

**ИВАНЕНКОВА**  
**Наталья Ивановна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ  
ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иваново – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Борзова Надежда Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор

**Сотникова Наталья Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, руководитель  
второго акушерского отделения патологии  
беременности ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В. И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Тетрашвили Нана Картлосовна**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии ФПКВ ГБОУ ВПО  
«Нижегородская государственная медицинская  
академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Каткова Надежда Юрьевна**

**Ведущая организация** – государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В. Н. Городкова» Минздрава России и на сайте: [www.niimid.ru](http://www.niimid.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Панова Ирина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность научного исследования

Среди всех желанных беременностей частота привычного невынашивания составляет 2–5%. Этиология спорадического и привычного невынашивания беременности различна. Если первое часто обусловлено хромосомными аномалиями плода, то привычное невынашивание имеет более сложный генез и чаще обусловлено причинами со стороны родителей (Кречетова Л. В., Тетруашвили Н. К. и др., 2015).

В настоящее время известно, что процессы, происходящие в иммунной системе во время беременности, играют крайне важную роль, так как происходит формирование маточно-плацентарного комплекса, а нарушение сложной цепочки иммунорегуляции может приводить к возникновению патологии (Сотникова Н. Ю., 2005). Достаточная продолжительность гестационного процесса позволяет предположить возможность формирования «иммунологической памяти», сопровождающейся изменением процесса дифференцировки Т-лимфоцитов и образованием особых пулов Т-клеток памяти, характеризующихся различной экспрессией ряда адгезионных и функциональных молекул (Сотникова Н. Ю., 2010; Tannetta D. S. et al., 2013).

В последнее время большое внимание уделяется применению немедикаментозных методов лечения во время беременности, одним из них является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) (Жаркин Н. А., Кустаров В. Н., 2008). В настоящее время имеются немногочисленные работы, посвященные применению ТЭС в терапии угрожающих преждевременных родов (Борзова Н. Ю. и др., 2010) и другой акушерской патологии (Попова С. С. и др., 2009), однако сведения о применении данного вида лечения при привычном выкидыше отсутствуют. Проведенные новые исследования позволят в дальнейшем усовершенствовать тактику ведения беременных с привычным невынашиванием.

**Цель исследования** – дать клиничко-иммунологическое обоснование включения транскраниальной электростимуляции в комплексную терапию угрожающего и привычного выкидыша, разработать новые критерии прогнозирования осложнений и исхода беременности.

### **Задачи исследования**

1. Дать оценку соматического и репродуктивного здоровья, психоэмоционального статуса, течения беременности и родов, состояния новорожденного у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в ранние сроки гестации, на основании чего выявить наиболее значимые факторы риска данной патологии.
2. Оценить особенности содержания наивных клеток и Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также функциональную активность клеток памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов (Perforin и Granzyme B) в периферической крови у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности.
3. На основании особенностей дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов разработать новые критерии раннего прогнозирования рецидива угрозы прерывания беременности во втором триместре и исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием.
4. Оценить эффективность включения транскраниальной электростимуляции в комплексное лечение угрозы прерывания в первом триместре гестации у женщин с привычным выкидышем.
5. Проанализировать течение и исход беременности, состояние новорожденных у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем после проведения различных видов сохраняющей терапии.

### **Научная новизна исследования**

1. Уточнены патогенетические механизмы угрожающего выкидыша, заключающиеся при привычном невынашивании – в изменении дифференцировки клеток памяти как в популяции Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов, увеличении уровня CD8<sup>+</sup> клеток памяти, продуцирующих Perforin и Granzyme B, а при спорадическом – только в популяции Т-хелперов, увеличении уровня претерминально-дифференцированных клеток памяти.
2. При самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре отмечается низкий уровень периферических CD8<sup>+</sup> наивных клеток и высокое содержание CD8<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти; при преждевременных родах – высокий уровень CD4<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти и низкий – CD4<sup>+</sup> наивных лимфоцитов.

3. Впервые выявлена связь между высоким уровнем претерминально-дифференцированных CD8<sup>+</sup> клеток памяти и развитием угрожающего выкидыша во втором триместре после лечения привычного выкидыша в ранние сроки беременности.
4. Применение транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии привычного выкидыша нормализует дифференцировку CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, повышая сниженный уровень центральных клеток памяти, способствует более быстрому купированию симптомов угрозы прерывания, нормализации психоэмоционального статуса, завершению беременности своевременными родами и рождением здорового ребенка.

### **Практическая значимость**

Уточнены наиболее значимые факторы риска угрозы прерывания с привычным выкидышем и без такового.

Дано клинико-лабораторное обоснование включения транскраниальной электростимуляции в комплексное лечение привычного невынашивания беременности.

Разработан новый способ прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша по уровню CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup> лимфоцитов после проведенного лечения угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием (приоритетная справка № 2015102235 от 26.01.2015 г.).

Предложены новые иммунологические критерии прогноза раннего выкидыша и преждевременных родов у женщин с угрожающим и привычным выкидышем.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Нарушение дифференцировки Т-клеток памяти является одним из патогенетических механизмов как при спорадическом, так и при привычном выкидыше. Отличительной особенностью привычного выкидыша является нарушение процессов функциональной активности Т-клеток, что ведет к усилению реакции материнской иммунной системы на антигены плода в результате формирования высокоэффекторных клеток памяти.
2. Повышение уровня периферических претерминально-дифференцированных CD8<sup>+</sup> клеток памяти после проведенного лечения угрозы прерывания при при-

вычном невынашивании беременности позволяет прогнозировать угрожающий поздний выкидыш.

