

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Ивановский научно-исследовательский институт  
материнства и детства имени В. Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

ИВАНЕНКОВА

Наталья Ивановна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ  
ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 — Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

БОРЗОВА Надежда Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

СОТНИКОВА Наталья Юрьевна

Иваново — 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе привычного выкидыша .....	11
1.2. Иммунологические аспекты угрожающего и привычного выкидыша .....	19
1.3. Транскраниальная электростимуляция в терапии угрожающего и привычного выкидыша .....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1. Организация работы и объем исследований .....	32
2.2. Методы исследования .....	33
2.3. Статистическая обработка данных .....	37
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП .....	39
3.1. Медико-социальный статус беременных женщин исследуемых групп .....	39
3.2. Течение и исход беременности в исследуемых группах .....	54
3.3. Течение беременности у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от вида сохраняющей терапии .....	63
3.4. Исход беременности у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от вида сохраняющей терапии .....	68
Глава 4. ХАРАКТЕР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ УГРОЖАЮЩЕМ ВЫКИДЫШЕ .....	75
4.1. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше .....	75

4.2. Характеристика внутриклеточной продукции цитолитических молекул клетками памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше . . . . .	78
4.3. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше в зависимости от вида терапии, направленной на пролонгирование беременности . . . . .	81
Глава 5. ХАРАКТЕР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-ХЕЛПЕРОВ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ И ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ И ПРОВОДИМОЙ СОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ . . . . .	86
5.1. Характеристика периферических CD4 <sup>+</sup> и CD8 <sup>+</sup> клеток памяти, характер внутриклеточной продукции цитолитических молекул CD8 <sup>+</sup> клетками памяти у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности . . . . .	86
5.2. Характер дифференцировки клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при рецидиве угрожающего выкидыша после проведенной сохраняющей терапии у женщин с угрожающим и привычным выкидышем . . . . .	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .	94
ВЫВОДЫ . . . . .	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	121
ПРИЛОЖЕНИЕ . . . . .	146

## ВВЕДЕНИЕ

Этиология спорадического и привычного невынашивания беременности различна. Если первое часто обусловлено хромосомными аномалиями плода, то второе имеет более сложный генез и обусловлено чаще родительскими причинами [23].

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 гестационного процесса [33]. Как показывают исследования последних лет, плацента, выполняющая барьерную функцию и ограждающая иммунную систему плода от воздействия материнских иммунокомпетентных клеток, не является абсолютно непроницаемым барьером для антигенов плода [226]. Поступление их в кровоток беременной женщины может приводить к функциональным изменениям в ее иммунной системе. Достаточная продолжительность гестационного процесса позволяет предположить возможность формирования «иммунологической памяти», сопровождающейся изменением процесса дифференцировки Т-лимфоцитов и формированием особых пулов Т-клеток памяти, характеризующихся различной экспрессией ряда адгезионных и функциональных молекул [55]. Изменения цитолитических свойств, продукция цитокинов и цитолитических молекул связана с переходом клеток на новую стадию дифференцировки [180].

В настоящее время имеются работы, показывающие, что при патологии беременности, в частности при гипертензивных расстройствах во время беременности, в периферической крови изменяется дифференцировка Т-лимфоцитов [71]. Однако в литературе практически отсутствуют данные о характере дифференцировки Т-лимфоцитов при угрожающем спорадическом и привычном выкидыше. Также в современной литературе нет данных о влиянии сохраняющей терапии при привычном невынашивании

на характер дифференцировки наивных клеток и Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем привычном выкидыше.

В последнее время большое внимание уделяется применению немедикаментозных методов лечения во время беременности, одним из которых является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) [28]. За счет стимуляции подкорковых структур головного мозга происходит выработка опиоидов, прежде всего  $\beta$ -эндорфинов, которые совместно с адренокортикотропным гормоном модулируют норадренергическую передачу через  $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, что способствует снижению тонуса миометрия, улучшению маточно-плацентарного кровообращения и нормализации барьерной функции плаценты [14, 30, 51, 52]. В литературе отсутствуют данные о применении ТЭС в комплексном лечении угрожающего привычного выкидыша, однако имеются немногочисленные работы, посвященные применению ТЭС в терапии угрожающих преждевременных родов [34] и угрожающего спорадического выкидыша [75]. Проведенные новые исследования позволят в дальнейшем усовершенствовать тактику ведения беременных с привычным невынашиванием.

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

### **Задачи научного 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**

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.

При самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре отмечается низкий уровень периферических  $CD8^+$  наивных клеток и высокое содержание  $CD8^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти; при преждевременных родах — высокий уровень  $CD4^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти и низкий —  $CD4^+$  наивных лимфоцитов.

Впервые выявлена связь между высоким уровнем претерминально-дифференцированных  $CD8^+$  клеток памяти и развитием угрожающего выкидыша во втором триместре после лечения привычного выкидыша в ранние сроки беременности.

Применение транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии привычного выкидыша нормализует дифференцировку  $CD4^+$  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.

### **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  $CD8^+$  клеток памяти после проведенного лечения угрозы прерыва-

ния при привычном 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.

### **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  $CD8^+CD45RA^-CD62L^-$  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.



## **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.

## **Степень достоверности полученных результатов**

Степень достоверности полученных результатов подтверждается за счет достаточного количества клинических наблюдений, использования различных статистических методов. Обследованы 82 женщины с угрожающим и привычным выкидышем (до и после проведения сохраняющей терапии), 36 пациенток с угрозой прерывания без привычного невынашивания, 34 пациентки без угрозы прерывания в течение всего срока гестации.

## **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.

## **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).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 5 — в рецензируемых в 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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе привычного выкидыша

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности (НБ), так как данная патология долгие годы не имеет тенденции к снижению, несмотря на существующий прогресс в вопросах диагностики, профилактики во время и вне беременности [166]. Как показывают исследования последних лет, данное осложнение беременности отрицательно сказывается не только на репродуктивном здоровье женщины, но приводит к психоэмоциональным нарушениям, снижению работоспособности, социальной адаптации, увеличению числа разводов, что делает эту проблему не только медицинской, но и социально значимой [56, 77, 85, 121].

Высокая и достаточно стабильная частота данной патологии в течение многих лет объясняет ее актуальность. Распространенность НБ составляет 10—25% исходов всех беременностей [11, 24, 49, 66, 68, 76, 81, 85, 90, 175, 179]. По данным В. Е. Радзинского и др. [84, 86], НБ в первом триместре беременности может достигать 50% (по некоторым литературным данным — 80% [211]). Однако большое число очень ранних и субклинически протекающих выкидышей не учитываются [31]. Как правило, после прерывания беременности в результате воздействия большого количества неблагоприятных факторов возникает комбинированный ответ организма в виде гормонального дисбаланса, развития острого воспаления плодместилища и вегетативных расстройств, тем самым снижается адаптационный потенциал женского организма [135].

К формированию привычного НБ приводят неоднократные выскабливания стенок полости матки после прерывания беременности, что также являет-

ся причинами развития воспалительных заболеваний наружных и внутренних половых органов, формирования спаечного процесса органов малого таза, патологии шейки матки, матки и маточных труб [15].

По принятой в России терминологии, НБ — это самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель гестации, считая с первого дня последней менструации [62, 107]. В настоящее время четкого определения привычного невынашивания нет. Так, по терминологии Всемирной организации здравоохранения, привычное невынашивание беременности (ПНБ) — это наличие у женщины в анамнезе подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроке от зачатия до 22 недель. Однако установлено, что риск невынашивания повторной беременности после первого выкидыша составляет 13—17%, что приблизительно сопоставимо с частотой спорадического выкидыша в популяции, но по мере возрастания числа спорадических выкидышей риск прерывания последующей беременности резко возрастает [49, 87, 100, 204]. При наличии в анамнезе двух самопроизвольных прерываний беременности риск последующего НБ возрастает более чем в 2 раза и составляет 36—38%, а при наличии трех — достигает 40—45% [104, 194]. Учитывая тот факт, что вероятность последующего прерывания беременности после двух и трех выкидышей приблизительно одинакова, то диагноз ПНБ можно считать правомерным уже после двух последовательно произошедших выкидышей [81, 107, 127].

Первый триместр беременности является самым сложным и важным периодом гестационного процесса, так как именно в этот временной отрезок происходят основные критические этапы: имплантация, плацентация, гистогенез и органогенез. Процесс пролиферации и дифференцировки клеток в данный временной отрезок чрезвычайно активен, а формирующаяся ткань плаценты еще не может обеспечить защитную функцию в полном объеме и при воздействии неблагоприятных внешних или внутренних факторов может приводить к патологическому течению беременности, в частности к ее прерыванию [18].

Этиологические факторы НБ в большинстве своем хорошо изучены, однако одни из них способны приводить к закладке аномального эмбриона, другие же — создавать неблагоприятные условия для его нормального развития [31, 67]. Данное осложнение беременности является мультифакториальной патологией, так как не существует только одной причины, которая способна приводить к ранним репродуктивным потерям, поэтому необходимо говорить о комплексе факторов, способствующих срыву компенсаторных механизмов, направленных на защиту плода от отторжения материнским организмом, что вызывает трудности при решении этой проблемы [3, 5, 76, 81, 107, 145, 159, 232, 238].

В настоящее время исчерпывающая классификация причин НБ в мировой литературе отсутствует [86, 103, 106, 109, 180]. Поэтому все факторы можно разделить на две большие группы: социально-биологические и медицинские [107].

К социальным факторам, оказывающим существенное влияние на течение беременности, можно отнести: неустойчивость семейной жизни, репродуктивный возраст матери (моложе 20 и старше 40 лет), низкий социально-экономический статус, неблагоприятное воздействие условий внешней среды, профессиональные вредности (радиационные и химические воздействия), курение (более 10 сигарет в день), алкоголизм, токсикомания, наркомания, расовая принадлежность [41, 73, 118, 139].

Основные медицинские факторы, которые приводят к НБ: генетические [81, 142, 158, 231], эндокринные [25, 188, 211, 217, 221], анатомические (аномалии развития матки, генитальный инфантилизм, истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии, миома матки, генитальный эндометриоз) [25, 104, 237], инфекции с преимущественно половым путем передачи [64, 102, 153], иммунологические [32, 33, 57, 181], немаловажное значение имеет наличие экстрагенитальной патологии у матери [73, 139], а также «мужской» фактор [87, 91, 210].

Среди причин НБ ранних сроков одно из первых мест занимают генетические, под которыми подразумеваются хромосомные аномалии эмбриона или

самого плода, которые появляются в результате слияния двух родительских клеток с точечными мутациями в наборе хромосом [66]. Большинство хромосомных поломок может быть наследственно не обусловлено и возникает «de novo» в гаметах родителей вследствие нарушений процессов мейоза или на ранних стадиях деления зиготы как следствие нарушений митоза. По данным литературы, хромосомные аномалии при ПНБ составляют примерно 7—10% от всех причин невынашивания. Чаще всего они наследуются от родителей, чем возникают «de novo» [73, 107, 151, 154]. Многие исследователи склоняются к мнению, что при появлении выраженных симптомов угрозы прерывания в ранние сроки гестации сохранять данную беременность нецелесообразно из-за невозможности исключения грубой генетической патологии у эмбриона, и это является своеобразным инструментом естественного отбора [66, 107].

