГ, привычным выкидышем, на выявление комбинаций наличия полиморфных вариантов генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину является целесообразным. Наличие комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител ассоциируется с выкидышем при формировании РХГ, осложнениями течения беременности, привычным выкидышем. Наиболее важную роль играют комбинации мутации в гене FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, мутации в гене MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, являющиеся высокоспецифичными предикторами-дискриминаторами неблагоприятного течения и исхода беременности.

Можно заключить, что новый подход к обследованию женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, в том числе с привычным выкидышем и РХГ, позволяет выявить комплекс активно взаимодействующих факторов, определяющих осложнённое течение беременности. Выделение женщин группы высокого риска актуально как на этапе предгравидарной подготовки, так и при кровотечении на ранних сроках беременности. Назначение женщинам данной группы комплексной персонифицированной патогенетически обоснованной терапии, включающей гестагены, препараты гормона щитовидной железы, фолаты, низкомолекулярный гепарин, транексамовую кислоту позволяет улучшить течение и исход беременности.

ВЫВОДЫ

1. Ретрохориальная гематома в первом триместре формируется преимущественно у повторнобеременных (73,5%) первородящих (57,5%) женщин с искусственными абортами (31,0%) и выкидышами (42,5%) в анамнезе. Течение беременности у женщин с ретрохориальной гематомой осложнилось плацентарной недостаточностью с внутриутробной задержкой развития плода в 27,4% случаев, преэклампсией – в 22,6%, истмико-цервикальной недостаточностью – в 11,9%, преждевременным разрывом плодных оболочек – в 16,7%, преждевременными родами – в 15,5%.

2. У 41,6% женщин с ретрохориальной гематомой выявлено повышение уровня антител к тироглобулину и/или Fc-фрагменту иммуноглобулина, у 92,0% – мутации генов гемостаза (PAI-1, FV, FII) и/или фолатного цикла (MTHFR). Активация аутоиммунного процесса при наличии тромбогенных аллелей выявлена у 25,0% (21/84) женщин с угрожающим выкидышем и 65,5% (19/29) женщин с несостоявшимся выкидышем ($p=0,0001$).

3. Выкидыши у женщин с ретрохориальной гематомой ассоциированы с комбинациями мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину (RR 2,808). Наибольший вклад вносят мутации в генах MTHFR и/или FII в комбинации с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (RR 2,089 и RR 3,500) ($p<0,05$).

4. Развитие истмико-цервикальной недостаточности у женщин с ретрохориальной гематомой ассоциировано с комбинацией мутации в гене PAI-1 и повышением уровня антител к тироглобулину (RR 5,556), преждевременного разрыва плодных оболочек – с комбинациями полиморфизма в гене PAI-1 и повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (RR 5,455), полиморфизма в гене MTHFR и повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (RR 4,500) ($p<0,05$).

5. Комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с гиперпродукцией антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину выявлены чаще у женщин с привычным выкидышем (50,0%), чем со спорадическим (27,9%, $p=0,002$) и нормальным репродуктивным анамнезом (29,7%, $p=0,007$). Вероятность развития привычного выкидыша максимальна при наличии комбинаций мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, мутации в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину, прогностическая ценность положительного результата составляет соответственно 50%, 100% и 33,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На предгравидарном этапе женщинам с потерей и осложнённым течением беременности в анамнезе (формирование ретрохориальной гематомы, выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды) целесообразно проводить обследование на наличие комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину для определения группы повышенного риска по развитию гестационных осложнений.

2. Женщинам, имеющим на ранних сроках беременности кровотечение из половых путей и/или ретрохориальную гематому, также необходимо проводить обследование на наличие комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину.

3. При выявлении у женщин комбинаций мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина, мутации в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину целесообразно назначение гестагенов до 20 недель для снижения риска привычного выкидыша.

4. При обнаружении комбинации мутации в гене PAI-1 с повышением уровня антител к тироглобулину необходимо с первого ультразвукового скрининга (11-14 недель) проведение цервикометрии в динамике для своевременного выявления и коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АФС – антифосфолипидный синдром

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

Ген FGB – ген фибриногена

Ген MTHFR - ген метилентетрагидрофолатредуктазы

Ген MTRR – ген метионин-синтаза-редуктазы

Ген PAI-1 –ген ингибитора активатора плазминогена

Гены FII, V, VII, XIII – гены факторов II, V, VII, XIII свёртывания крови

ЗРП – задержка развития плода

ИППП – инфекции, передаваемые половым путём

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НМЦ – нарушение менструального цикла

ПИБФ – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

РХГ – ретрохориальная гематома

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ТТГ – тиреотропный гормон

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Fc-Ig – Fc-фрагмент иммуноглобулина

HLA/МНС – главный комплекс гистосовместимости – человеческий лейкоцитарный антиген