3. Выявлена связь между изменением характера дифференцировки Т-лимфоцитов и исходами беременностей: низкий уровень периферических  $CD8^+$  наивных и высокий уровень  $CD8^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти ассоциируется с самопроизвольным выкидышем, а высокое содержание  $CD4^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти и низкое содержание  $CD4^+$  наивных клеток – с преждевременными родами.
4. Включение транскраниальной электростимуляции в комплексную терапию привычного невынашивания беременности восстанавливает уровень центральных клеток памяти, способствует благоприятному течению беременности, рождению здорового ребенка.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанный новый способ прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша у женщин после проведенного лечения угрозы прерывания беременности прошел предрегистрационное испытание в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертации доложены на XV и XVI Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2014, 2015); IX Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2015); Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2014); межрегиональном проекте «Только умная молодежь» (Иваново, 2014); Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2014, 2015) II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2015).

## **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно проводил отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения и исключения, клиническое обследование женщин с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода, состоянием новорожденных, а также систематизацию, статистико-математическую обработку данных, анализ и описание полученных результатов; сформулировал выводы, практические рекомендации.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, приложение. Список литературы включает 239 источников, в том числе 141 отечественный и 98 зарубежных. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 5 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В условиях клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России и женских консультаций № 2 и № 4 г. Иванова обследовано 152 беременных в сроке гестации 5–10 недель. Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии. Наблюдение за женщинами велось в течение всей беременности и послеродового периода, проводилась оценка состояния новорожденных.

Были выделены следующие группы:

- в контрольную группу вошли 34 женщины без угрозы прерывания в течение всей беременности;
- основную группу составили 82 женщины с угрожающим и привычным выкидышем на момент обследования (O20.0; O26.2 по МКБ-10). У всех жен-

щин было два и более последовательных самопроизвольных прерываний беременности в ранние сроки, предшествующие данной беременности;

- в группу сравнения включены 36 пациенток с угрозой прерывания беременности на момент обследования без привычного невынашивания беременности (О20.0 по МКБ-10). Данная группа набрана для уточнения патогенетических механизмов формирования привычного невынашивания беременности.

В зависимости от вида терапии, направленной на пролонгирование беременности, основная группа была подразделена на две подгруппы:

- I подгруппа – 42 беременных, которым проводилась традиционная сохраняющая терапия;
- II подгруппа – 40 беременных, которым проводилась традиционная сохраняющая терапия в комплексе с ТЭС.

Для ТЭС-терапии использовали аппарат «Трансаир-05» (РУ № ФСР 2010/07062, срок действия не ограничен), который генерирует прямоугольные импульсы тока частотой 77,5 Гц и длительностью импульса 3,5 м/с. Подбор силы тока был индивидуальным, по субъективным ощущениям женщины, но не выше 2 мА. Для лечения использовали сочетание импульсного и постоянного токов в соотношении 1,5–2 : 1, а также частотную модуляцию. На лоб и сосцевидные отростки накладывались многослойные фланелевые прокладки, через которые при помощи электродов осуществлялось воздействие. В начале сеанса в области наложения электродов возникали ощущения «мурашек», покалывания, которые в течение сеанса исчезали или уменьшались за счёт адаптации кожных рецепторов. Сеансы проводились ежедневно по 30 минут, общее количество – 10 процедур, в утреннее время, в отдельном кабинете, с соблюдением звукового и температурного режимов.

Проводилась оценка психоэмоционального статуса при помощи анкет САН (самочувствие, активность, настроение) до и после проведения терапии угрожающего выкидыша у пациенток основной группы (Доскин В. А. и др., 1978).

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь.

В работе использовались клинические методы (сбор анамнеза, общий осмотр, наружное и внутреннее акушерское исследования), инструментальные

(ультразвуковое исследование), проводилось полное клинико-лабораторное обследование, а также консультации терапевта, эндокринолога, иммунолога, генетика.

Определение фенотипа и содержания клеток, внутриклеточно продуцирующих цитолитические молекулы, методом многоцветной проточной цитометрии осуществлялось на приборе «FACScan» («Becton Dickinson», США) с помощью моноклональных антител (мАТ). В  $CD4^+$  и  $CD8^+$  лимфоцитарном гейте определяли относительное содержание: наивных (T<sub>n</sub>); центральных (T<sub>cm</sub>), пре-терминально- (T<sub>em</sub>) и терминально-дифференцированных (T<sub>emra</sub>) клеток памяти. В популяции  $CD8^+$  лимфоцитов оценивали содержание клеток, внутриклеточно продуцирующих Per<sub>f</sub> и Gr<sub>B</sub>, с использованием следующих мАТ: CD4 PerCP-Cy5.5, CD8 PerCP-Cy5.5, CD45RA APC, CD62L FITC, Gr<sub>B</sub> PE, Per<sub>f</sub> PE («eBioscience», США). В каждом образце анализировали не менее 10 000 клеток в программе «Cell Quest Pro».

Статистическая обработка проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения в пакете прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0.», «Microsoft Office 2007». Рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ в программе «Open Epi». Поиск точки разделения и расчет чувствительности, специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ) с использованием программы «MedCalc».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Возрастной состав женщин варьировал от 22 до 41 года. Средний возраст в контрольной группе составил  $28,94 \pm 0,68$  года, в группе сравнения –  $28,69 \pm 0,80$  года, в основной группе –  $30,34 \pm 0,48$  года ( $p > 0,05$  в обоих случаях).