Особое внимание исследователей в последние годы уделено тромбофилическим нарушениям, приводящим к НБ разных сроков, таким как первичная (генетически обусловленные) тромбофилия: дефицит антитромбина III, лейденовская мутация, дефицит протеинов S и C, мутация гена протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия; вторичная (приобретенные тромбофилии) — наиболее часто встречающийся антифосфолипидный синдром (АФС) — тромбофилия иммунного генеза [17, 25, 73, 74, 111, 148, 151, 157, 174]. Среди пациенток с ПНБ АФС устанавливается от 3—5 до 27—42% случаев [25, 73, 85, 111].

Частота эндокринных причин при НБ ранних сроков в среднем составляет 8—20%, однако большее значение имеет гиперандрогения различного генеза. Эндокринная патология способствует нарушению функции рецепторного аппарата эндометрия, что проявляется недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), гиперпролактинемией, гипо- и гиперфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом, нарушением углеводного обмена [46, 73, 99, 107, 108, 123].

Гиперандрогения при НБ встречается в 21—32% случаев. Данная патология характеризуется избыточной продукцией андрогенов в сетчатой зоне коры

надпочечников и яичников (адреногенитальный синдром, синдром поликистозных яичников, гиперандрогения смешанного генеза). Чаще всего при НБ имеют место стертые неклассические формы гиперандрогении, выявляемые при нагрузочных пробах или непосредственно во время беременности [1, 99, 105].

При наличии гиперандрогении любого генеза беременность чаще всего прерывается в I триместре по типу несостоявшегося выкидыша (*missed abortion*) — ранняя внутриутробная гибель и задержка плода в полости матки, или же по типу анэмбрионии (син. *blighted ovum*, *anembryonic pregnancy*, «empty sac») [1, 2]. Если беременность не прервалась на ранних этапах и прогрессировала, следующим критическим моментом является развитие функциональной истмико-цервикальной недостаточности, которая имеет место у 40% женщин, а также тяжелой плацентарной и фетоплацентарной недостаточности, в отдельных случаях приводящих к внутриутробной гибели плода [1].

По данным научной литературы, гипофункция яичников встречается у 5—60%, а по наблюдениям некоторых авторов — даже у 85% женщин с ПНБ, и характеризуется нарушением лютеиновой фазы менструального цикла с чередованием ановуляторных и овуляторных циклов [73, 84, 105]. Установлено, что у женщин фертильного возраста неполноценная II фаза наблюдается в 6—10% случаев [203]. Недостаточная продукция прогестерона ведет к нарушению должной секреторной трансформации в эндометрии (недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков и других веществ, необходимых для адекватной инвазии бластоцисты и последующего развития и васкуляризации трофобласта), что приводит либо к НБ ранних сроков, либо к формированию ранней фетоплацентарной недостаточности при прогрессирующей беременности [73, 111].

Нарушение функции щитовидной железы оказывает влияние на выработку гонадотропных гормонов и функцию гонад. При избыточной выработке тиреоидных гормонов происходит повышение базального уровня лютеинизирующего гормона и подавление преовуляторного пика, следствием чего может явиться нарушение лютеиновой фазы либо ановуляция и бесплодие. Дефицит

гормонов щитовидной железы тормозит циклическую продукцию гонадотропных гормонов, снижает чувствительность яичников к фолликулостимулирующему, лютеинизирующему гормонам, пролактину, что может приводить к угнетению функции яичников, развитию НЛФ, подавлению овуляции, нарушению менструальной функции, бесплодию [73]. Достаточно часто у беременных с ПНБ в 21% случаев имеют место бессимптомные аутоиммунные нарушения функции щитовидной железы [107], что требует наблюдения и лечения у эндокринолога, так как риск прерывания последующих беременностей при данной патологии возрастает.

При аномалии развитии женских половых органов НБ встречается в 10—15% случаев, особое место занимают аномалии развития матки, как врожденные (внутриматочной перегородки (частичная или полная), седловидной, двурогой, очень редко двойной матки, гипоплазии матки) [73, 83, 119], так и приобретенные анатомические аномалии женской репродуктивной системы (миома матки, генитальный эндометриоз, внутриматочные синехии (синдром Ашермана) и истмико-цервикальная недостаточность), возникшие вследствие многократных выскабливаний стенок полости матки при гинекологических манипуляциях [22, 25, 65, 107, 171].

НБ у женщин с миомой матки составляет, по данным разных авторов, от 30 до 75% [12, 26]. Инфантилизм в 34% случаев является причиной самопроизвольного прерывания беременности [104].

В популяции истмико-цервикальная недостаточность диагностируется у 1—9% пациенток с НБ, однако в литературе данные колеблются от 5,2 до 40,0% [22, 81, 92, 107].

Нарушение толерантности к глюкозе (сахарный диабет) в последнее время является достаточно распространенной патологией. В зависимости от степени тяжести сахарного диабета течение беременности может осложниться не только угрозой прерывания на любом сроке гестации, но и внутриутробной гибелью плода. Следовательно, для того чтобы получить благоприятный исход



желанной беременности при сахарном диабете, необходимо надлежащим образом проводить контроль уровня гликемии натощак и своевременно корректировать повышенный уровень глюкозы в крови еще на этапе планирования и на протяжении всего периода беременности [61, 73].

Наличие у женщины экстрагенитальной патологии также может стать одной из причин НБ, т. к., по литературным данным, около 70% беременных страдают хроническими соматическими заболеваниями сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной и эндокринной систем, органов пищеварительного тракта [44, 138].

В литературе широко обсуждается «мужской фактор» как причина невынашивания беременности, что обусловлено неполноценностью сперматогенеза (олиго-, поли-, тератозоо- и лейкоцитоспермия) и может приводить к патологии формирования плода и трофобласта, обуславливая неадекватный иммунный ответ материнского организма на антигены отцовского происхождения [76, 97, 107, 151, 210].

Вопрос об этиологической роли инфекции широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Одни исследователи утверждают, что инфекции — одна из наиболее значимых причин в структуре репродуктивных потерь как при угрозе спорадического, так и привычного выкидыша [107]. Другие склонны думать, что для спорадического прерывания наличие инфекционного агента, возможно, играет роль, но для привычного — нет [25, 29, 147].

В настоящее время нет строго определенных микроорганизмов, которые провоцируют потерю беременности, т. к. часто выявляются их ассоциации. Даже в случае, когда прямое воздействие инфекционного агента на плод отсутствует, то за счет персистенции микроорганизмов в эндометрии с формированием хронического эндомиометрита способствуют морфофункциональным нарушениям в репродуктивной системе, что может приводить к нарушению или остановке развития эмбриона [85, 109]. Наибольшее значение среди персистирующих инфекций имеют герпесвирусные инфекции (*Cytomegalo-*

*virus, Herpes simplex virus, Varicella-zoster*), энтеровирусные инфекции (Коксаки А и В), вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита В и С, аденовирусы [25, 76]. По данным В. М. Сидельниковой и др. (2010), у женщин с НБ диагноз хронического эндометрита при обследовании вне беременности гистологически подтверждается в 73,1% случаев и в 86,7% отмечена персистенция условно-патогенных микроорганизмов эндометрия. Последние десятилетия характеризуются сменой возбудителей гениталий и течением воспалительного процесса [7, 48, 104, 104]. По данным зарубежных авторов (Goldenberg R. L., 2005), одно из первых мест в этиологии НБ занимают условно-патогенные урогенитальные инфекции, которые в 12—17% случаев приводят к самопроизвольному прерыванию беременности [10, 88, 107, 109, 120]. При выявлении урогенитальной инфекции в первом триместре угроза прерывания беременности выявляется практически у каждой второй женщины, а у каждой пятой заканчивается самопроизвольным ее прерыванием. При наличии урогенитальных инфекций, кроме невынашивания, происходит нарушение процесса имплантации, а в последующем и плацентации, способствуя формированию вторичной плацентарной недостаточности, которая может служить причиной угрозы прерывания беременности [43]. По данным научной литературы, у пациенток с угрозой прерывания беременности чаще обнаруживаются микоплазменная (21,1%) или хламидийная (51,6%) инфекции [25, 107, 116]. В отношении уреоплазменной инфекции как фактора невынашивания беременности продолжаются споры, но известно, что данный микроорганизм может являться проводником вирусной инфекции, поэтому при его обнаружении в генитальном тракте женщины необходимо проводить вирусологическое исследование [36].

Немаловажное значение в структуре невынашивания беременности занимают социальные факторы [139]. В литературе имеются данные о взаимосвязи эмоциональных факторов и развития осложнений беременности [134, 224]. Женщины с угрозой прерывания беременности склонны к нейротизму,

экзальтированности, смене системы ценностей, самооценки. Угроза выкидыша может стать причиной ограничения поведения, что приводит к ограничению свободы в действиях и поступках [134]. Подобные изменения оказывают неблагоприятное влияние на течение последующих беременностей и родов [195, 219]. Установлено, что пациентки с привычным выкидышем имеют низкие уровни как физического, так и психического здоровья, более высокий уровень тревожности [195, 219].

Наличие психосоциального стресса является одним из факторов угрозы прерывания беременности, оказывает влияние на процессы адаптации организма матери к беременности и может препятствовать формированию иммунологической толерантности [172, 224].

Таким образом, НБ представляет собой мультифакториальную проблему [79]. Причины, которые способны оказывать влияние на способность женщины вынашивать беременность, могут действовать или одновременно, или последовательно. Выявление этих негативных факторов является необходимым с практической точки зрения, поскольку их знание способствует более эффективному проведению профилактических мероприятий.

## **1.2. Иммунологические аспекты угрожающего и привычного выкидыша**

По современным представлениям, иммунная система матери играет важную роль в обеспечении нормального течения гестационного процесса, а нарушения в ней способны приводить к невынашиванию [6, 33, 64, 96].

Изучение самых тонких механизмов, лежащих в основе гестационного процесса, на сегодняшний день является важным, поскольку частота НБ, снизившись до определенного уровня, длительное время остается неизменной [63].

В первую очередь это связано с недостаточным количеством знаний о процессах, обеспечивающих физиологическое течение беременности, а также об их нарушениях, которые приводят к той или иной акушерской патологии. Детальное выяснение этих механизмов имеет не только теоретическое, но и практическое значение для предупреждения и лечения НБ.

Беременность, с иммунологической точки зрения, представляет собой аллотрансплантант, имеющий на 50% чужеродные материнскому организму антигены отцовского происхождения. В процессе гестации при постоянном контакте материнской иммунной системы с антигенами семиаллогенного плода не только не происходит его отторжение, а наоборот, плод оказывается под мощной защитой материнского организма [33, 98, 168, 183, 226]. Спустя 96 часов после оплодотворения клетки развивающегося эмбриона начинают экспрессировать МНС (Major Histocompatibility Complex — главный комплекс гистосовместимости) антигены отцовского происхождения, что обуславливает постоянный контакт иммунной системы матери с антигенами семиаллогенного плода [33, 98, 168, 183, 226].