IFN- γ – интерферон γ

IL – интерлейкины

TIR – тироглобулин

TNF- α – фактор некроза опухоли α

t-PA, u-PA – тканевой, урокиназный активатор плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.
2. Акушерство : учебник для вузов / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава и др. – Москва, 2009. – 656 с.
3. Александрова, Н.В. Акушерские осложнения при беременности высокого риска. Возможности прогнозирования / Н.В. Александрова, А.Е. Донников // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 104–105.
4. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 4–10.
5. Андреева, Е.С. Особенности морфологических изменений плаценты у пациенток с угрозой прерывания беременности и отслойкой хориона с образованием внутриматочной гематомы / Е.С. Андреева, Е.А. Степанькова // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2012. – № 5. – С. 36–39.
6. Андреева, Е.С. Течение и исходы беременности, осложнившейся отслойкой хориона : дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Андреева. – Москва, 2013. – 154 с.
7. Беременность высокого риска / под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червеняк, В.О. Бицадзе. – Москва : МИА, 2015. – 920 с.
8. Беременность малого срока и ретрохориальная гематома: диагностика, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин, М.Г. Рон // Молодой ученый. – 2013. – № 4. – С. 659–662.
9. Булатова, Ю.С. Провоспалительные факторы митохондриального происхождения в патогенезе привычных выкидышей и ранних преждевременных

родов / Ю.С. Булатова, Н.К. Тетруашвили, М.Ю. Высоких // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 8. – Р. 5–9.

10. Вартамян, Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э.В. Вартамян, Е.Ю. Мартышкина, К.А. Цатурова // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 40–43.

11. Вереина, Н.К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.К. Вереина. – Челябинск, 2012. – 46 с.

12. Влияние иммунного статуса матери на развитие плода и здоровье новорожденного (обзор литературы) / С.Г. Цахилова, В.П. Кузнецов, А.В. Хмельницкая и др. // *Проблемы репродукции*. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 38–43.

13. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин и др. // *Лечащий врач*. – 2014. – № 12. – С. 12–16.

14. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения) [Электронный ресурс] : клинические рекомендации (протоколы лечения) / рец. Н.В. Башмакова ; Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2016. – Режим доступа: https://zdrav.tomsk.ru/ru/zdravoohranenie-v-tomskoy-oblasti/spetsialistam/poryadki-i-standarty-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi#klinicheskie_rekomendacii.

15. Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) в акушерской практике / А.П. Никонов, А.В. Белова, О.Р. Асцатурова и др. // *Фарматека*. – 2015. – № 3. – С. 25–30.

16. Груздев, С.А. Иммуноэкспрессия маркеров ворсинчатого хориона при нормальной и неразвивающейся беременности с ретрохориальной гематомой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Груздев. – Ульяновск, 2013. – 25 с.

17. Девятова, Е.А. Прогнозирование и профилактика осложнений неонатального и младенческого периодов жизни при задержке роста плода / Е.А. Девятова. – Москва, 2010. – 139 с.

18. Зайчик, А.Ш. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы / А.Ш. Зайчик, А.Б. Полетаев, Л.П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2013. – № 1. – С. 6–27.

19. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П.А. Кирющенко, З.С. Ходжаева, Н.К. Тетруашвили и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 34–37.

20. Игнатко, И.В. Прегравидарная подготовка и акушерская тактика у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе / И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, Ю.Ю. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 6. – С. 5–13.

21. Иммуноэндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А.П. Линник, С.Н. Буянова, В.В. Яздовский и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 4–7.

22. Казакова, А.В. Профилактика гестационных осложнений в I триместре беременности / А.В. Казакова, Л.Д. Соловова, О.И. Линева // Кремлевская медицина. – 2012. – № 1. – С. 166–168.

23. Кириченко, А.К. Морфогенез цитотрофобластической инвазии при маточной и трубной беременности : дис. ... д-ра мед. наук / А.К. Кириченко. – Москва, 2005. – 228 с.

24. Клиническое значение определения уровня аутоантител у беременных с преэклампсией / А.А. Мальсагова, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – № 6. – С. 81–84.

25. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации / А.Е. Николаева, Ф.Р. Кутуева, И.А. Кайка и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 94–98.

26. Ковалева, Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии / Ю.В. Ковалева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 4. – С. 37–47.

27. Кошель, Е.Н. Особенности течения беременности у женщин с папилломавирусной инфекцией : дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Кошель. – Москва, 2010. – 133 с.

28. Кузнецова, И.В. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности / И.В. Кузнецова, В.А. Коновалов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 24–31.

29. Кузнецова, Н.Б. Профилактика перинатальных осложнений у беременных с ретрохориальными гематомами с учетом их патогенеза : дис. ... д-ра мед. наук / Н.Б. Кузнецова. – Москва, 2017. – 292 с.