При анализе условий проживания установлено, что пациентки с угрозой прерывания достоверно чаще являлись сельскими жительницами по сравнению с женщинами контрольной группы (группа сравнения: 19,4 против 0,0%; ОР = 1,87; 95% ДИ 1,29–2,72;  $p < 0,05$ ; основная группа: 20,7 против 0,0%; ОР = 1,42; 95% ДИ 1,19–1,7;  $p < 0,001$ ), что могло быть связано с тяжелым физическим трудом, более низким уровнем оказания медицинской помощи и жизни населения. Жен-

щины с угрожающим и привычным выкидышем достоверно чаще состояли в повторном браке по сравнению с контрольной группой (15,9 против 0,0%; OR = 1,37; 95% ДИ 1,13–1,67;  $p < 0,001$ ). Данная тенденция может быть связана с тем, что у этих пациенток репродуктивная функция достаточно длительное время была не реализована, что приводило к нарушению семейного микроклимата и, как следствие, к смене полового партнера.

Средний возраст менархе в контрольной группе составил  $13,21 \pm 0,16$  года, в группе сравнения –  $13,08 \pm 0,19$  года, в основной группе –  $13,39 \pm 0,13$  года ( $p > 0,05$  в обоих случаях). Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи достоверно чаще встречалось у женщин основной группы, чем контрольной (17,1 против 2,9%; OR = 1,38; 95% ДИ 1,14–1,68;  $p < 0,001$ ). Средний возраст начала половой жизни у беременных анализируемых групп был сопоставим: в контрольной группе –  $18,50 \pm 0,19$  года, в группе сравнения –  $18,36 \pm 0,51$  года и в основной группе –  $17,96 \pm 0,21$  года ( $p > 0,05$  во всех случаях). Однако отмечено, что сексуальный дебют до 18 лет достоверно чаще был у пациенток с угрозой выкидыша по сравнению с контролем (47,2 против 14,7%; OR = 2,02; 95% ДИ 1,32–3,10;  $p < 0,01$  – для группы сравнения; 42,7 против 14,7%; OR = 1,42; 95% ДИ 1,15–1,75;  $p < 0,01$  – для основной группы), что могло определять наличие хронических воспалительных гинекологических заболеваний (Медведев Э. А. и др., 2012).

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний обследованных показал, что неопухолевые заболевания шейки матки встречались во всех группах, однако у женщин основной группы достоверно чаще, чем в контроле (32,9 против 11,8%; OR = 1,35; 95% ДИ 1,09–1,66;  $p < 0,05$ ). Бактериальный вагиноз в анамнезе достоверно чаще имели пациентки с угрозой выкидыша по сравнению с контрольной группой (группа сравнения – 19,4 против 2,9%; OR = 1,87; 95% ДИ 1,29–2,72;  $p < 0,05$ ; основная группа – 13,4 против 2,9%; OR = 1,36; 95% ДИ 1,11–1,67;  $p < 0,05$ ). Хронические воспалительные заболевания органов малого таза достоверно чаще выявлялись в группе сравнения и в основной группе по сравнению с контролем (47,2 против 8,8%; OR = 1,76; 95% ДИ 1,28–2,42;  $p < 0,001$  – группа сравнения; 52,2 против 8,8%; OR = 1,66; 95% ДИ 1,33–2,06;  $p < 0,001$  – основная группа). Наличие хронических воспалительных заболеваний органов

малого таза в анамнезе может приводить к повреждению рецепторного аппарата эндометрия, изменению в иммунной системе как на локальном, так и на системном уровнях, что способствует нарушению процессов имплантации, плацентации и в конечном итоге может привести к отторжению плода (Зиганшина М. М. и др., 2013). На наличие гинекологических операций в анамнезе достоверно чаще указывали женщины группы сравнения и основной по сравнению с контролем (16,7 против 2,9%; ОР = 1,8; 95% ДИ 1,21–2,68;  $p < 0,001$  – группа сравнения; 23,2 против 2,9%; ОР = 1,38; 95% ДИ 1,17–1,62;  $p < 0,001$  – основная группа).

При оценке данных акушерского анамнеза было установлено, что большинство женщин группы сравнения (58,3%) и основной группы (57,3%) были повторно беременными первородящими по сравнению с контролем (2,9%;  $p < 0,001$  в обоих случаях). Женщины с угрозой прерывания достоверно чаще по сравнению с контролем завершали первую беременность путем медицинского аборта (группа сравнения: 27,8 против 2,9%; ОР = 2,06; 95% ДИ 1,46–2,91;  $p < 0,01$ ; основная группа: 17,1 против 2,9%; ОР = 1,33; 95% ДИ 1,11–1,60;  $p < 0,05$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей о том, что в группу риска по невынашиванию беременности входят женщины, имеющие хронические воспалительные гинекологические заболевания, медицинские аборты, самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды (Кулаков В. И. и др., 2009; Радзинский В. Е. и др., 2009).