Плацента, выполняющая барьерную функцию, препятствует массивному поступлению антигенов плода в кровотоки матери. При гемохориальном типе плаценты материнский и плодовый кровотоки разделены [63], однако плацента не представляет собой полностью непроницаемый барьер. Во многих работах было показано, что на протяжении всей беременности в кровотоке матери имеются небольшие фрагменты ворсин хориона, микрочастицы синцитиотрофобласта ДНК плода [98, 152, 170, 178, 202, 225, 226]. Присутствие различного материала в кровотоке матери, несущем эмбриональные антигены, и продолжительная персистенция фетальных клеток способствуют развитию микрохимеризма. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что данное явление допускает присутствие в материнском организме до 1% чужеродных клеток от общего числа клеток индивида [144]. При развитии патологии во время беременности (преэклампсии, досрочное прерывание

беременности) наблюдается увеличение числа клеток микрохимер плодового происхождения в организме матери [213, 233], что, скорее всего, может приводить к развитию аутоиммунных и цитотоксических реакций, направленных на отторжение ткани плаценты и плода [220]. По мнению ряда исследователей, в периферической крови женщины при развитии патологии во время беременности при нарушении барьерной функции плаценты происходит рост антигенного материала плодового происхождения [33, 226]. Следовательно, для физиологического течения гестационного процесса стимуляция материнской иммунной системы антигенами плодового происхождения является неотъемлемой частью [33], чрезмерная же ведет к развитию патологии беременности вследствие нарушения плацентарных барьеров [206].

На сегодняшний день имеется большое количество теорий, которые пытаются растолковать феномен неотторжения плода [149, 150, 162, 205], однако ни одна из предложенных гипотез не способна до конца объяснить его суть. Основными рабочими гипотезами на настоящий момент являются: теория об иммуномодулирующих свойствах клеток трофобласта и уникальном наборе антигенов главного комплекса гистосовместимости, экспрессируемый на клетках трофобласта [150], инволюция тимуса во время гестации [155], продукция блокирующих растворимых факторов, поддерживающих иммунное равновесие при беременности [178], усиление активности клеток с супрессивным действием [162, 205], изменение баланса в соотношении Т-хелперов 1-го и 2-го типов в сторону преобладания Th2 [33, 149].

Достаточно длительный непосредственный контакт разнообразных антигенов плода с материнскими лимфоцитами во время беременности дает право предположить возможность формирования «иммунологической памяти», что сопровождается изменением характера дифференцировки Т-лимфоцитов и формированием особых пулов Т-клеток памяти [98, 149, 152, 202, 215]. Развитие иммунологической памяти является очень важным феноменом, который формируется в ходе иммунного ответа на антиген, обеспечивает способность выра-

батывать клетки памяти, что является одним из основных кардинальных отличий адаптивного от врожденного иммунитета [141]. Также формирование клеток памяти обеспечивает вторичный иммунный ответ, который является более мощным, быстрым и результативным, чем первичный [185, 187].

Феномен иммунологической памяти в настоящее время является наиболее изучаемой проблемой фундаментальной иммунологии. Однако основные исследования проводились в области онкологии [190], инфекционной иммунологии [185, 187, 218] и при аутоиммунной патологии, в частности при ревматоидном артрите [208].

Во время гестационного процесса формируется иммунологическая толерантность организма матери к плоду за счет регуляции материнского иммунного ответа активированными клонами Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, регуляторными Т-лимфоцитами, естественными киллерами, макрофагами и продуцируемыми ими цитокинами [33]. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что в динамике беременности [38] и при различных гипертензивных расстройствах [71] отмечаются изменения в характере дифференцировки наивных клеток и Т-клеток памяти, однако при угрожающем привычном выкидыше в литературе данные отсутствуют.

На первом этапе развития адаптивных реакций иммунной системы происходит доставка антигена в органы иммунной системы и процесс презентации антигена специфичным клоном лимфоцитов [141]. Основным звеном в запуске реакций адаптивного иммунитета является популяция Т-хелперов, которые при усилении функциональной активности определенной субпопуляции способны определять тип иммунного ответа [141]. Одним из важных компонентов эффекторной стадии иммунного ответа являются цитотоксические Т-лимфоциты, которые осуществляют цитолитическое действие в отношении различных клеток-мишеней за счет продукции различных цитолитических молекул и цитокинов, а также индукции апоптоза [141]. На настоящий момент известно, что функциональная активность цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов определяется стадией их дифференцировки [55, 115, 173, 216].

В последние годы существенно поменялось представление о характере дифференцировки Т-лимфоцитов. В процессе формирования иммунного ответа образуются клетки памяти, которые проходят ряд последовательных этапов, имеющих свои особенности [185, 187, 197, 222]. В настоящее время предложены разнообразные модели формирования Т-клеток памяти, по-разному трактующие стадийность их дифференцировки [191, 192, 197, 198]. Одной из популярных моделей является линейный путь, предполагающий последовательное развитие клеток памяти по схеме: наивные клетки → коротко живущие эффекторные клетки → клетки памяти [228]. В последнее время также появилась теория, что от одной наивной клетки могут дифференцироваться как эффекторные, так и Т-клетки памяти [223]. Предполагается, что развитие клеток памяти происходит либо при значительном снижении концентрации антигена, либо после его удаления [197]. Эффекторные клетки способны утрачивать свои функциональные свойства и быстро уходить в апоптоз после длительной антигенной стимуляции с уменьшением числа Т-клеток памяти, со снижением эффекторного потенциала, что является прототипом линейной модели [185, 222]. Однако после элиминации антигена эффекторные клетки способны трансформироваться в клетки памяти и восстанавливать свои свойства [185, 222]. Возможность параллельного формирования клеток памяти и из пула эффекторных клеток, и непосредственно из наивных лимфоцитов после антигенной стимуляции, или формирование пула коротко живущих эффекторных клеток и клеток памяти из наивных клеток продемонстрирована в более поздних работах [184, 186, 234].

После контакта с антигеном процесс формирования клеток памяти запускается от нескольких часов до 3—5 дней [160, 180, 207, 216, 223]. Наивные клетки после взаимодействия со специфическим антигеном дифференцируются в короткоживущие эффекторные клетки и клетки памяти [146, 228]. Согласно литературным данным, переход клеток на новые этапы дифференцировки связан с изменением экспрессии изоформ молекул CD45 и наличием молекул L-селектина (CD62L) [173, 216].

В соответствии с экспрессией изоформ CD45 молекул, наличием CD62L и CCR7 молекул принято выделять 4 пула Т-лимфоцитов: наивные клетки (Tn), центральные клетки памяти (Tcm), претерминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти (Tem) и терминально-дифференцированные клетки памяти (Temra), которые различаются между собой фенотипом и обладают различными эффекторными функциями, в частности продукцией фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерферона гамма (INF $\gamma$ ), гранзима В и перфорины [173, 181, 207, 216, 235].

Пул наивных клеток имеет фенотип CD45RA+CD45RO-CD62L+CCR7+CD27+CD28+ [117]. Этот пул лимфоцитов не примирован в отношении конкретного антигена и слабо продуцирует цитокины, поэтому не способен выполнять эффекторную функцию [141]. После контакта с антигеном, представленным дендритными клетками, Tn клетки активируются, переключаются на синтез низкомолекулярных изоформ CD45RO. Исследования, проведенные D. Namann et al. в 1996 году, показали, что переключение фенотипа CD45RA+ на CD45RO+ проходит через стадию двойных позитивных CD45RA+CD45RO+ клеток [117]. На данном этапе дифференцировки происходит формирование пула коротко живущих (Tcm) клеток памяти, имеющих фенотип CD45RA-CD45RO+CD62L+CCR7+CD28+CD11a+/CD18+CD11b+/CD18+CD49d+. Согласно литературным данным, эти клетки появляются на третий день после контакта с антигеном [180]. Цитотоксические Т-лимфоциты на этой стадии дифференцировки в большом количестве продуцируют TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , гранзима В и перфорины [173]. Т-хелперы на данной стадии продуцируют комплекс цитокинов, характерных для Т-хелперов либо 1 типа, либо 2 типа [163, 180]. Tcm клетки памяти не обладают эффекторными функциями, хотя достаточно быстро способны отвечать на повторную антигенную стимуляцию, которая может быть представлена не только дендритными, но и другими антигенпрезентирующими клетками. Часть пула Tcm клеток при завершении иммунного ответа продолжает циркулировать в кровотоке, тем самым обеспечивая про-



явление феномена иммунологической памяти, а часть — гибнет, уходя в апоптоз [168, 117, 177, 196].

Среди клеток памяти выделяют так называемые эффекторные клетки, которые в своем развитии проходят через две стадии —  $T_{em}$  клетки памяти, имеющие фенотип  $CD45RA-CD45RO+CD62L-CCR7-CD28+/-$ , и  $T_{emra}$  (наиболее зрелые) клетки памяти, имеющие фенотип  $CD45RA+CD45RO-CD62L-CCR7-CD28-CD11a+CD11b+CD49d+FasL+$  [163, 164, 173, 216, 228].  $T_{em}$  и  $T_{emra}$  клетки памяти способны появляться через 24 часа после антигенной стимуляции, локализуются преимущественно в нелимфоидных органах и в слизистых [139, 190, 193, 218]. Пул  $T_{em}$  клеток памяти поляризован в отношении продукции цитокинов и цитолитических молекул, а  $T_{emra}$  клеток памяти является наиболее мощным продуцентом цитокинов, устойчивым к апоптозу благодаря высокому уровню экспрессии  $CD95L$  молекул.  $T_{emra}$  — наиболее длительно живущие клетки памяти, которые способны циркулировать в периферической крови в течение всей жизни человека [68, 117, 173].

Однако в литературе отсутствуют данные о характере дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем привычном выкидыше, лишь немногочисленные работы посвящены изучению дифференцировки Т-лимфоцитов в популяции Т-хелперов при развитии самопроизвольного выкидыша в первом триместре [38]. Проводились исследования по экспрессии  $CD45RA+$  и  $CD45RO+$  молекул  $T_H$  клеток и Т-клеток памяти в плаценте и периферической венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами. В литературе также описан характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне в динамике беременности, установлено снижение содержания  $T_{em}$  клеток памяти в популяции периферических Т-хелперов во втором и третьем триместрах и уменьшение уровня  $T_{em}$  клеток памяти в первом и во втором триместрах в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов [38]. Имеются немногочисленные работы, посвященные изучению содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов на системном и локальном уровнях при неосложненном течении бере-

менности [33]. По некоторым литературным данным, для физиологической беременности в третьем триместре гестации характерно преобладание в крови CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>, тогда как для гестоза — повышение содержания CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> [93]. В исследовании, проведенном Н. Ю. Сотниковой и др., установлено снижение уровня CD45RO<sup>+</sup> клеток в периферической венозной крови у беременных с гестозом [33]. В работах, посвященных изучению относительного содержания периферических 45RO<sup>+</sup> лимфоцитов в популяции Т-хелперов при преэклампсии, было выявлено увеличение данного пула клеток при данной акушерской патологии [143, 200].

В настоящее время большое количество работ посвящено изучению характера дифференцировки Т-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах во время беременности, где процесс дифференцировки лимфоцитов с образованием клеток памяти в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов изучен более подробно [16, 50, 71]. Согласно данным Д. Д. Гасановой (2012), в периферической венозной крови беременных с гипертензивными расстройствами наблюдалось повышение числа Temra клеток памяти с фенотипом CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup> в популяции Т-хелперов [16], которые быстро активируются и способны осуществлять эффекторную функцию при непосредственном контакте с антигеном без длительного процесса его презентации [173, 216, 235]. Исследование Ю. Ю. Лазаревой (2013) выявило увеличение количества Temra клеток памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности [50].

Таким образом, в настоящее время недостаточно работ, посвященных изучению содержания Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, находящихся на различных стадиях дифференцировки, и проявления ими функциональной активности при угрожающем привычном и спорадическом выкидыше. Изменения дифференцировки Т-лимфоцитов при угрозе невынашивания беременности на ранних сроках могут играть важную роль в развитии ее патогенетических механизмов.