30. Кузнецова, И.В. Ретрохориальные гематомы. Эволюция сознания. Репродуктивные потери при внутриматочных гематомах не только выкидыш / И.В. Кузнецова, Ю.А. Бриль, Х.Ю. Симоновская // Status Praesens. – 2015. – № 5. – С. 89–95.

31. Кунешко, Н.Ф. Патогенетическое обоснование и основные принципы противотромботической и противогеморрагической терапии беременных с отслойкой хориона : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Ф. Кунешко. – Москва, 2010. – 23 с.

32. Леваненко, А.А. Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивная система женщины / А.А. Леваненко // Молодой ученый. – 2018. – № 13. – С. 77–78.

33. Лукьянова, Е.А. Кольцевидная плацента / Е.А. Лукьянова // SonoAce Ultrasoun. – 2015. – № 28. – С. 19–23.

34. Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве : учебное пособие для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина. – Москва : МИА, 2006. – 442 с.

35. 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.

36. Мартиросян, Н.Т. Дифференцированный подход к обследованию и лечению женщин с угрозой прерывания беременности : дис. ... канд. мед. наук / Н.Т. Мартиросян. – Москва, 2010. – 171 с.

37. Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – № 2. – С. 20–30.

38. Методы статистической обработки медицинских данных : методические рекомендации / сост. А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко и др. – Москва, 2012. – 42 с.

39. Милованов, А.П. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск, 2009. – 170 с.

40. Милованов, А.П. Эмбриохориальная недостаточность: анатомофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы / А.П. Милованов, И.Н. Ожиганова // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 3. – С. 4–8.

41. Митюрина, Е.В. Причины повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Т.С. Амян // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 34–40.

42. Момот, А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и её роли в патологии человека / А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С. 10–15.

43. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование маточно-плацентарной области при тромбофилии / В.А. Жукова, А.П. Надеев, А.Н. Дробинская и др. // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 151–159.

44. Морфофункциональное состояние эндометрия в стимулированных циклах программы экстракорпорального оплодотворения / Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.А. Демура, Е.М. Галлямова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 80–87.

45. 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. – № 5. – С. 15–18.

46. Неразвивающаяся беременность : методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины / сост. В.Е. Радзинский. – Москва, 2015. – 48 с.

47. О роли отдельных продуцентов ворсин плаценты в патогенезе ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности / С.А. Груздев, А.П. Милованов, А.С. Калашников, Р.М. Хайруллин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–1. – С. 61–66.

48. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 01.11.2012. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927.

49. 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 и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С. 54–60.

50. Панфилова, О.Ю. Клиническое значение выявления тромбофилии, маркеров воспаления и эндотелиопатии для прогнозирования и профилактики повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и отслойки хориона : дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Панфилова. – Москва, 2012. – 134 с.

51. Пелинеску-Ончул, Д. Применение Дидрогестерона в лечении субхорионической гематомы / Д. Пелинеску-Ончул // *Гинекология*. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 9–13.

52. Плюсы и минусы материнского иммунного импринтинга / Н. Lemke, R.I. Tanasa, A. Trad, H. Lange // *Иммунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии : материалы 2-й Московской международной конференции*. – Москва, 2008. – С. 76–82.

53. Побединская, О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности) : дис. ...канд. мед. наук / О.С. Побединская. – Москва, 2011. – 116 с.

54. Показатели оксидативного стресса у здоровых беременных женщин и беременных женщин с урогенитальной инфекцией на ранних сроках гестации / Б.А. Жамбалова, И.Н. Носикова, С.В. Малушенко и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 9. – С. 40–46.

55. Полетаев, А.Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела / А.Б. Полетаев // *Вестник «МЕДСИ»*. – 2010. – № 8. – С. 38–44.

56. Полетаев, А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология : (избранные главы) / А.Б. Полетаев. – Москва : МИА, 2008. – 207 с.

57. Полетаев, А.Б. Иммунофизиология и превентивная медицина / А.Б. Полетаев, О.В. Крылов // *Вестник «МЕДСИ»*. – 2013. – № 18. – С. 68–72.

58. Полетаев, А.Б. Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа

стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине) : методическое руководство для врачей / А.Б. Полетаев. – 2-е изд. – Москва, 2011. – 64 с.

59. Прегравидарная подготовка : клинический протокол / сост. В.Е. Радзинский. – Москва, 2016. – 50 с.

60. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 24–29.

61. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины» [Электронный ресурс] : информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. – Москва : StatusPraesens, 2014. – Режим доступа: <https://praesens.ru/preduprezhdenie-reproduktivnykh-poter-strategiya-i-taktika>.

62. Проблема потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин и др. // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 85–91.

63. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути её решения / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 42–49.

64. Прогестерон и репродуктивные потери / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 109–114.

65. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Т.А. Заманская и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 28–32.