Было отмечено, что в структуре перенесенных заболеваний у пациенток основной группы достоверно чаще по сравнению с контролем выявлялись ангина (32,9 против 5,9%; ОР = 1,47; 95% ДИ 1,22–1,78;  $p < 0,001$ ), хронический пиелонефрит (26,8 против 2,9%; ОР = 1,48; 95% ДИ 1,25–1,77;  $p < 0,001$ ), рецидивирующий назолабиальный герпес (28,0 против 8,8%; ОР = 1,35; 95% ДИ 1,10–1,66;  $p < 0,05$ ). Пациентки группы сравнения и основной группы по сравнению с контролем достоверно чаще страдали ожирением (группа сравнения: 30,6 против 11,8%; ОР = 1,61; 95% ДИ 1,06–2,46;  $p < 0,05$ ; основная группа: 39,0 против 11,8%; ОР = 1,42; 95% ДИ 1,16–1,75;  $p < 0,001$ ). Показатели согласуются с данными мировой литературы (Скворцова М. Ю. и др., 2010; Краева О. А. и др., 2013; Lo W. et al., 2012).

При анализе течения и исходов настоящей беременности установлено, что достоверно чаще в группе сравнения и в основной по сравнению с контрольной встречались угрожающий поздний выкидыш (у 36,4; 46,0 и 0,0% соответственно;  $p < 0,001$ ) и плацентарная недостаточность (у 51,5; 42,3 и 23,5%;  $p < 0,05$ ). Однако только в группе с угрожающим и привычным выкидышем достоверно чаще, чем в контроле, наблюдались угрожающие преждевременные роды (у 76,2 и 0,0% соответственно;  $p < 0,001$ ), беременность завершалась ранним самопроизвольным выкидышем (у 13,4 и 0,0;  $p < 0,05$ ) и преждевременными родами (у 14,6 и 0,0%;  $p < 0,01$ ), выполнялась операция кесарева сечения (у 41,2 и 17,6%;  $p < 0,01$ ).

Оценка состояния новорожденных показала, что у женщин в группах сравнения и основной достоверно чаще, чем в контрольной, дети рождались в состоянии асфиксии (у 21,2; 29,5 и 2,9%;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и перинатальными поражениями центральной нервной системы (у 24,2; 29,4 и 5,9%;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Кроме того, у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с контролем дети чаще рождались с респираторным дистресс-синдромом (у 11,8 и 0,0%,  $p < 0,01$  соответственно), конъюгационной желтухой (у 23,5 и 8,8%;  $p < 0,05$ ), синдромом задержки роста плода (у 11,8 и 0,0%;  $p < 0,01$ ), что требовало долечивания на втором этапе выхаживания (у 20,0 и 0,0%;  $p < 0,05$ ). Наши результаты согласуются с данными научной литературы и еще раз подтверждают, что пациентки с привычным невынашиванием демонстрируют более неблагоприятное течение беременности и перинатальные исходы (Кречетова Л. В. и др., 2015).

Лечение угрожающего и привычного выкидыша всем женщинам было проведено в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи в соответствии с приказом МЗ РФ № 1273н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности» от 20 декабря 2012 г. Дополнительно женщинам II подгруппы основной группы проводилась ТЭС-терапия.

При анализе эффективности лечения установлено, что на фоне комплексного лечения в сочетании с ТЭС достоверно быстрее купировались тянущие боли внизу живота и/или в пояснично-крестцовой области, кровянистые выделения из

половых путей ( $p < 0,001$  во всех случаях), происходило улучшение психоэмоционального статуса за счет достоверного повышения балльных оценок самочувствия и настроения по сравнению с подгруппой, где лечение было традиционным ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Оценка последующего течения беременности показала, что у пациенток, получавших ТЭС-терапию, достоверно реже по сравнению с I подгруппой встречались угрожающий поздний выкидыш (32,4 против 59,5%; OR = 0,58; 95% ДИ 0,34–0,93;  $p < 0,05$ ) и плацентарная недостаточность (30,6 против 53,3%; OR = 0,63; 95% ДИ 0,37–0,96;  $p < 0,05$ ).

При анализе исходов беременности установлено, что преждевременных родов было достоверно меньше во II подгруппе по сравнению с I подгруппой (5,0 против 23,8%; OR = 0,31; 95% ДИ 0,09–0,95;  $p < 0,05$ ), достоверно реже выполнялось оперативное родоразрешение в экстренном порядке (5,9 и 26,5% соответственно;  $p < 0,05$ ), по поводу острой гипоксии плода (0,0 и 11,8% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Новорожденные пациенток I подгруппы имели достоверно более низкую среднюю массу тела при рождении по сравнению с таковой у новорожденных II подгруппы и группы контроля ( $2976,18 \pm 123,78$ ;  $3408,53 \pm 71,50$  и  $3479,12 \pm 56,29$  г соответственно;  $p < 0,01$  в обоих случаях) и более низкие средние ростовые показатели ( $49,62 \pm 0,87$ ;  $52,29 \pm 0,39$  и  $52,29 \pm 0,29$  см соответственно;  $p < 0,01$  в обоих случаях).

При оценке состояния новорожденных выявлено, что во II подгруппе по сравнению с I достоверно реже дети рождались в состоянии асфиксии (5,9 против 52,9%; OR = 0,16; 95% ДИ 0,04–0,59;  $p < 0,001$ ), с респираторным дистресс-синдром (2,9 и 20,6% соответственно;  $p < 0,05$ ), церебральной ишемией (5,9 и 23,5%;  $p < 0,05$ ), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (0,0 и 11,8%;  $p < 0,05$ ), синдромом задержки роста плода (2,9 и 20,6%;  $p < 0,05$ ) и переводились на второй этап выхаживания (5,9 против 35,3%; OR = 0,25; 95% ДИ 0,07–0,92;  $p < 0,01$ ).