### **1.3. Транскраниальная электростимуляция в терапии угрожающего и привычного выкидыша**

Использование физических методов традиционно является важной составляющей лечения акушерской и гинекологической патологии. Физиолечение может стать как основным, так и вспомогательным методом в комплексе лечебных мероприятий, включающих медикаментозное и/или оперативное лечение, лечебную физкультуру, диетическое питание и т. д. При применении физических факторов в терапии той или иной патологии наблюдается целый ряд положительных эффектов: сокращение сроков лечения, снижение лекарственной нагрузки на организм, безболезненный лечебный эффект, возможность профилактировать осложнения и рецидив заболевания [132]. Использование аппаратных физических методов позволяет строго дозировать режим воздействия для достижения оптимального результата. Процесс поглощения живыми тканями физической энергии (электрической, лучевой, магнитной и др.) и преобразование ее в биологические реакции является основным эффектом физиотерапии [132]. Достигнутый результат зависит от конкретного фактора, количества и разовой дозы полученных процедур. Только при проведении курсового лечения, но не при однократном использовании физиотерапевтического метода, можно достигнуть оптимального эффекта. Лекарственные средства способны проходить через плацентарный барьер и оказывать не всегда благоприятное влияние на развитие плода, кроме того нередко могут встречаться аллергические реакции или противопоказания у матери к тому или иному лекарственному средству. Применение физических методов лечения позволяет снизить дозу лекарственных препаратов и уменьшить нежелательное воздействие на плод [28].

Одним из немедикаментозных методов лечения является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) [28]. Она основана на электрическом

воздействии на головной мозг через покровы черепа, направленном на избирательную активацию защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, которые расположены в подкорковых структурах, их работа осуществляется с участием эндорфина и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов [51]. Клиническая эффективность ТЭС-терапии была подтверждена при проведении специальных исследований с применением двойного слепого контроля в России, Болгарии и Израиле, а также 20-летним опытом практического применения [51]. На начальном этапе разработки данного метода при помощи модифицированного ядерно-магниторезонансной томографии было определено наиболее оптимальное положение электродов, которые обеспечивали подведение тока к антиноцицептивной системе, а при проведении скрининговых экспериментов на животных — оптимальные характеристики электрических импульсов для ее активации [51]. При дальнейших исследованиях области мозга, активируемые ТЭС с выработанным режимом, выделялись с помощью ауторадиографических (поглощение  $[^3\text{H}]$ -дезоксиглюкозы и иммуноцитохимических (экспрессия C-FOS) методов [51]. Процесс активации нейрохимических процессов антиноцицептивной системы при использовании ТЭС-терапии исследовался с применением радиоиммунохимического (эндорфин, мет-энкефалин) и биохимического (серотонин-5-НТ) методов, а также с помощью фармакологических агонистов и антагонистов. Данные, полученные с помощью ядерно-магниторезонансной томографии, показывают, что только сагиттально направленный ток, проходя по двум интракраниальным путям (спинномозговой жидкости базальных цистерн и интравентрикулярно), может достигнуть антиноцицептивной системы [51]. ТЭС в выработанном режиме способна избирательно активировать эндорфин- и серотонинергические механизмы антиноцицептивной системы. Наблюдается существенное возрастание концентрации главного опиоида гипоталамуса ( $\beta$ -эндорфина) в структурах мозгового ствола, дорсальных рогах спинного мозга, в спинномозговой жидкости и плазме крови, и мет-энкефалина — в спинномозговой жидкости [51].

В литературе описаны три основных типа эффекта ТЭС: центральные (анальгезия, стабилизация гемодинамики, купирование болевого синдрома) [53, 58, 69, 165, 189], периферические (замедление роста опухолей, модуляция динамики остро фазового ответа при воспалении, ускорение заживления кожных ран, язвенных дефектов слизистой оболочки желудка, очага некроза при инфаркте миокарда) [13, 27, 40] и смешанные (антистрессорный, противозудный, антитоксический) [37, 94, 131].

Имеются данные о способности опиоидных пептидов оказывать иммуномодулирующее действие за счет наличия в различных клетках периферической крови (лимфоцитах, нейтрофилах, тромбоцитах) специфических опиатных рецепторов. Использование ТЭС-терапии оказывает положительное влияние и в интраоперационный период, за счет активации антиноцицептивной системы снижается частота септических осложнений на 50—70%. Подобный эффект реализуется за счет повышения фагоцитарной активности, активации нейтрофилов и моноцитов, в то время как применение анестезиологического пособия в послеоперационном периоде способствует иммунодепрессии [95]. В работе А. В. Рубцовенко и др. (2005) доказано, что под воздействием ТЭС происходит активация гуморального иммунитета [35].

Применение ТЭС в практической медицине способствует нормализации психофизиологического статуса (снятие стресса и утомления, в частности при синдроме хронической усталости; устранение депрессивных расстройств; повышение нейропсихической устойчивости); купированию болевых синдромов (спондилогенные и тригеминальные боли; послеоперационные; головные боли и боли у пациентов с онкозаболеваниями); нормализации артериального давления (при нейрогенной гипертонии, вегетососудистой дистонии, в том числе при нарушениях климактерического периода); стимуляции процессов репарации (заживление ран и ожогов, трофических язв, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, токсического гепатоза, острого инфаркта миокарда); купированию различных аллергических реакций (атопической бронхиальной астмы, аллергического ринита); оказывает антинаркотическое действие (сня-

тие абстинентного синдрома и аффективных нарушений у наркоманов и алкоголиков) [128—130]. Метод широко используется в акушерской (лечение угрожающего выкидыша и преждевременных родов, купирование токсикозов первой половины беременности, подготовка к родам в сроке беременности 38—40 недель, анальгезия в родах) и гинекологической (лечение предменструального синдрома, альгодисменореи, нарушений менструальной функции, генитального эндометриоза, нейровегетативных расстройств при климактерическом синдроме) практике [28, 81].

Модулирование функционального состояния вегетативной нервной системы при помощи ТЭС приводит к увеличению функциональных резервов организма беременной женщины, повышается готовность организма к родам, снижается риск неблагоприятных перинатальных исходов.

К эндокринным эффектам опиоидов относится торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибирование гонадотропной секреции гипоталамо-гипофизарного комплекса [30].

В ряде публикаций имеются данные об участии эндогенных опиоидных пептидов в регуляции взаимоотношений материнского и плодового организмов. Бета-эндорфины совместно с адренорегулирующим гормоном модулируют норадренергическую передачу, являются одним из звеньев всей адаптивной функции в системе регуляции защитных сил организма при их напряжении во время беременности. В свою очередь адренергические влияния в матке реализуются через  $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы способствуя снижению тонуса миометрия. При применении ТЭС-терапии улучшается маточно-плацентарный кровоток, что способствует нормализации не только дыхательной функции плаценты, но, вероятно, и эндокринной, позволяя сохранять и пролонгировать беременность. Опиоиды участвуют в синтезе гонадотропинов в аденогипофизе и либеринов, совместно с дофаминергическими структурами регулируют секрецию пролактина. Кроме того, в литературе имеются данные, которые доказывают влияние ТЭС на синтез прогестерона [20, 80].

Стабилизация деятельности центральных механизмов сосудистой регуляции за счет действия эндорфинов с параллельным улучшением реологических характеристик крови (уменьшение вязкости плазмы, замедление агрегации эритроцитов) способствует лечению хронической фетоплацентарной недостаточности, которая развивается в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока вследствие патологической сократительной деятельности матки при невынашивании беременности [14].

У пациенток с ПНБ наличие психовегетативной дисфункции способствует поддержанию патологических изменений в тех органах и системах, которые обеспечивают развитие беременности [79]. Психофизиологические изменения личности, нарушения процесса перекисного окисления липидов и микроциркуляции взаимосвязаны между собой и являются одной из причин развития патологических изменений адренорецепторного аппарата тромбоцитов, патологии иммунной системы [79].

Таким образом, ТЭС-терапия, основанная на избирательной активации защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, — высокоэффективный метод безлекарственного лечения, он практически не имеет побочных эффектов и содержит узкий перечень противопоказаний, что позволяет широко применять его в акушерско-гинекологической практике.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация работы и объем исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — д-р мед. наук, доц. А. И. Малышкина). Отбор пациентов осуществлялся на базе стационара гинекологической клиники ФГБУ «ИВНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России, ОБУЗ «Городская клиническая больница № 8» женской консультации № 2 г. Иванова и ОБУЗ «Родильный дом № 1» женской консультации № 4 г. Иванова. Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией, заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, проф. Н. Ю. Сотникова). На каждую пациентку заполнялась специально разработанная «Карта обследования женщин», в которую выкопировывались данные анамнеза, результаты исследований и наблюдений из индивидуальной карты беременной и родильницы, истории болезни женщины, истории развития новорожденного. Каждая пациентка давала письменное информированное согласие на участие в исследованиях.

Всего обследовано 152 беременных в сроке 5—10 недель, которых подразделили на три группы:

- в контрольную группу вошли 34 женщины без угрозы прерывания в течение всей беременности;
- основную группу составили 82 беременные с угрожающим и привычным выкидышем на момент обследования (O20.0; O26.2 по МКБ-10). У всех женщин было два и более последовательных самопроизвольных прерывания беременности в ранние сроки, предшествующие данной беременности;
- в группу сравнения включены 36 пациенток с угрозой прерывания беременности на момент обследования без ПНБ (O20.0 по МКБ-10). Группа



была отобрана для уточнения патогенетических механизмов формирования привычного невынашивания.

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-терапией.

Критериями включения женщин в основную группу и группу сравнения являлись наличие клинических признаков угрожающего самопроизвольного выкидыша: кровянистые выделения из половых путей в небольшом количестве или сочетание тянущих болей внизу живота и/или боли в пояснично-крестцовой области с кровянистыми выделениями. В исследование не были включены пациентки с неразвивающейся беременностью, с беременностью, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, с тяжелой экстрагенитальной патологией, многоплодной беременностью, острыми инфекционными заболеваниями на момент обследования. У всех женщин был прослежен исход беременности.

Исследования проводились с одобрения локального этического комитета ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **2.2. Методы исследования**

1. Анкетирование. До и после лечения пациенткам основной группы проводили тестирование при помощи анкет САН (самочувствие, активность, настроение). Оценивались подвижность, скорость и темп протекания функций

(активность), сила, состояние здоровья, утомляемость (самочувствие), а также эмоциональное состояние (настроение) пациенток [124]. Время прохождения теста — 5—10 минут. Анкета состояла из 30 пар противоположных характеристик, по которым исследуемых просили оценить свое состояние. К каждой категории (самочувствие, активность, настроение) относилось по 10 пар характеристик. Женщины оценивали свое состояние по многоступенчатой шкале индексов (3 2 1 0 1 2 3), расположенных между каждой парой противоположных характеристик. Заполненная анкета расшифровывались по цифровому коду оценочных баллов. Оценки, превышающие 6 баллов, считались высокими и свидетельствовали о благоприятном состоянии исследуемых. Оценки ниже 4 баллов считались низкими и свидетельствовали о неблагоприятном состоянии.

2. Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, общий осмотр, наружное и внутреннее акушерское исследование.

3. Проводилось полное клинико-лабораторное обследование.

4. Инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование проводилось на приборе ультразвуковой диагностики «SSD-200» фирмы «Алока Ко. ЛТД» (№ 94/167-1996, Япония).

5. Консультации специалистов (терапевта, эндокринолога, иммунолога, генетика).