66. Профилактика потерь беременности ранних сроков / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, В.Л. Тютюнник и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 24–32.

67. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
68. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии / Э.М. Джобава, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. – 2012. – № 4. – С. 43–46.
69. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.А. Демура, Е.М. Галлямова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 14–20.
70. Роль микробиоты влагалища у беременных после экцизии шейки матки / И.Б. Манухин, С.В. Фириченко, Л.У. Микаилова, О.А. Мынбаев // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 41–46.
71. Роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в формировании ретрохориальной гематомы / Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева, А.Е. Донников и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 62–67.
72. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов / М.К. Меджидова, В.Л. Тютюнников, Н.Е. Кан и др. // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 116–120.
73. Рон, М.Г. Прогностическая значимость ретрохориальной гематомы, течение беременности и родов : дис. ... канд. мед. наук / М.Г. Рон. – Москва, 2015. – 195 с.
74. Самбурова, Н.В. Клиническое значение контроля маркеров активации свертывания крови при проведении противотромботической терапии у беременных, рожениц и родильниц с тромбофилией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Самбурова. – Москва, 2008. – 25 с.
75. Серебренникова, С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе. Научный обзор / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 5–8.

76. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности : руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – Москва : МИА, 2010. – 986 с.
77. Симоновская, Х.Ю. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности : информационное письмо / Х.Ю. Симоновская, И.А. Алеев ; под ред. В.Е. Радзинского. – Москва, 2015. – 24 с.
78. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 120 с.
79. Скрипниченко, Ю.П. Определение уровня митохондриальной ДНК в крови для прогнозирования осложнений беременности / Ю.П. Скрипниченко, И.И. Баранов, М.Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 44–49.
80. Содержание иммунорегуляторных белков в сыворотке крови беременных при экстракорпоральном оплодотворении / Л.А. Маркина, В.Н. Зорина, Г.Н. Гусятина и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 41–45.
81. Соловова, Л.Д. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Д. Соловова. – Самара, 2014. – 27 с.
82. Солт, И. Микробиом человека и синдромы, представляющие собой тяжелые осложнения в акушерстве: новый рубеж перинатологии / И. Солт // Акушерство и гинекология. – 2016. – Т. 1, № 11. – С. 10–19.
83. Стрижаков, А.Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 5–12.

84. Тетруашвили, Н.К. Гемостатическая терапия при кровотечениях во время беременности / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, Т.Б. Ионанидзе // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 4. – С. 6–11.

85. Тетруашвили, Н.К. Кровотечения до 22 недель беременности: клиника, диагностика, гемостатическая терапия / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, Т.Б. Ионанидзе // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 60–63.

86. Тетруашвили, Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии) : дис. ... д-ра мед. наук / Н.К. Тетруашвили. – Москва, 2008. – 344 с.

87. Тетруашвили, Н.К. Современные принципы терапии кровотечений в I и во II триместрах беременности / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова // Здоровье женщины. – 2011. – № 8. – С. 44–48.

88. Течение и исходы беременностей у женщин с идиопатическим привычным выкидышем при использовании иммуноцитотерапии / В.А. Сарибегова, Н.К. Тетруашвили, Л.В. Кречетова и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 68–73.

89. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева и др. // Практическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 22–29.

90. Уиткин, С.С. Вагинальный микробиом, механизмы антимикробной защиты влагалища и клиническая проблема снижения риска преждевременных родов, связанных с инфицированием / С.С. Уиткин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 1, № 11. – С. 20–26.

91. Фибринолитическая активность крови при физиологической беременности – от прегравидарного периода до родов / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова, Т.А. Батрак и др. // Репродуктивная медицина. – 2014. – № 3. – С. 25–33.

92. Хегай, О.А. Особенности гипофизарно-яичниковой системы при аутоиммунном тиреоидите у пациенток с нарушением репродуктивной функции / О.А. Хегай // Молодой ученый. – 2014. – № 18. – С. 175–178.

93. Цейцель, Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? / Э. Цейцель // Гинекология. – 2012. – № 5. – С. 38–46.

94. Черепанова, Н.А. Клиническое значение изменения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза : дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Черепанова. – Казань, 2008. – 145 с.

95. Чугунова, А.А. Клинико-иммунологическая характеристика беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Чугунова. – Санкт-Петербург, 2012 – 25 с.

96. Чугунова, Л.А. Иммунохимическая оценка перинатального риска беременных с генитальными инфекциями : дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Чугунова. – Москва, 2010. – 109 с.

97. Ших, Е.В. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин / Е.В. Ших, А.А. Махова // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 8–9. – С. 26–31.

98. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum / E.K. Alexander, E.N. Pearce, G.A. Brent et al. // Thyroid. – 2017. – Vol. 27, N 3. – P. 315–389.