Как показывают исследования последних лет, в большинстве случаев невынашивание беременности сопровождается нарушениями в иммунной систе-

ме. Стимуляция иммунной системы матери антигенами плода является неотъемлемым условием для обеспечения нормального течения беременности, а чрезмерное их поступление из-за нарушения плацентарных барьеров способствует развитию патологии беременности (Сотникова Н. Ю. и др., 2005). Данный факт позволяет предположить усиление формирования специфических клонов Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше. В ходе исследования установлено, что у женщин в группе сравнения в популяции Th отмечалось достоверно более высокое содержание Tem по сравнению с показателями в контроле ( $p < 0,05$ ). У пациенток основной группы в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов было достоверно ниже содержание Tcm и выше уровень Temra по сравнению с таковым в группе контроля ( $p < 0,01$  в обоих случаях). В основной группе выявлялся более высокий уровень CD4<sup>+</sup> Temra и CD4<sup>+</sup>Tn ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно), на фоне низкого содержания CD4<sup>+</sup>Tem ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой сравнения (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание наивных, центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции периферических CD4<sup>+</sup> лимфоцитов при угрожающем выкидыше**

Показатель	Основная группа (n = 64)	Группа сравнения (n = 34)	Контрольная группа (n = 34)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	39,97 ± 1,58 <sup>x</sup>	33,98 ± 1,71	36,57 ± 1,92
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	32,24 ± 1,21 <sup>**</sup>	35,23 ± 1,24	38,60 ± 1,71
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	23,32 ± 1,48 <sup>x</sup>	28,39 ± 1,70 <sup>*</sup>	22,62 ± 1,89
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	4,11 ± 0,53 <sup>** xx</sup>	2,40 ± 0,36	2,29 ± 0,41

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ; между показателями основной группы и группы сравнения: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>xx</sup> –  $p < 0,01$ .

Проводя анализ уровня наивных клеток и Т-клеток памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) установлено достоверно более высокое содержание Temra и низкое – Tem клеток памяти в основной группе по сравнению с контролем ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно), а также низкий уровень Tcm в основной группе по сравнению с показателями группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Полученные результаты у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем заставляют предположить, что изменения в дифференцировки Т-лимфо-

цитов было связано как с образованием новых, так и с пролиферацией ранее сформировавшихся при предыдущих беременностях долго живущих Т-клеток памяти (Geginat G. et al., 2003).

Таблица 2

**Содержание наивных, центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции периферических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов при угрожающем выкидыше**

Показатель	Основная группа (n = 64)	Группа сравнения (n = 34)	Контрольная группа (n = 34)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	36,96 ± 1,62	33,89 ± 1,52	35,36 ± 2,21
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	11,94 ± 0,62 <sup>x</sup>	16,89 ± 1,62	14,74 ± 1,21
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	22,24 ± 1,08*	26,09 ± 1,63	27,95 ± 1,90
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	28,85 ± 1,54**	25,12 ± 2,14	21,95 ± 1,82

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ; между показателями основной группы и группы сравнения: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$ .

ЦТЛ осуществляют цитолитическое действие в отношении разнообразных клеток-мишеней после образования цитолитического иммунного синапса и направленного выделения Perf и GrB (Ярилин А. А., 2010). Установлено, что в основной группе уровень CD8<sup>+</sup> Temra клеток, продуцирующих Perf<sup>+</sup>, был достоверно выше такового в контроле (16,4 (10,8–21,4) и 7,1 (2,45–10,63)% соответственно;  $p < 0,001$ ), а содержание GrB<sup>+</sup> Temra в основной группе (13,80 (7,14–17,90)%) достоверно превышало показатели в контроле (3,15 (1,73–4,93)%;  $p < 0,001$ ) и группе сравнения (1,30 (0,95–2,38)%;  $p < 0,001$ ). Содержание GrB<sup>+</sup> Tem в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов было достоверно выше в основной группе (6,80 (4,80–12,60)%) по сравнению с группой сравнения (3,25 (1,35–5,90)%;  $p < 0,05$ ). Подобная ситуация может являться дополнительным механизмом в развитии патологии беременности (Сотникова Н. Ю., 2010).

При анализе характера дифференцировки Т-лимфоцитов у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от вида терапии, направленной на пролонгирование беременности, установлено, что после лечения в I подгруппе уровень Tcm клеток в популяции Th оставался по-прежнему низким по сравнению с контролем (33,02 ± 2,14 и 38,60 ± 1,71% соответственно;