6. Материалом для иммунологического исследования служила периферическая венозная кровь, взятая из кубитальной вены.

### ***Получение сыворотки периферической крови***

Для исследования сывороточного содержания различных биологических продуктов в сухую центрифужную пробирку отбирали 1 мл крови, оставляли до полного свертывания на 10—15 минут, затем при использовании длинной

иглы сгустки крови осторожно обводили по стенке пробирки и центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 минут. Отделившуюся от сгустка сыворотку аликвотами по 200 мкл разливали в пробирки типа Эппендорф и хранили в холодильнике при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования. При необходимости сыворотку хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### ***Выделение моноклеарных клеток***

Для исследований методом проточной цитофлуориметрии кровь забирала в центрифужную пробирку с 2,7%-ным раствором ЭДТА из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора. Выделение лимфоцитов из периферической крови осуществляли традиционным методом скоростного центрифугирования при 1500 об./мин в градиенте плотности фиколл-урографина ( $d=1,078$ ).

### ***Проточная цитофлуориметрия***

Поверхностный фенотип лимфоцитов и содержание клеток, внутриклеточно продуцирующих Perforin и Granzyme B в популяции  $\text{CD8}^+$  лимфоцитов, определяли с помощью моноклональных антител (мАТ) методом проточной цитофлуориметрии на цитометре «FACSCanto II» с использованием программного обеспечения «FACSDiva» («Becton Dickinson», США). В качестве флюорохромных меток использовали флюоресцеин изотиоцианат (FITC), фикоэритрин (PE), аллофикоцианин (APC) и перидинин-хлорофил протеин 5.5 (PerCP-Cy5.5). Фирмы-производители и клоны используемых в исследовании мАТ приведены в таблице 1.

Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-производителя. При проведе-

нии проточной цитофлуориметрии клетки использовали в конечной концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл. К 50 мкл суспензии клеток в концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл одновременно добавляли 20 мкл мАТ, меченных PerCP-Cy5.5, 20 мкл мАТ, меченных APC и 20 мкл мАТ, меченных FITC, инкубировали 30 минут в темном месте при комнатной температуре, затем в 1 мл фосфатного буфера (PBS), содержащего 0,1%-ный азид натрия, клетки отмывали и фиксировали в соответствии со стандартной процедурой.

Таблица 1

## Панель моноклональных антител, использованных в исследовании

№ п/п	мАТ	Клон	Изотип	Фирма-производитель	Флюорохромная метка
1.	Human CD8	RPA-T8	Mouse IgG1	eBioscience, США	PerCP-Cy5.5
2.	Human CD4	ОКТ4	Mouse IgG2b	eBioscience, США	PerCP-Cy5.5
3.	Human CD45RA	HI100	Mouse IgG2b	eBioscience, США	APC
4.	Human CD62L	DREG56	Mouse IgG1	eBioscience, США	FITC
5.	Human Granzyme B	GB11	Mouse IgG1	eBioscience, США	PE
6.	Human Perforin	δG9	Mouse IgG2b	eBioscience, США	PE

Примечание: FITC — флюоресцеинизотиоцианат, PE — фикоэритрин, APC — аллофикоцианин, PerCP-Cy5.5-перидинин-хлорофил протеин 5.5.

Содержание клеток, внутриклеточно продуцирующих Granzyme B, Perforin в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, оценивали с использованием процедуры внутриклеточного окрашивания клеток с применением коммерческого набора «FIX & PERM cell permeabilization reagents» («Invitrogen», США) для пермеабилзации клеточной мембраны. При проведении процедуры внутриклеточного окрашивания клетки, предварительно меченные анти-CD8<sup>+</sup>, анти-CD62L<sup>+</sup> и анти-CD45RA<sup>+</sup> мАТ, в соответствии со стандартным протоколом, сначала фиксировали в течение 15 минут в 100 μl фиксирующего буфера А из набора «FIX & PERM cell permeabilization reagents». Далее клетки инкуби-

ровали со 100  $\mu$ l пермеабилзирующего буфера В и с анти-GrB-мАТ, анти-Perf-мАТ для внутриклеточного окрашивания. В дальнейшем клетки фиксировали в соответствии со стандартной процедурой и использовали для проведения цитометрического анализа.

Для анализа неспецифического окрашивания использовали «Simultest Control» (мышинные IgG1-FITC + IgG2a-PE) («Becton Dickinson», США). Для оптимального наложения окна дискриминации (гейта) для лимфоцитов на точечном графике прямого и бокового светорассеяния клетки метили анти-CD45-FITC и анти-CD14-PE мАТ («Becton Dickinson», США). При анализе лимфоцитарный гейт включал не менее 95—98% клеток с фенотипом CD45<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>. В каждом образце анализировали 10 000 клеток и более. В программе «CELLQuest Pro» («Becton Dickinson», USA) проводился анализ результатов.

### *Проведение иммуноферментных исследований*

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере «Multiscan EX Labsystems» (Финляндия) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) определяли уровень антител классов IgM и IgG к HSV1, 2, CMV, EBV, Chlamydia trachomatis и Toxoplasma gondii, IgA и IgG антител к Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, IgG антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae. Анализ проводился в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распре-

деления по критериям Колмогорова — Смирнова, Лиллифорса и Шапиро — Уилка. В тех случаях, когда распределение показателей соответствовало нормальному, данные представляли в виде средней величины ( $M$ ) и стандартной ошибки средней ( $m$ ), достоверность различий показателей в группах определялась по  $t$ -критерию Стьюдента и считали достоверными при  $p < 0,05$ . В случае несоответствия распределения количественных признаков закону нормального распределения данные представляли в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (25—75 перцентиль), проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрических критериев Вальда — Вольфовица, Колмогорова — Смирнова, Манна — Уитни и считали достоверными при статистической значимости  $p < 0,05$ .

Для оценки факторов риска развития ПНБ рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ 95%). Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ).

Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0.», «MicrosoftOffice 2007», «MedCalc» и «OpenEpi».

## **Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП**

### **3.1. Медико-социальный статус беременных женщин исследуемых групп**

В гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ОБУЗ «Городская клиническая больница № 8» женской консультации № 2 г. Иванова и ОБУЗ «Родильный дом № 1» женской консультации № 4 г. Иванова были обследованы 152 беременные женщины в сроке гестации 5—10 недель. Исход беременности прослежен у 152 пациенток. Были определены следующие клинические 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 — МКБ-10). У всех женщин было два и более последовательных самопроизвольных прерываний беременности в ранние сроки, предшествующих данной беременности;
- в группу сравнения включены 36 пациенток с угрозой прерывания беременности на момент обследования, без привычного невынашивания беременности (O20.0 — МКБ-10). Набрана для уточнения патогенетических механизмов формирования привычного невынашивания.

В зависимости от вида лечения, направленного на пролонгирование беременности, основная группа была подразделена еще 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-терапией.

Сравнительная характеристика данных медико-социального статуса обследованных представлена в таблицах 2—8.

Возраст женщин варьировал от 22 до 41 года (табл. 2). Средний возраст пациенток в сравниваемых группах достоверных различий не имел 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 ( $p > 0,05$  во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между группами). Во всех группах преобладало число беременных в возрасте 26—30 лет: в контрольной группе — 55,9%, в группе сравнения — 38,9%, в основной группе — 43,9%. Возраст до 25 лет был у 17,6% пациенток контрольной группы, у 27,8% — группы сравнения и у 13,4% — основной группы ( $p > 0,05$  во всех случаях). Возраст 36 лет и старше в контроле был у 8,8% женщин, в группе сравнения — у 13,9%, в основной группе — у 14,6% ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 2

Возрастной состав женщин обследуемых групп

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Средний возраст, лет	$30,34 \pm 0,48$	$30,55 \pm 0,65$	$30,15 \pm 0,71$	$28,69 \pm 0,80$	$28,94 \pm 0,68$
До 25 лет, абс. (%)	11 (13,4%)	4 (9,5%)	7 (17,5%)	10 (27,8%)	6 (17,6%)
26–30 лет, абс. (%)	36 (43,9%)	20 (47,6%)	16 (40,0%)	14 (38,9%)	19 (55,9%)
31–35 лет, абс. (%)	23 (28,0%)	11 (26,2%)	12 (30,0%)	6 (16,7%)	6 (17,6%)
36 лет и старше, абс. (%)	12 (14,6%)	7 (16,7%)	5 (12,5%)	5 (13,9%)	3 (8,8%)



При анализе условий проживания было установлено, что городскими жителями являлись 100,0% пациенток контрольной группы, 80,6% – группы сравнения и 73,9% – основной группы (табл. 3). Беременные с угрозой прерывания достоверно чаще являлись жительницами сельской местности по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без угрозы (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,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3

## Условия проживания обследуемых женщин

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Город, абс. (%)	65 (79,3%)**	32 (76,2%)**	33 (82,5%)**	29 (80,6%)**	34 (100,0%)
Сельская местность, абс. (%)	17 (20,7%***)	10 (23,8%)**	7 (17,5%)**	7 (19,4%)*	0 (0,0%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,42 (1,19–1,7)	1,85 (1,36–2,52)	1,75 (1,27–2,50)	1,87 (1,29–2,72)	—

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

При сравнении образовательного уровня и социального положения установлено, что беременные всех групп достоверно различались по данному параметру ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 4).

Большинство беременных в основной группе, в отличие от женщин группы сравнения, были замужем (95,1 и 66,7% соответственно,  $p < 0,05$ ), реже проживали в незарегистрированном браке (7,3 и 33,3% соответственно,  $p < 0,05$ ) (табл. 5). Однако женщины с привычным выкидышем достоверно чаще состояли в повторном браке по сравнению с контролем (15,9 против 0,0%; ОР 1,37; 95% ДИ 1,13–1,67,  $p < 0,001$ ).

Таблица 4

Сравнительная характеристика образовательного уровня  
и социального положения обследуемых женщин, абс. (%)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Среднее образование	9 (11,4%)	5 (11,9%)	4 (10,0%)	6 (16,7%)	8 (23,5%)
Среднее специальное образование	23 (28,0%)	14 (33,3%)	9 (22,5%)	10 (27,8%)	5 (14,7%)
Высшее образование	50 (61,0%)	23 (54,8%)	27 (67,5%)	20 (55,6%)	21 (61,8%)
Работающие	70 (85,4%)	35 (83,3%)	35 (87,5%)	32 (88,9%)	28 (82,4%)
Неработающие	11 (13,4%)	6 (14,3%)	5 (12,5%)	4 (11,1%)	7 (20,6%)

Таблица 5

Семейное положение женщин обследуемых групп

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Замужем, абс. (%)	78 (95,1%) <sup>x</sup>	38 (90,5%)	40 (100,0%)	24 (66,7%)	28 (82,4%)
Незарегистрированный брак, абс. (%)	6 (7,3%) <sup>x</sup>	4 (9,5%)	2 (5,0%)	12 (33,3%)	6 (17,6%)
Повторный брак, абс. (%)	13 (15,9%) <sup>***</sup>	7 (19,0%) <sup>**</sup>	6 (15,0%) <sup>*</sup>	2 (5,6%)	0 (0,0%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,37 (1,13–1,67)	1,7 (1,20–2,41)	1,68 (1,15–2,48)	—	—

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , с группой сравнения: <sup>x</sup> –  $p < 0,01$ .