99. A classification of congenital uterine anomalies predicting pregnancy outcomes / M. Takami, S. Aoki, K. Kurasawa et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2014. – Vol. 93, N 7. – P. 691–697.

100. A randomized double-blind controlled trial of the use of dydrogesterone in women with threatened miscarriage in the first trimester: study protocol for a randomized controlled trial [Electronic resource] / D.M. Chan, K.W. Cheung, S.S. Yung

et al. // *Trials*. – 2016. – Vol. 17, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989484>.

101. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, N 8. – P. 2297–2303.

102. Alpha-lipoic acid inhibits tumor necrosis factor-induced remodeling and weakening of human fetal membranes / R.M. Moore, J.B. Novak, D. Kumar et al. // *Biol. Reprod.* – 2009. – Vol. 80. – P. 781–787.

103. An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in Latin America / M.F. Medeiros, T.L. Cerqueira, J.C. Silva Junior et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 58. – P. 906–911.

104. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss / M. Jeddi-Tehrani, R. Torabi, A.H. Zarnani et al. // *Am. J. Reprod Immunol.* – 2011. – Vol. 66, N 2. – P. 149–156.

105. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study / S. Ghosh, R. Chattopadhyay, S. Goswami et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40, N 7. – P. 1871–1876.

106. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence [Electronic resource] / S. Thangaratinam, A. Tan, E. Knox et al. // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089879>.

107. Bailey, A.P. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss / A.P. Bailey, C.R. Jaslow, W.H. Kutteh // *Womens Health (Lond. Engl.)*. – 2015. – Vol. 11, N 2. – P. 161–167.

108. Balen, A.H. Infertility in practice / A.H. Balen. – 4th ed. – Taylor&Francis, 2014. – 488 p.

109. Bastos, R. Prevalence of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions or fetal deaths / R. Bastos, C. Ramalho, S. Dória // *Acta. Med. Port.* – 2014. – Vol. 27, N 1. – P. 42–48.

110. Biesiada, L. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion / L. Biesiada, M. Krekora, G. Krasomski // *Ginekol. Pol.* – 2010. – Vol. 81, N 12. – P. 902–906.

111. Branch, D.W. Recurrent Miscarriage / D.W. Branch, M. Gibson, R.M. Silver // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1740–1747.

112. Can factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: results from a targeted evidence-based review / L.A. Bradley, G.E. Palomaki, J. Bienstock et al. // *Genet. Med.* – 2012. – Vol. 14. – P. 39–50.

113. Carp, H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage / H. Carp // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 31, N 6. – P. 422–430.

114. Carp, H.J. Progestogens in the prevention of miscarriage / H.J. Carp // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 55–62.

115. Chen, L. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis / L. Chen, R. Hu // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2011. – Vol. 74. – P. 513–519.

116. Christiansen, O.B. Epidemiology of recurrent pregnancy loss / O.B. Christiansen // *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment* / ed. H.J. Carp. – 2nd ed. – CRC Press, 2014. – Ch. 1. – P. 1–16. – (Maternal-fetal Medicine).

117. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies / C.A. Venetis, S.P. Papadopoulos, R. Campo et al. // *Reprod. Biomed Online.* – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 665–683.

118. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy / S. Nagy, M. Bush, J. Stone et al. // *Obstetrics & Gynecology.* – 2003. – Vol. 102, N 1. – P. 94–100.

119. Cole, L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules [Electronic resource] / L.A. Cole // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 8. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-8-102>.

120. Cole, L.A. hCG, the wonder of today's science [Electronic resource] / L.A. Cole // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-24>.

121. Colostrum of Healthy Mothers Contains Broad Spectrum of Secretory IgA Autoantibodies / J. Příbylova, K. Krausova, I. Kocourkova et al. // *J. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1372–1380.

122. Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain / S. Donnay Candil, J.A. Balsa Barro, J. Alvarez Hernandez et al. // *Endocrinol. Nutrition.* – 2015. – Vol. 62. – P. 322–330.

123. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth / M.R. Peltier, D.S. Faux, S.D. Hamblin et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 111–116.

124. Davenport, W.B. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations / W.B. Davenport, W.H. Kutteh // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 133–144.

125. Decidual cell expressed tissue factor promotes endometrial hemostasis while mediating abruption associated preterm birth [Electronic resource] / S. Faramarzi, A. Umit Kayisli, O. Kayisli et al. // *Advances in Reproductive Sciences.* – 2013. – Vol. 1, N 3. – URL: <https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=38918>.

126. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99, N 1. – P. 63.

127. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss / S.K. Lee, B.J. Na, J.Y. Kim et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, N 5. – P. 398–411.

128. Development of autoimmune overt hypothyroidism is highly associated with live births and induced abortions but only in premenopausal women / A. Carle, I.B. Pedersen, N. Knudsen et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 2241–2249.

129. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? / R. Cervera, F. Conti, A. Doria et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 11, N 8. – P. 581–584.

130. Dydrogesterone and pre-term birth / I. Hudic, A.E. Schindler, J. Szekeres-Bartho, B. Stray-Pedersen // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2016. – Vol. 27, N 3. – P. 81–83.

131. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor / I. Hudić, J. Szekeres-Bartho, Z. Fatušić et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 92, N 1–2. – P. 103–107.

132. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M.W. Barbosa, L.R. Silva, P.A. Navarro et al. // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48, N 2. – P. 161–170.

133. European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children / J. Lazarus, R.S. Brown, C. Daumerie et al. // *Eur. Thyroid. J.* – 2014. – Vol. 3. – P. 76–94.

134. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes / M. Messerli, K. May, S.R. Hansson et al. // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – P. 106–112.

135. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy / G. Maso, G. D'Ottavio, F. De Seta et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, N 2. – P. 339–344.

136. Folic acid supplementaion and pregnancy: more than just neural tube defect prevention / J.A. Greenberg, S.J. Bell, Y. Guan et al. // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 4, N 2. – P. 52–59.

137. Genetic and epigenetic mechanisms combine to control MMP1 expression and its association with preterm premature rupture of membranes / H. Wang, M. Ogawa, J.R. Wood et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17, N 8. – P. 1087–1096.

138. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / M.T. Su, S.H. Lin, Y.C. Chen, P.L. Kuo // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 109, N 1. – P. 8–15.

139. Getting the message across: the mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue / D. Lee, S. Kehlebrink, H. Lee et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 296, N 6. – P. E1210–E1229.

140. Gomez-Lopez, N. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy / N. Gomez-Lopez, L.J. Guilbert, D.M. Olson // *J. Leukocyte Biol.* – 2010. – Vol. 80, N 4. – P. 625–633.

141. Grimstad, F. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss / F. Grimstad, S. Krieg // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33, N 7. – P. 833–847.

142. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study / R. Moreno-Reyes, D. Glinioer, H. Van Oyen, S. Vandevijvere // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3694–3701.

143. Hodgson, D.T. Vaginal bleeding before 20 weeks gestation due to placental abruption leading to disseminated intravascular coagulation and fetal loss after appearing to satisfy criteria for routine threatened abortion: a case report and brief review of the literature / D.T. Hodgson, S. Lotfipour, J.C. Fox // *J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 32, N 4. – P. 387–392.

144. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes / M.W. Kim, S.C. Hong, J.S. Choi et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32, N 6. – P. 520–524.

145. Hudić, I. Progesterone – induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion / I. Hudić, Z. Fatušić // *J. Perinat. Med.* – 2009. – Vol. 37, N 4. – P. 338–342.

146. Hysterosalpingography finding in intra uterine adhesion (Asherman's syndrome): a pictorial essay / F. Ahmadi, S. Siahbazi, F. Akhbari et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 155–160.

147. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease / A.B. Poletaev, L.P. Churilov, Y.I. Stroev, M.M. Agapov // *Pathophysiology.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 221–231.

148. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model / Y.L. Lee, H.P. Ng, K.S. Lau et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 2104–2109.

149. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 295–306.

150. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras / E. Bothuyne-Queste, K. Hannebicque-Montaigne, F. Canis et al. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2012. – Vol. 41, N 3. – P. 262–270.

151. Janowicz-Grelewska, A. Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy / A. Janowicz-Grelewska, P. Sieroszewski // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, N 11. – P. 944–949.

152. Jaslow, C.R. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study / C.R. Jaslow, W.H. Kutteh // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1916–1922.

153. Kaiser-Rogers, K. Structural chromosome rearrangements / K. Kaiser-Rogers, K. Rao // *The principles of clinical cytogenetics* / ed. M.B. Keagle, S.L. Gersen. – 3rd ed. – Springer, 2013. – P. 165–206.

154. Krassas, G.E. Thyroid function and human reproductive health / G.E. Krassas, K. Poppe, D. Glinioer // *Endocr. Rev.* – 2010. – Vol. 31. – P. 702–755.

155. Kurjak, A. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology / A. Kurjak, F.A. Chervenak. – 4rd ed. – Jaypee Brothers Medical Pub, 2017. – 1150 p.

156. Kyser, K.L. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes [Electron resource] / K.L. Kyser // Proceedings in Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. 2, N 4. – URL: <https://ir.uiowa.edu/pog/vol2/iss4/4>.

157. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications / R. Negro, G. Formoso, T. Mangieri et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2587–2591.

158. Lockwood, C. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy / C. Lockwood, G. Wendel // Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 118, N 3. – P. 730–740.

159. Mantoni, M. Intrauterine haematoma: An ultrasonic study of threatened abortion / M. Mantoni, J.F. Pedersen // Brit. J. Obst. Gyn. – 1981. – Vol. 88. – P. 47–51.

160. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil / M.J. Heerwagen, M.R. Miller, L.A. Barbour, J.E. Friedman // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 299, N 3. – P. 711–722.

161. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth / L.M. Bodnar, K.P. Himes, R. Venkataramanan et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92, N 4. – P. 864–871.

162. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth / I. Hudić, B. Stray-Pedersen, J. Szekeres-Bartho et al. // J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 109. – P. 36–40.

163. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study / H. Liu, Z. Shan, C. Li et al. // Thyroid. – 2014. – Vol. 24. – P. 1642–1649.

164. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death / G. Ashoor, N. Maiz, M. Rotas et al. // Thyroid. – 2010. – Vol. 20. – P. 989–993.

165. Matthiesen, L. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm / L. Matthiesen, S. Kalkunte, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 67, N 4. – P. 334–340.

166. Mirza, F.G. Dydrogesterone use in early pregnancy / F.G. Mirza, A. Patki, C. Pexman-Fieth // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, N 2. – P. 97–106.

167. Mitochondrial toxicity and caspase activation in HIV pregnant women / S. Hernandez, C. Moren, M. Catalán-García et al. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2017. – Vol. 21, N 1. – P. 26–34.

168. Negro, R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: brief review and meta-analysis / R. Negro // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011. – Vol. 34. – P. 155–158.

169. O'Donoghue, K. Fetal microchimerism and maternall health during and after pregnancy / K. O'Donoghue // *Obstetric Medicine.* – 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 56–64.

170. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial / A. Kumar, N. Begum, S. Prasad et al. // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, N 5. – P. 1357–1363.e3.

171. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis / M.W. Barbosa, N.P. Valadares, A.C. Barbosa et al. // *JBRA Assist. Reprod.* – 2018. – Vol. 22, N 2. – P. 148–156.

172. Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data / A. Madi, I. Hecht, S. Bransburg-Zabarya et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, N 34. – P. 14484–14489.

173. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy / M. Abalovich, S. Gutierrez, G. Alcaraz et al. // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 63–68.

174. Palatnik, A. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth / A. Palatnik, W.A. Grobman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, N 3. – P. 403.e1–4.

175. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity / G. Twig, A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 38. – P. J275–J281.

176. Pelinescu-Onciul, D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone / D. Pelinescu-Onciul // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 77–81.

177. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis / M.G. Tuuli, S.M. Norman, A.O. Odibo et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, N 5. – P. 1205–1212.

178. Placental mesenchymal dysplasia associated with antepartum hemorrhage, subchorionic hematoma, and intrauterine growth restriction / C.P. Chen, C.Y. Hsu, Y.N. Su et al. // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 52, N 1. – P. 154–156.

179. Poletaev, A. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease / A. Poletaev, P. Boura // *Hippokratia.* – 2011. – Vol. 15. – P. 295–298.

180. Poletaev, A.B. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health / A.B. Poletaev, L.P. Churilov // *Λνοçτα (Thessaloniki).* – 2010. – Vol. 6. – P. 11–18.

181. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study / A.E. Czeizel, E.H. Puho, Z. Langmar et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 148, N 2. – P. 135–140.

182. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy / P.J. Williams, J.N. Bulmer, B.A. Innes et al. // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 84, N 6. – P. 1148–1153.

183. Pregnancy and Delivery in Women with Uterine Malformations / M.M. Żyła, J. Wilczyński, A. Nowakowska-Głąb et al. // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 873–879.

184. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies / M. Abbassi-Ghanavati, B.M. Casey, C.Y. Spong et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, N 2, Pt. 1. – P. 381–386.

185. Progestogen for threatened miscarriage: a randomized controlled trial comparing micronised progesterone and dydrogesterone / J.Y. Siew, J.C. Allen, R. Malhotra et al. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2014. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 243.

186. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications / R.M. Silver, Y. Zhao, C.Y. Spong et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 115, N 1. – P. 14–20.

187. Pustotina, O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix / O. Pustotina // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31, N 14. – P. 1830–1838.

188. Raghupathy, R. Dydrogesterone and the immunology of pregnancy / R. Raghupathy, J. Szekeres-Bartho // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 63–71.

189. Raghupathy, R. Modulation of Cytokine Production by the Dydrogesterone Metabolite Dihydrodydrogesterone / R. Raghupathy, M. Al-Azemi // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 74, N 5. – P. 419–426.

190. Rai, R. Debate: Should Immunotherapy be used? No / R. Rai // *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment, Second Edition* / ed. H.J. Carp. – 2nd ed. – CRC Press, 2014. – Ch. 31. – P. 265–270.

191. Rai, V. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss Risk in Asian Population: A Meta-analysis / V. Rai // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 31, N 4. – P. 402–413.

192. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases / T. Lepoutre, F. Debieve, D. Gruson, C. Daumerie // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2012. – Vol. 74. – P. 265–273.

193. Reply: Recurrent miscarriage: guidelines could be improved / E. van den Boogaard, R.P. Hermens, J.A. Kremer et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 1345.

194. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review / Y.Y. Chan, K. Jayaprakasan, A. Tan et al. // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 371–382.

195. Review: hCG, preeclampsia and regulatory T cells / W. Norris, T. Nevers, S. Sharma, S. Kalkunte // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, Suppl. 2. – P. 182–185.

196. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies / H. Verloop, M. Louwerens, J.W. Schoones et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 2243–2255.

197. Sauer, M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health / M.V. Sauer // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, N 5. – P. 1136–1143.

198. Schindler, A.E. Progestogens for treatment and prevention of pregnancy disorders / A.E. Schindler // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 453–460.

199. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian Survey / F. Azizi, A. Amouzegar, L. Mehran et al. // *Endocr. J.* – 2014. – Vol. 61. – P. 697–704.

200. Sergi, C. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association / C. Sergi, T. Al Jishi, M. Walker // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, N 3. – P. 671–679.

201. Seronegative antiphospholipid syndrome / R. Nayfe, I. Uthman, J. Aoun et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52, N 8. – P. 1358–1367.

202. Seronegative autoimmune diseases / C. Alessandri, F. Conti, P. Conigliaro et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1173. – P. 52–59.

203. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E. van den Boogaard, R. Vissenberg, J.A. Land et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17. – P. 605–619.

204. Soldo, V. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance / V. Soldo, N. Cutura, M. Zamurovic // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 40, N 4. – P. 548–550.

205. Srimatkandada, P. Attitudes of ATA survey respondents toward screening and treatment of hypothyroidism in pregnancy / P. Srimatkandada, A. Stagnaro-Green, E.N. Pearce // *Thyroid.* – 2015. – Vol. 25. – P. 368–369.

206. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy / K. Asato, K. Mekaru, C. Heshiki et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 181. – P. 41–44.

207. Subchorionic hematomas in early pregnancy. Clinical outcome and blood flow patterns / A. Kurjak, H. Schulman, D. Zudenigo et al. // *J. Matern. Fetal. Med.* – 1996. – Vol. 5. – P. 41–44.

208. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, N 3. – P. 545–553.

209. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / G. Saccone, C. Schoen, J.M. Franasiak et al. // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107, N 2. – P. 430–438.e3.

210. Suzumori, N. Genetic factors as a cause of miscarriage / N. Suzumori, M. Sugiura-Ogasawara // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, N 29. – P. 3431–3437.

211. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss / A. Poursadegh Zonouzi, N. Chaparzadeh, S. Ghorbian et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – Vol. 30, N 10. – P. 1353–1359.

212. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion / Y.E. Şükür, G. Göç, O. Köse et al. // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 239–242.

213. The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: A current overview / A. Madi, S. Bransburg-Zabary, D.Y. Kenett et al. // *Naturally Occurring Antibodies (NABs)* / ed. H.U. Lutz. – Springer, 2012. – Ch. 15. – P. 198–212.

214. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women / J.M. Said, R. Tsui, A.J. Borg et al. // *Throm. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, N 5. – P. 881–886.

215. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss / K. Farahmand, M. Totonchi, M. Hashemi et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 8. – P. 1269–1273.

216. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a metaanalysis of prospective cohort studies / X. He, P. Wang, Z. Wang et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 455–464.

217. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery / J.E. Haddow, J. Cleary-Goldman, M.R. McClain et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 58–62.

218. Tower, C.L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population / C.L. Tower, L. Regan // *Human Reproduction.* – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 2005–2007.

219. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey / B. Vaidya, A. Hubalewska-Dydejczyk, P. Laurberg et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166. – P. 49–54.

220. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting / O. Bougie, K. Lortie, H. Shenassa et al. // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, N 3. – P. 446–450.

221. Trop, I. Hemorrhage during pregnancy: sonography and MR imaging / I. Trop, D. Levine // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2001. – Vol. 176, N 3. – P. 607–615.

222. TSH levels and risk of miscarriage in women on longterm levothyroxine: a community-based study / P.N. Taylor, C. Minassian, A. Rehman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 10. – P. 3895–3902.

223. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy / R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1699–1707.

224. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29. – P. 514–521.

225. Xiang, L. Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications: A Systematic Review [Electronic resource] / L. Xiang, Z. Wei, Y. Cao // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 11. – URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0111676>.

226. Zaichik, A. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease / A. Zaichik, L.P. Churilov, V.J. Utekhin // *Pathophysiology.* – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 191–207.

227. Zimmermann, M.B. Iodine deficiency and thyroid disorders / M.B. Zimmermann, K. Boelaert // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 286–295.