$p < 0,05$ ). После комплексной сохраняющей терапии с применением ТЭС в популяции Th отмечалось повышение уровня Tcm, который достоверно не отличался от значений контроля ( $34,56 \pm 2,34$  и  $38,60 \pm 1,71\%$  соответственно;  $p > 0,05$ ). В обеих подгруппах после лечения в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов наблюдалось снижение количества Temга, которое достоверно не отличалось от такового в контрольной группе (I подгруппа –  $3,41 \pm 0,52\%$ , II подгруппа –  $3,18 \pm 1,71\%$ , контроль –  $2,29 \pm 0,41\%$ ;  $p > 0,05$  в обоих случаях). При анализе характера дифференцировки ЦТЛ на системном уровне в зависимости от вида сохраняющей терапии выявлено, что в обеих подгруппах после лечения наблюдалось повышение уровня Tem, достоверно не отличающегося от показателей контроля (I подгруппа –  $25,79 \pm 1,81\%$ , II подгруппа –  $26,57 \pm 3,28\%$ , контроль –  $27,95 \pm 1,90\%$ ;  $p > 0,05$  в обеих подгруппах и между подгруппами). Уровень Temга в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов после лечения как в I ( $31,04 \pm 2,28\%$ ), так и во II ( $28,81 \pm 3,10\%$ ) подгруппах оставался по-прежнему высоким по сравнению с таковым в контрольной группе ( $21,95 \pm 1,82\%$ ) ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Включение ТЭС в схему традиционной сохраняющей терапии позволило в более короткие сроки нормализовать уровень центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции Th, что, скорее всего, может быть обусловлено стабилизацией барьерной функции плаценты (Вусик И. Ф., 2009; Леско В. А. и др., 2005) и феномена сокращения (attrition) за счет снижения уровня антигенной нагрузки и фоновой пролиферации клеток памяти.

Учитывая высокую частоту угрожающего позднего выкидыша, был проведен ретроспективный анализ содержания Tn, Tcm, Tem и Temга в популяциях Т-лимфоцитов после проведенной сохраняющей терапии угрожающего и привычного выкидыша в первом триместре. Установлено, что в популяции ЦТЛ достоверно повышалось содержание Tem клеток памяти у пациенток с рецидивом угрожающего выкидыша по сравнению с теми, беременность которых протекала без повторной угрозы ( $33,50 \pm 2,30$  и  $20,58 \pm 1,53\%$  соответственно;  $p < 0,001$ ). На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша», который основан на определении относительного (процентного) содержания Tem клеток памяти в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов;

при его значении более 23,9% прогнозируют возникновение угрожающего выкидыша во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием. Точность способа – 89,2%, чувствительность – 92,3%, специфичность – 83,3% (приоритетная справка № 2015102235 от 26.01.2015). Повышение содержания CD8<sup>+</sup>Тem клеток у пациенток с рецидивом угрожающего выкидыша после проведенной сохраняющей терапии, скорее всего, обусловлено отсутствием стабилизации барьерной функции плаценты и усиленного поступления антигенного материала плодового происхождения в кровотоки.

Ретроспективный анализ дифференцировки Т-лимфоцитов в зависимости от исхода беременности показал, что у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем, чья беременность завершилась преждевременными родами, процентное содержание CD4<sup>+</sup>Тem клеток было достоверно выше ( $29,88 \pm 2,63\%$ ), а CD4<sup>+</sup>Тn клеток – ниже ( $34,48 \pm 2,32\%$ ), чем при завершении беременности своевременными родами ( $21,04 \pm 1,76$  и  $41,67 \pm 1,86\%$  соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях). При исходе беременности ранним самопроизвольным выкидышем наблюдалось достоверное снижение уровня CD8<sup>+</sup>Тn клеток ( $28,61 \pm 3,51\%$ ) на фоне роста количества CD8<sup>+</sup>Тem клеток ( $25,90 \pm 1,15\%$ ) по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток со своевременными родами ( $37,66 \pm 1,79$  и  $21,08 \pm 1,48\%$  соответственно,  $p < 0,05$  в обоих случаях). Полученные данные позволили разработать дополнительные критерии прогнозирования раннего самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем в первом триместре. Так, при значении CD8<sup>+</sup>Тn, равном 34,2% и менее, прогнозируют самопроизвольный выкидыш. Прогнозирование преждевременных родов возможно при значении CD4<sup>+</sup>Тn, равном 35,2% и менее.

Таким образом, можно предположить, что одним из патогенетических механизмов привычного невынашивания являются нарушения в характере дифференцировки Т-лимфоцитов и усиление их функциональной активности. Угроза прерывания в первом триместре беременности ассоциируется с выраженными изменениями в характере дифференцировки Т-клеток памяти в популяции как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Перенесенная угроза прерывания беремен-

ности в ранние сроки служит манифестным патологическим состоянием в развитии плацентарной недостаточности, что создает условия для неполноценного формирования фетоплацентарного комплекса (Тирская Ю. И., 2010), в результате чего происходит чрезмерная стимуляция антигенами плодового происхождения материнского организма, определяющая неблагоприятный исход беременности (Сотникова Н. Ю., 2010). Развитие угрожающего выкидыша у пациенток с привычным невынашиванием, скорее всего, происходит за счет усиленного поступления клеток плодового происхождения в организм матери при нарушении барьерной функции формирующейся плаценты и активации Т-клеток памяти, сформировавшихся при предыдущих беременностях, что обеспечивает быстрый и мощный иммунный ответ при данной беременности. Применение традиционной сохраняющей терапии в комплексе с ТЭС позволяет улучшить психоэмоциональный статус, в более быстрые сроки купировать симптомы угрозы прерывания и нормализовать уровень центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, что положительно влияет на дальнейшее течение беременности, родов и состояние новорожденных.