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 ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 6). Раннее менархе (до 11 лет) отмечено у 1 женщины контрольной группы и у 3 беременных основной, в группе сравнения данная категория женщин отсутствовала. Позднее менархе (старше 16 лет) в группе контроля не выявлено, в группе сравнения выявлено у 2 (5,6%), в основной группе — у 4 (4,9%) пациенток ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 6

Возраст менархе, характер менструальной функции и начала половой жизни у женщин обследуемых групп

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Средний возраст менархе, абс. (%)	$13,39 \pm 0,13$	$13,31 \pm 0,18$	$13,50 \pm 0,20$	$13,08 \pm 0,19$	$13,21 \pm 0,16$
Раннее менархе (до 11 лет), абс. (%)	3 (3,7%)	0 (0,0%)	3 (7,5%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
Позднее менархе (после 16 лет), абс. (%)	4 (4,9%)	2 (4,8%)	2 (5,0%)	2 (5,6%)	0 (0,0%)
Олигоменорея, абс. (%)	14 (17,1%)*	7 (16,7%)*	7 (17,5%)*	4 (11,1%)	1 (2,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,38 (1,14–1,68)	1,7 (1,20–2,41)	1,75 (1,23–2,50)	—	—
Средний возраст начала половой жизни, лет	$17,96 \pm 0,21$	$18,24 \pm 0,37$	$17,88 \pm 0,26$	$18,36 \pm 0,50$	$18,50 \pm 0,19$
Сексуальный дебют до 18 лет, абс. (%)	35 (42,7%)**	17 (40,5%)*	18 (45,0%)**	17 (47,2%)**	5 (14,7%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,42 (1,15–1,75)	1,67 (1,16–2,41)	1,81 (1,24–2,66)	2,02 (1,32–3,10)	—

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Нарушение менструального ритма по типу олигоменореи встречалось у 2,9% женщин контрольной группы, у 11,1% группы сравнения и у 17,1% основной группы (17,1 против 2,9%; ОР 1,38; 95% ДИ 1,14–1,68;  $p < 0,001$  по сравнению с контролем).

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, в основной группе –  $17,96 \pm 0,21$  года ( $p > 0,05$  во всех случаях). Однако отмечено, что сексуальный дебют до 18 лет был достоверно чаще у пациенток с угрозой прерывания по сравнению с контролем (группа сравнения: 47,2 против 14,7%; ОР 2,02; 95% ДИ 1,32–3,10 ( $p < 0,01$ ) и основная группа: 42,7 против 14,7%; ОР 1,42; 95% ДИ 1,15–1,75 ( $p < 0,01$ ) соответственно).

Сравнительный анализ перенесенных гинекологических заболеваний обследованных показал, что их отсутствие наблюдалось лишь у 27,8% женщин группы сравнения и у 24,4% пациенток основной группы, что достоверно реже, чем в группе контроля — 76,5% ( $p < 0,001$  в обоих случаях) (табл. 7).

Неопухолевые заболевания шейки матки встречались во всех группах, однако в основной группе достоверно чаще, чем контрольной (32,9 против 11,8%; ОР 1,35; 95% ДИ 1,09—1,66;  $p < 0,05$ ). При лечении патологии шейки матки применяли диатермо- или криокоагуляцию: в группе сравнения — у 2 (5,6%) пациенток, в основной — у 10 (12,2%) женщин, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (0,0%;  $p < 0,05$  в обоих случаях).

Достоверно чаще у пациенток с угрожающим ранним выкидышем, чем в контрольной группе, в анамнезе диагностировался бактериальный вагиноз (группа сравнения: 19,4 против 2,9%; ОР 1,87; 95% ДИ 1,29–2,72;  $p < 0,05$ ; и основная группа: 13,4 против 2,9%; ОР 1,36; 95% ДИ 1,11–1,67;  $p < 0,05$ ).

## Анализ гинекологического анамнеза женщин обследуемых групп

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Неопухольевые заболевания шейки матки, абс. (%)	27 (32,9%)*	14 (33,3%)*	13 (32,5%)*	10 (27,8%)	4 (11,8%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,35 (1,09–1,66)	1,61 (1,12–2,32)	1,61 (1,10–2,36)	—	—
Диатермо-, криокоагуляция шейки матки, абс. (%)	10 (12,2%)* <sup>x</sup>	6 (14,3%)*	4 (10,0%)*	2 (5,6%)	0 (0,0%)
Бактериальный вагиноз, абс. (%)	11 (13,4%)*	6 (14,3%)	6 (15,0%)	7 (19,4%)*	1 (2,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,36 (1,11–1,67)	—	—	1,87 (1,29–2,72)	—
Воспалительные заболевания органов малого таза, абс. (%)	42 (51,2%)* <sup>***</sup>	24 (57,1%)* <sup>***</sup>	18 (45,0%)* <sup>***</sup>	17 (47,2%)* <sup>***</sup>	3 (8,8%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,66 (1,33–2,06)	2,14 (1,51–3,03)	2,07 (1,44–2,97)	1,76 (1,28–2,42)	—
Миома матки малых размеров, абс. (%)	6 (7,3%)	2 (4,8%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (5,9%)
Бесплодие, абс. (%)	4 (4,9%)	3 (7,1%)	1 (2,5%)	6 (16,7%)	0 (0,0%)
Гинекологические операции, абс. (%)	19 (23,2%)* <sup>***</sup>	11 (26,2%)* <sup>***</sup>	8 (20,0%)* <sup>***</sup>	6 (16,7%)* <sup>***</sup>	1 (2,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,38 (1,17–1,62)	1,89 (1,39–2,57)	1,81 (1,29–2,53)	1,83 (1,21–2,68)	—
Гинекологические заболевания в анамнезе отсутствуют, абс. (%)	20 (24,4%)* <sup>***</sup>	6 (14,3%)* <sup>***</sup>	14 (32,5%)* <sup>***</sup>	10 (27,8%)* <sup>***</sup>	26 (76,5%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , с группой сравнения: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$ .

На наличие в анамнезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза достоверно чаще указывали пациентки группы сравнения (47,2 против 8,8%; ОР 1,76; 95% ДИ 1,28–2,42;  $p < 0,001$ ) и основной группы (52,2 против 8,8%; ОР 1,66; 95% ДИ 1,33–2,06;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. Гинекологические операции в анамнезе достоверно чаще выявлялись у женщин группы сравнения и основной по сравнению с контрольной (16,7 против 2,9%; ОР 1,83; 95% ДИ 1,22–2,74;  $p < 0,001$  для группы сравнения; и 23,2 против 2,9%; ОР 1,38; 95% ДИ 1,17–1,62;  $p < 0,001$  для основной группы без достоверных различий между группами). Такие заболевания, как миома матки малых размеров, бесплодие, встречались во всех группах ( $p > 0,05$ ).

В результате анализа акушерского анамнеза было выявлено достоверно большее число повторнобеременных первородящих пациенток в группе сравнения (58,3%) и в основной группе (57,3%) по сравнению с контролем (2,9%,  $p < 0,001$  в обоих случаях). Первобеременными в группе сравнения были 22,2%, в основной — 0,0%, в контрольной — 52,9% ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  соответственно по сравнению с контрольной группой). Первые роды предстояли 15 (44,1%) женщинам контрольной группы, 8 (22,2%) — группы сравнения и 35 (42,7%) — основной группы ( $p > 0,05$  во всех случаях без достоверных различий между основными подгруппами) (табл. 8).

Анализ данных предыдущих беременностей позволил установить, что в контрольной группе своевременные роды были у 14 (41,2%) женщин, преждевременные — у 1 (2,9%), самопроизвольных выкидышей не было (0,0%). Операция кесарево сечение была у 1 (2,9%) пациентки контрольной группы; у 9 (26,5%) женщин в анамнезе был медицинский аборт, прерывание первой беременности медицинским абортом выявлено у 1 (2,9%) женщины. Случаев внематочной беременности, прерываний беременности по медицинским показаниям, наличие перинатальных потерь у женщин данной группы не было.

Акушерский анамнез женщин обследуемых групп

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Первобеременные, абс. (%)	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	8 (22,2%)*	18 (52,9%)
Повторнобеременные первородящие, абс. (%)	47 (57,3%)*	27 (64,3%)*	20 (50,0%)*	21 (58,3%)*	1 (2,9%)
Повторнородящие, абс. (%)	35 (42,7%)	14 (33,3%)	19 (47,5%)	8 (22,2%)	15 (44,1%)
Своевременные роды в анамнезе, абс. (%)	33 (40,2%)* <sup>x</sup>	14 (33,3%)	19 (47,5%)	7 (19,4%)*	14 (41,2%)
Преждевременные роды в анамнезе, абс. (%)	5 (6,1%)* <sup>x</sup>	3 (7,1%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
Операция кесарево сечение, абс. (%)	8 (9,8%)	5 (11,9%)	3 (7,5%)	1 (2,8%)	1 (2,9%)
Самопроизвольный выкидыш при первой беременности, абс. (%)	45 (54,9%)*	24 (57,1%)*	21 (52,5%)*	11 (30,6%)*	0 (0,0%)
Медицинский аборт, абс. (%)	17 (20,7%)	9 (21,4%)	8 (20,0%)	13 (36,1%)	9 (26,5%)
Медицинский аборт при первой беременно- сти, абс. (%)	14 (17,1%)*	7 (16,7%)*	7 (17,5%)*	10 (27,8%)*	1 (2,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,33 (1,11–1,60)	1,70 (1,20–2,41)	1,75 (1,23–2,50)	2,06 (1,46–2,91)	—
Внематочная беременность, абс. (%)	3 (3,7%)	1 (2,4%)	2 (5,0%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)
Прерывание беремен- ности по мед. показа- ниям, абс. (%)	4 (4,8%)	2 (4,7%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Перинатальные потери, абс. (%)	4 (4,8%)	3 (7,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ , с группой сравнения: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$ .

Своевременные роды в анамнезе были в группе сравнения у 19,4% женщин ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой), в основной группе у 40,2% пациенток ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем и  $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения); преждевременные роды в группе сравнения отсутствовали (0,0%), а в основной группе были у 6,1% пациенток ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем и  $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения). Завершение первой беременности ранним самопроизвольным выкидышем выявлено в группе сравнения у 11 пациенток, в основной группе — у 45 беременных, в контрольной группе такие женщины не наблюдались ( $p < 0,001$  во всех случаях). Родоразрешение путем операции кесарева сечения было в анамнезе у 2,8% беременных группы сравнения и у 9,8% женщин основной группы ( $p > 0,05$  во всех случаях по сравнению с контролем и между группами). У 13 (36,1%) беременных группы сравнения и у 17 (20,7%) основной в анамнезе был медицинский аборт ( $p > 0,05$  в обоих случаях по сравнению с контролем и между подгруппами). Прерывание первой беременности медицинским абортом достоверно чаще выявлялось в группе сравнения (27,8 против 2,9%; ОР 2,06; 95% ДИ 1,46—2,99;  $p < 0,01$ ) и в основной (17,1 против 2,9%; ОР 1,33; 95% ДИ 1,11—1,60;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

Случаи внематочной беременности в группе сравнения были у 2,8% пациенток, в основной группе — у 3,7% ( $p > 0,05$  во всех случаях). В 4,8% случаев в основной группе беременность прервана по медицинским показаниям. Перинатальные потери имели место в группе пациенток с привычным невынашиванием (4,8%), а в группе сравнения таких исходов беременности не было.