## ВЫВОДЫ

1. Риск развития угрозы прерывания беременности в первом триместре гестации повышен у женщин, проживающих в сельской местности (ОР = 1,87; ОР = 1,42 соответственно), с сексуальным дебютом до 18 лет (ОР = 2,02; ОР = 1,42 соответственно), хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ОР = 1,76; ОР = 1,66 соответственно), бактериальным вагинозом (ОР = 1,87; ОР = 1,36 соответственно), имеющих в анамнезе гинекологические операции (ОР = 1,8; ОР = 1,38 соответственно); завершивших первую беременность медицинским абортom (ОР = 2,06; ОР = 1,33 соответственно), страдающих ожирением (ОР = 1,61; ОР = 1,42 соответственно).
2. У пациенток с привычным невынашиванием дополнительными факторами возникновения угрозы прерывания в первом триместре являются: повторный брак (ОР = 1,37), олигоменорея (ОР = 1,38), наличие в анамнезе неопухолевых заболеваний шейки матки (ОР = 1,35), хронического пиелонефрита (ОР = 1,48), ангины (ОР = 1,47), рецидивирующего назолабиального герпеса (ОР = 1,35).

3. Для женщин с угрожающим ранним выкидышем характерна более высокая частота осложнений настоящей беременности (угрожающий поздний выкидыш, плацентарная недостаточность), неблагоприятные перинатальные исходы (асфиксия при рождении, перинатальное поражение центральной нервной системы) по сравнению с неосложненным течением беременности. Для пациенток с угрожающим и привычным выкидышем дополнительно характерна более высокая частота раннего самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, рождения детей с респираторным дистресс-синдромом, конъюгационной желтухой, задержкой внутриутробного развития.
4. Пациентки с угрозой прерывания и привычным невынашиванием характеризуются низким содержанием периферических CD4<sup>+</sup> центральных и CD8<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти, высоким уровнем CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> терминально-дифференцированных клеток памяти, высоким уровнем CD8<sup>+</sup> терминально-дифференцированных клеток, продуцирующих Perforin и Granzyme B. У женщин с угрожающим спорадическим выкидышем выявлено только высокое содержание CD4<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти.
5. Завершение беременности ранним самопроизвольным выкидышем при привычном невынашивании беременности ассоциируется с низким уровнем периферических CD8<sup>+</sup> наивных клеток и высоким содержанием CD8<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти, а завершение преждевременными родами – с повышением содержания CD4<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти на фоне снижения пула CD4<sup>+</sup> наивных клеток. Низкое содержание CD8<sup>+</sup> наивных клеток может использоваться в качестве дополнительного критерия прогнозирования раннего самопроизвольного выкидыша, а низкое содержание CD4<sup>+</sup> наивных клеток – преждевременных родов.
6. Высокое содержание CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup> клеток в CD8<sup>+</sup> лимфоцитарном гейте (более 23,9%) позволяет с точностью 89,2% прогнозировать развитие рецидива угрожающего выкидыша во втором триместре гестации после проведения сохраняющей терапии у женщин с угрожающим и привычным выкидышем.

7. Включение в комплексную сохраняющую терапию транскраниальной электростимуляции при привычном выкидыше приводит к нормализации пониженного содержания  $CD4^+$  центральных клеток памяти, улучшению психоэмоционального статуса женщины, способствует более быстрому купированию симптомов угрозы прерывания. Независимо от вида проводимой терапии происходит нормализация уровня  $CD4^+$  терминально-дифференцированных и  $CD8^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти, но она не влияет на количество  $CD8^+$  терминально-дифференцированных клеток памяти.
8. Использование транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении угрожающего и привычного выкидыша достоверно снижает риск развития плацентарной недостаточности (ОР = 0,63), угрожающего позднего выкидыша (ОР = 0,58), преждевременных родов (ОР = 0,31), рождения детей в состоянии асфиксии (ОР = 0,16), дети реже требуют дальнейшего долечивания на втором этапе выхаживания (ОР = 0,25) по сравнению с традиционной сохраняющей терапией.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При постановке беременной на учет необходимо учитывать следующие факторы риска возникновения угрожающего выкидыша: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, бактериальный вагиноз, сексуальный дебют до 18 лет, проживание в сельской местности, гинекологические операции в анамнезе; завершение первой беременности медицинским абортом, ожирение. При ведении пациенток с привычным выкидышем следует учитывать дополнительно следующие факторы: повторный брак, нарушение менструальной функции по типу олигоменореи, наличие в анамнезе неопухолевых заболеваний шейки матки, хронического пиелонефрита, ангины, рецидивирующего назолабиального герпеса.
2. В комплексное лечение угрожающего привычного выкидыша рекомендуется включать транскраниальную электростимуляцию с использованием аппарата «Трансиар-05», генерирующего прямоугольные импульсы тока частотой 77,5 Гц, длительностью импульса 3,5 мс, силой тока не более 2 мА, продолжительностью одного сеанса 30 минут, курсом 10 сеансов. Применение дан-

ной процедуры в составе комплексного лечения позволяет не только купировать проявления угрожающего выкидыша, но и предотвратить поздние гестационные осложнения.

3. Для прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша во втором триместре гестации у женщин с привычным невынашиванием беременности после проведения сохраняющей терапии рекомендуется определять относительное содержание CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup> клеток в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов и при его значении более 23,9% прогнозировать данное осложнение беременности с точностью 89,2%, чувствительностью 92,3%, специфичностью 83,3%.
4. В качестве дополнительного диагностического критерия прогнозирования самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим привычным выкидышем рекомендуется определять уровень периферических CD8<sup>+</sup>Tn клеток и при значении равном 34,2% и менее прогнозировать данный исход беременности с точностью 63,8% (чувствительность – 100,0%, специфичность – 56,4%), а при уровне CD4<sup>+</sup>Tn клеток, равном 35,2% и менее, – преждевременные роды с точностью 72,9% (чувствительность – 66,7%, специфичность – 74,4%).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций*

1. Внутриклеточная продукция перфорина и гранзима В клетками памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов при угрозе прерывания беременности / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Кадырова // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 97–98.
2. Особенности дифференцировки Т-лимфоцитов при угрозе прерывания / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 2 (57). – С. 43–46.
3. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем привычном выкидыше / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Кадырова // *Российский иммунологический журн.* – 2015. – Т. 9(18). № 1 (1). – С. 28-29.
4. Особенности содержания наивных клеток и Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при рецидиве угрожающего привычного выкидыша / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Мишарина // *Российский иммунологический журн.* – 2015. – Т. 9 (18). № 2 (1). – С. 391–392.

5. Дифференцировка Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше / Н. Ю. Борзова, **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, А. И. Малышкина // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 24–28.

*Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов*

6. Особенности дифференцировки Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше и влияние на нее транскраниальной электростимуляции / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, А. Ю. Николаенкова // XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»: матер. форума. – М., 2014. – С. 69–70.
7. Особенности дифференцировки Т-лимфоцитов у женщин с привычным невынашиванием в ранние сроки / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // *Бюл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова*. – 2013. – Прил. 2. – С. 45–46.
8. Особенности дифференцировки Т-лимфоцитов при невынашивании беременности в ранние сроки гестации / Л. В. Кадырова, Н. Ю. Борзова, **Н. И. Иваненкова** // *Российский иммунологический журн.* – 2013. – Т. 7(16), № 2–3. – С. 275.
9. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем раннем выкидыше / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Кадырова // *Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года»*. – Иваново, 2014. – С. 39–41.
10. Влияние инфекционного фактора на характер дифференцировки Т-лимфоцитов в популяции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрозе прерывания беременности в ранние сроки / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. – М., 2013. – С. 122–123.
11. Клиническое обоснование применения транскраниальной электростимуляции в терапии угрожающего привычного выкидыша / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, А. Ю. Николаенкова // *Проблемы городского здравоохранения : сб. науч. тр. / под ред. засл. деят. науки РФ, д-ра мед. наук, проф. Н. И. Вишнякова*. – СПб., 2015. – С. 254–258.
12. **Иваненкова, Н. И.** Факторы риска привычного невынашивания / Н. Ю. Борзова, **Н. И. Иваненкова** // *Проблемы городского здравоохранения : сб. науч. тр. / под ред. засл. деят. науки РФ, д-ра мед. наук, проф. Н. И. Вишнякова*. – СПб., 2015. – С. 254–258.
13. **Иваненкова, Н. И.** Иммунологическое обоснование применения транскраниальной электростимуляции в терапии привычного невынашивания беременности / **Н. И. Иваненкова** // *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. II Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием*. – Иваново, 2015. – С. 137.
14. **Иваненкова, Н. И.** Клинико-иммунологическое обоснование применения транскраниальной электростимуляции в терапии угрожающего привычного выкидыша / **Н. И. Иваненкова** // *Тезисы VII Ежегодной научной конферен-*

ции молодых ученых и специалистов // Трансляционная медицина. – 2015. – Апрель, прил. 2. – С. 38.

15. Характеристика внутриклеточной продукции цитолитических молекул клетками памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем выкидыше / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // Материалы III Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства» // Журн. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV. – С. 42–43.
16. **Иваненкова, Н. И.** Дифференцировка периферических Т-лимфоцитов у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от исхода беременности / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова // Материалы XV Всероссийского научного форума с международным участием им. академика В.И. Иоффе // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – С. 180.
17. **Иваненкова, Н. И.** Особенности содержания наивных клеток и Т-клеток памяти в популяциях CD4+ и CD8+ лимфоцитов при рецидивирующей угрозе прерывания у женщин с привычным выкидышем / Н. Ю. Борзова, **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Сотникова // Новости дерматовенерологи и репродуктивного здоровья. – 2015. – № 2. – С. 37–38.
18. **Иваненкова, Н. И.** Возможности использования транскраниальной электростимуляции в терапии угрожающего привычного выкидыша / **Н. И. Иваненкова**, Н. Ю. Борзова, А. Ю. Николаенкова // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сб. науч. тр. – Иваново, 2015. – С. 83–87.
19. **Иваненкова, Н. И.** Немедикаментозная терапия угрожающего привычного выкидыша / Н. Ю. Борзова, **Н. И. Иваненкова**, М. Л. Добрынина // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : матер. III Межрегион. науч.-практ. конф. – Иваново, 2015. – С. 143–145.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	доверительный интервал
МАТ	моноклональное антитело
ОР	относительный риск
ТЭС	транскраниальная электростимуляция
ЦТЛ	цитотоксические Т-лимфоциты
CD	кластер дифференцировки
FITC	флюоресцеинизотиоцианат
Gr B	Granzyme B
PCR	полимеразная цепная реакция
PE	фикоэритрин
PerCP	перидинин-хлорофил протеин 5.5
Perf	Perforin
ROC	кривая операционных характеристик
Tcm	центральные клетки памяти
Tem	претерминально-дифференцированные клетки памяти
Temra	терминально-дифференцированные клетки памяти
Th	Т-хелперы
Tn	наивные клетки

ИВАНЕНКОВА Наталья Ивановна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ  
ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать «\_\_» марта 2016 г. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печать плоская. Печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.