У всех обследованных отмечалось наличие в анамнезе инфекционных заболеваний детского возраста (коревая краснуха, корь, ветряная оспа, скарлатина) ( $p > 0,05$  во всех случаях). Каждая женщина в своей жизни перенесла острую респираторно-вирусную инфекцию. В структуре перенесенных забо-



леваний у пациенток основной группы по сравнению с контролем достоверно чаще выявлялись ангина (32,9 против 5,9%; ОР 1,59; 95% ДИ 1,47—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;  $p < 0,05$ ). Достоверно чаще у беременных в группе сравнения и основной группе было ожирение по сравнению с контролем (30,6 против 11,8%; ОР 1,61; ДИ 1,06—2,46;  $p < 0,05$  — группа сравнения; 39,0 против 11,8%; ОР 1,42; ДИ 1,16—1,75,  $p < 0,001$  — основная группа). Наличие в анамнезе оперативных вмешательств, связанных с экстрагени- тальной патологией, достоверно чаще выявлялось в группе сравнения (33,3%) и в основной группе (37,8%) по сравнению с контрольной (2,9%,  $p < 0,001$  в обоих случаях). Частота таких заболеваний, как нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу, артериальная гипертензия до беременности, миопия, хронические заболевания органов дыхательных путей, хронический цистит, заболевания щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, в сравниваемых группах достоверно не различались ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 9).

Пациентки всех групп были обследованы на наличие антител класса IgA, IgM, IgG к таким инфекциям, как: HSV1,2, CMV, EBV, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (табл. 10). Достоверных различий в группах по распространенности острого вирусного, острого бактериального, хронического бактериального, хронического и острого бактериально- вирусного инфицирования, а также вирусно-бактериальной инфекции выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). У пациенток с угрожающим и привычным выкидышем достоверно чаще выявлялся маркер активной микоплазменной инфекции по сравнению с аналогичным параметром в группе контроля (23,7 против 2,9%; ОР 1,45; 95% ДИ 1,19—1,78,  $p < 0,05$ , без достоверных различий между подгруппами).

Таблица 9

Перенесенные заболевания, операции и экстрагенитальная патология  
у женщин обследуемых групп

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Детские инфекции, абс. (%)	82 (100,0%)	42 (100,0%)	40 (100,0%)	36 (100,0%)	34 (100,0%)
ОРВИ, абс. (%)	82 (100,0%)	42 (100,0%)	40 (100,0%)	36 (100,0%)	34 (100,0%)
Ангина, абс. (%)	27 (32,9%)* <sup>***xx</sup>	13 (31,0%)* <sup>**</sup>	14 (35,0%)* <sup>**</sup>	1 (2,9%)	2 (5,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,47 (1,22–1,78)	1,82 (1,31–2,54)	1,95 (1,39–2,74)	—	—
Рецидивирующий назолабиальный герпес, абс. (%)	23 (28,0%)* <sup>x</sup>	11 (26,2%)* <sup>*</sup>	12 (30,0%)* <sup>*</sup>	4 (11,1%)	3 (8,8%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,35 (1,10–1,66)	1,57 (1,09–2,28)	1,69 (1,17–2,44)	—	—
Заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, хронический тонзиллит), абс. (%)	2 (2,5%)	2 (4,8%)	3 (7,5%)	5 (13,9%)	4 (11,8%)
Нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу, абс. (%)	11 (13,5%)	4 (9,5%)	7 (17,5%)	4 (11,9%)	2 (5,9%)
Артериальная гипертензия до беременности, абс. (%)	3 (3,7%)	2 (4,8%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический гастроуденит), абс. (%)	11 (13,4%)	7 (16,7%)	4 (10,0%)	2 (5,6%)	2 (5,9%)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)		
Патология щитовидной железы, абс. (%)	8 (9,8%)	3 (7,1%)	5 (12,5%)	1 (2,8%)	1 (2,9%)
Ожирение, абс. (%)	32 (39,0%)**	16 (38,1%)**	16 (40,0%)**	11 (30,6%)*	4 (11,8%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,42 (1,16–1,75)	1,72 (1,21–2,46)	1,80 (1,24–2,61)	1,61 (1,06–2,46)	—
Хронический пиелонефрит, абс. (%)	22 (26,8%)** <sup>x</sup>	9 (21,4%)**	13 (32,5%)**	3 (8,3%)	1 (2,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	1,48 (1,25–1,77)	1,8 (1,31–2,47)	2,06 (1,51–2,81)	—	—
Хронический цистит, абс. (%)	5 (6,1%)	3 (7,1%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	3 (8,8%)
Миопия, абс. (%)	6 (7,5%)	1 (2,4%)	5 (12,5%)	4 (11,1%)	2 (5,9%)
Экстрагенитальные операции, абс. (%)	31 (37,8%)**	19 (45,2%)**	12 (30,0%)**	12 (33,3%)**	1 (2,9%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , с группой сравнения: <sup>x</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>xx</sup> –  $p < 0,001$ .

Таблица 10

## Инфицированность обследованных женщин

Показатель		Основная группа			Группа сравнения	Контрольная группа
		Всего	I подгруппа	II подгруппа		
Острое вирусное инфицирование	абс. (%)	9 (12,3%)	4 (10,0%)	5 (14,7%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)
	n	74	40	34	34	34
Острое бактериальное инфицирование	абс. (%)	4 (5,4%)	2 (5,0%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	n	74	40	34	34	34
Хроническое бактериальное инфицирование	абс. (%)	22 (29,7%)	12 (30,0%)	10 (29,4%)	9 (26,5%)	15 (44,1%)
	n	74	40	34	34	34
Хроническое и острое бактериальное инфицирование	абс. (%)	11(14,8%)	6 (15,0%)	5 (14,7%)	6 (17,6%)	6 (17,6%)
	n	74	40	34	34	34
Бактериально-вирусная инфекция	абс. (%)	19 (25,3%)	12 (30,0%)	7 (20,6%)	12 (35,3%)	12 (35,3%)
	n	74	40	34	34	34
HSV1,2 IgM	абс. (%)	17 (22,2%)	12 (30,0%)	5 (14,3%)	8(23,5%)	6 (18,2%)
	n	75	40	35	34	33
CMV IgM	абс. (%)	19 (25,2%)	11 (27,5%)	8 (22,9%)	7 (20,6%)	9 (27,3%)
	n	75	40	35	34	33
EBV IgM	абс. (%)	5 (6,8%)	3 (7,7%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	1 (5,6%)
	n	73	39	34	34	18
EBV IgG	абс. (%)	6 (8,5%)	3 (7,9%)	3 (9,1%)	5 (14,7%)	6 (33,3%)
	n	71	38	33	34	18

Показатель		Основная группа			Группа сравнения	Контрольная группа
		Всего	I подгруппа	II подгруппа		
Toxoplasma gondii IgM	абс. (%)	3 (4,1%)	2 (5,4%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	n	73	37	36	51	34
Toxoplasma gondii IgG	абс. (%)	31 (41,5%)	19 (48,7%)	12 (34,3%)	17 (50,0%)	9 (36,0%)
	n	74	39	35	34	25
Chlamidia trachomatis IgM	абс. (%)	7 (9,7%)	2 (5,0%)	5 (14,3%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
	n	75	40	35	34	34
Chlamidia trachomatis IgG	абс. (%)	21 (28,2%)	10 (25,6%)	11 (31,4%)	14 (41,2%)	10 (29,4%)
	n	74	39	35	34	34
Ureaplasma urealyticum IgA	абс. (%)	8 (10,6%)	5 (12,5%)	3 (8,6%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)
	n	75	40	35	34	34
Ureaplasma urea-lyticum IgG	абс. (%)	25 (33,9%)	13 (32,5%)	12 (35,3%)	7 (20,6%)	14 (41,2%)
	n	71	37	34	34	34
Mycoplasma hominis IgA	абс. (%)	14 (23,7%)**	7 (17,5%)*	7 (29,9%)*	5 (14,7%)	1 (2,9%)
	n	75	40	35	34	34
Относительный риск (95% ДИ)	—	1,45 (1,19–1,78)	1,78 (1,24–2,54)	1,94 (1,33–2,83)	—	—
Mycoplasma hominis IgG	абс. (%)	19 (26,0%)	8 (20,5%)	11 (31,4%)	7 (20,6%)	14 (41,2)
	n	74	39	35	34	34
Chlamydia pneumoniae IgG	абс. (%)	6 (10,4%)	5 (16,7%)	1 (4,0%)	11 (32,4%)	4 (25,0%)
	n	56	30	26	34	16
Mycoplasma pneumoniae IgG	абс. (%)	6 (11,5%)	4 (15,3%)	2 (7,7%)	6 (17,6%)	4 (25,0%)
	n	55	30	25	34	16

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таким образом, практически у каждой женщины с угрозой прерывания беременности ранних сроков имелся комплекс причин, которые в разной степени могли оказывать влияние на способность вынашивать беременность. Риск развития угрозы прерывания беременности в первом триместре гестации повышен у женщин, проживающих в сельской местности (в 1,9 раза — для группы сравнения; в 1,4 раза — для основной группы), с сексуальным дебютом до 18 лет (в 2 раза в группе сравнения; в 1,4 раза в основной группе), с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (в 1,8 раза в группе сравнения; в 1,7 раза в основной группе), с бактериальным вагинозом (в 1,9 раза в группе сравнения; в 1,4 раза в основной группе), имеющих в анамнезе гинекологические операции (в 1,8 раза в группе сравнения; в 1,4 раза в основной группе), завершивших первую беременность медицинским абортом (в 2,1 раза в группе сравнения; в 1,3 раза в основной группе), страдающих ожирением (в 1,6 раза в группе сравнения; в 1,4 раза в основной группе). У пациенток с привычным невынашиванием дополнительными факторами являются: повторный брак (в 1,4 раза), нарушение менструального ритма по типу олигоменореи (в 1,4 раза), наличие в анамнезе неопухолевых заболеваний шейки матки (в 1,3 раза), хронического пиелонефрита (в 1,5 раза), ангины (в 1,5 раза), рецидивирующего назолабиального герпеса (в 1,4 раза); маркера острой микоплазменной инфекции при данной беременности (в 1,4 раза).

### **3.2. Течение и исход беременности в исследуемых группах**

При проведении оценки данных клинического и функционального обследования женщин (табл. 11) было установлено, что средний срок беременности в сравниваемых группах достоверно не отличался и составил в группе сравнения  $6,56 \pm 0,26$  недель, в основной —  $6,44 \pm 0,18$  недель, в контрольной —  $6,82 \pm 0,20$  недель ( $p > 0,05$ ). У всех беременных с угрозой пре-

рывания на момент обследования отмечались клинические признаки угрожающего выкидыша. Кровянистые выделения из половых путей в группе сравнения имелись у 58,3%, в основной группе — у 75,6% ( $p < 0,001$  в обоих случаях по сравнению с контролем), сочетание кровянистых выделений с тянущими болями внизу живота (41,7 и 24,4% соответственно,  $p < 0,001$  в обоих случаях по сравнению с контролем). При выполнении ультразвукового обследования признаки отслойки плодного яйца (гематома) выявлены в группе сравнения у 22,2%, в основной группе — у 31,7% ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно по сравнению с контролем).

Таблица 11

Данные клинического и функционального обследования женщин  
в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
Срок беременности, нед.	6,44 ± 0,18	6,56 ± 0,26	6,82 ± 0,20
Жалобы только на кровянистые выделения из половых путей, абс. (%)	62 (75,6%)*	21 (58,3%)*	0 (0,0%)
Жалобы на боль внизу живота и кровянистые выделения из половых путей, абс. (%)	20 (24,4%)*	15 (41,7%)*	0 (0,0%)
Признаки отслойки плодного яйца по УЗИ, абс. (%)	26 (31,7%)*	8 (22,2%)*	0 (0,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Осложнения настоящей беременности у обследованных женщин представлены в таблице 12. Частота рвоты беременных, острых респираторно-вирусных инфекций и анемии при беременности, наличия отеков, вызванных беременностью, задержка роста плода в группах достоверно не различалась ( $p > 0,05$  во всех случаях). Однако отмечено, что угрожающий поздний выкидыш достоверно чаще наблюдался в группе сравнения и в основной по срав-

нению с контрольной ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Еще одним статистически значимым осложнением беременности явилась плацентарная недостаточность, которая достоверно чаще регистрировалась в группе сравнения и в основной, чем в контрольной ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Угрожающие преждевременные роды достоверно чаще наблюдались у пациенток основной группы по сравнению с контролем (76,2 и 0,0% соответственно,  $p < 0,001$ ). Гестационный сахарный диабет был выявлен у 5,1% женщин основной группы, в то время как у пациенток в группе сравнения и в контрольной группе данное осложнение беременности отсутствовало.

Таблица 12

Характер течения беременности у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
Угрожающий поздний выкидыш	34 (46,0%)***	12 (36,4%)***	0 (0,0%)
Угроза преждевременных родов	27 (76,2%)***	3 (9,1%)	0 (0,0%)
Рвота беременных	8 (9,8%)	7 (19,4%)	3 (8,8%)
ОРВИ при беременности	10 (12,5%)	8 (22,9%)	6 (17,6%)
Анемия при беременности	27 (32,9%)	10 (30,3%)	8 (23,5%)
Плацентарная недостаточность	30 (42,3%)*	17 (51,5%)*	8 (23,5%)
Задержка роста плода	5 (7,1%)	2 (6,1%)	3 (8,8%)
Гестационный сахарный диабет	4 (5,1%)*	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Отеки, вызванные беременностью	9 (12,7%)	3 (9,1%)	3 (8,8%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Сравнительная характеристика исходов беременности женщин обследованных групп представлена в таблице 13. Все пациентки контрольной группы завершили беременность своевременными родами. Ранний самопроизвольный выкидыш произошел у 3 (8,3%) женщин группы сравнения и у 11 (13,4%) —



основной группы ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Поздний самопроизвольный выкидыш в группе сравнения отсутствовал, в основной группе был в 3,7% случаев. Преждевременные роды в группе сравнения произошли у 1 (2,8%) женщины, в основной группе — у 12 (14,6%) пациенток, что достоверно чаще, чем в контроле ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Завершение беременности родами в срок было в группе сравнения — у 32 (88,9%) пациенток, в основной — у 57 (69,8%) ( $p < 0,05$  в обоих случаях по сравнению с контролем).

Таблица 13

Характер исходов беременности и течения родов  
у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 36)	Контрольная группа (n = 34)
Ранний самопроизвольный выкидыш	11 (13,4%)**	3 (8,3%)	0 (0,0%)
Поздний выкидыш	3 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Преждевременные роды	12 (14,6%)**	1 (2,8%)	0 (0,0%)
Своевременные роды	57 (69,8%***)	32 (88,9%)*	34 (100,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

В ходе нашего исследования была проведена оценка течения родов в исследуемых группах (табл. 14). Частота родов через естественные родовые пути и оперативного родоразрешения в контроле и в группе сравнения достоверно не различалась ( $p > 0,05$  в обоих случаях). В основной группе роды через естественные родовые пути произошли у 58,8% ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем), путем операции кесарева сечения — у 41,2% ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем).

## Оценка течения родов у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 33)	Контрольная группа (n = 34)
Характеристика родового процесса			
Через естественные родовые пути	40 (58,8%)*	25 (67,6%)	28 (82,4%)
Кесарево сечение	28 (41,2%)*	11 (32,4%)	6 (17,6%)
плановое	17 (25,0%)	6 (17,6%)	5 (14,7%)
экстренное	11 (16,2%)*	5 (14,7%)	1 (2,9%)
Показания к оперативному родоразрешению			
Острая гипоксия плода	4 (5,9%)	2 (6,1%)	1 (2,9%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3 (4,4%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся лечению	3 (4,4%)	2 (6,1%)	0 (0,0%)
Клинически узкий таз	2 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Рубец на матке	7 (10,3%)	1 (3,0%)	2 (5,9%)
Тазовое предлежание плода	5 (7,4%)	0 (0,0%)	3 (8,8%)
Незрелость родовых путей	4 (5,9%)*	5 (15,2%)*	0 (0,0%)
Осложнения родов			
Дородовое излитие околоплодных вод	16 (23,5%)	6 (18,2%)	6 (17,6%)
Перинео- или эпизиотомия	12 (17,7%)	15 (45,5%)	10 (29,4%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,001$ .

Оперативное родоразрешение в плановом порядке проведено у 20,6% пациенток группы сравнения, у 17,0% — основной и у 14,7% — контрольной группы ( $p > 0,05$  во всех случаях). Экстренное кесарево сечение проведено

у 16,2% пациенток основной группы, что достоверно чаще по сравнению с контрольной (2,9%;  $p < 0,05$ ), и у 11,8% — группы сравнения ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем и основной группой). Показаниями для оперативного родоразрешения в группе сравнения послужили: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (3,0%), острая гипоксия плода (6,1%), аномалии родовой деятельности, не поддающиеся лечению (6,1%), рубец на матке (3,0%), незрелость родовых путей (15,2%;  $p < 0,05$  по сравнению с контролем); в основной группе: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (4,4%), острая гипоксия плода (5,9%), аномалии родовой деятельности, не поддающиеся лечению (4,4%), клинически узкий таз (3,0%), рубец на матке (10,3%), тазовое предлежание плода (7,4%), незрелость родовых путей (5,9%;  $p < 0,05$  по сравнению с контролем); в контрольной группе: острая гипоксия плода (2,9%), рубец на матке (5,9%), тазовое предлежание плода (8,8%). Такие осложнения родов, как дородовое излитие околоплодных вод, перинео- или эпизиотомия, по частоте встречаемости в исследуемых группах достоверно не различались ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Характеристика состояния новорожденных в группах обследованных представлена в таблице 15.

Средняя масса новорожденных в группе сравнения и в контрольной группе достоверно не отличалась ( $3343,03 \pm 105,70$  и  $3479,12 \pm 56,29$  г;  $p > 0,05$ ), однако в группе пациенток с угрожающим и привычным выкидышем была достоверно ниже, чем в контрольной, и составила  $3192,35 \pm 75,70$  г ( $p < 0,05$ ). Средние ростовые параметры новорожденных также достоверно не различались между группами женщин без привычного невынашивания и контролем ( $51,85 \pm 0,70$  и  $52,29 \pm 0,29$  см соответственно ( $p > 0,05$ ), однако в группе с угрожающим и привычным выкидышем были достоверно меньше по сравнению с контролем ( $50,96 \pm 0,50$  см;  $p < 0,05$ ).

Состояние новорожденных в группах обследованных женщин

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 33)	Контрольная группа (n = 34)
Средняя масса новорожденного, г	3192,35 ± 75,70**	3343,03 ± 105,70	3479,12 ± 56,29
Средний рост новорожденного, см	50,96 ± 0,50*	51,85 ± 0,70	52,29 ± 0,29
Без признаков асфиксии (Апгар 8–10 баллов), абс. (%)	48 (70,6%)*	25 (75,8%)*	33 (97,1%)
В состоянии асфиксии, абс. (%):			
умеренной (Апгар 4–7 баллов)	21 (29,5%)*	7 (21,2%)*	1 (2,9%)
тяжелой (Апгар 3 и менее балла)	18 (26,5%)*	6 (18,2%)*	1 (2,9%)
	2 (2,9%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Умерло в раннем неонатальном периоде абс. (%)	1 (1,5%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Количество дней пребывания новорожденного в стационаре	5,68 ± 0,50	5,67 ± 0,18	5,35 ± 0,13
Выписаны домой, абс. (%)	53 (77,9%)*	30 (93,8%)	34 (100,0%)
Переведены на второй этап выхаживания, абс. (%)	14 (20,0%)*	2 (6,3%)	0 (0,0%)
Диагноз ребенка при рождении			
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	8 (11,8%)*	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Перинатальное поражение центральной нервной системы, абс. (%)	20 (29,4%)*	8 (24,2%)*	2 (5,9%)
Церебральная ишемия, абс. (%)	10 (14,7%)*	2 (6,1%)	0 (0,0%)

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 33)	Контрольная группа (n = 34)
Внутрижелудочковое кровоизлияние абс. (%)	4 (5,9%)*	2 (6,1%)	0 (0,0%)
Врожденная пневмония, абс. (%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Конъюгационная желтуха, абс. (%)	16 (23,5%)*	7 (21,2%)	3 (8,8%)
Гемолитическая болезнь, новорожденных абс. (%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Синдром задержки роста плода, абс. (%)	8 (11,8%)**	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Ранняя неонатальная смертность, абс. (%)	1 (1,5%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

При оценке состояния новорожденных выявлено, что дети без признаков асфиксии (Апгар 8—10 баллов) достоверно чаще рождались у женщин контрольной группы (97,1%), чем у пациенток группы сравнения (75,8%) и основной группы (70,6%) ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно). В состоянии асфиксии (Апгар 7 и менее баллов) чаще рождались дети у женщин группы сравнения (21,2%) и основной группы (29,5%), чем контрольной (2,9%,  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно), за счет детей с умеренной асфиксией. В состоянии тяжелой асфиксии родился 1 ребенок у женщины без привычного невынашивания и 2 ребенка у пациенток с привычным невынашиванием, в контрольной группе таких детей не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). В группе сравнения и в основной группе умерло по одному ребенку в раннем неонатальном периоде. Среднее количество дней пребывания новорожденного в стационаре в группе сравнения составило  $5,67 \pm$

$\pm 0,18$  дня, в основной —  $5,68 \pm 0,50$  дня, в контрольной —  $5,35 \pm 0,13$  дня без достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ). Все новорожденные пациенток контрольной группы выписаны домой (100,0%), однако в группе сравнения — 93,8% ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем), в основной группе — 77,9%, что достоверно реже по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Перевод на дальнейшее долечивание в отделение второго этапа выхаживания достоверно чаще требовалось новорожденным группы сравнения ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем) и основной группы ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем).

Дети в группе сравнения и основной группе достоверно чаще по сравнению с контролем рождались с перинатальными поражениями центральной нервной системы ( $p < 0,05$  в группе сравнения,  $p < 0,001$  в основной группе). Однако только у детей, рожденных от пациенток с привычным выкидышем, достоверно чаще по сравнению с контролем отмечались респираторный дистресс-синдром ( $p < 0,01$ ), церебральная ишемия ( $p < 0,001$ ), внутрижелудочковые кровоизлияния ( $p < 0,05$ ), конъюгационная желтуха ( $p < 0,05$ ), синдром задержки роста плода ( $p < 0,01$ ). Достоверных различий по частоте выявления врожденной пневмонии, гемолитической болезни новорожденного в исследуемых группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные о характере течения беременности, родов и состоянии новорожденных позволяют сделать вывод, что у женщин, перенесших угрозу прерывания беременности в ранние сроки, независимо от наличия или отсутствия привычного невынашивания достоверно чаще имелись такие осложнения беременности, как угрожающий поздний выкидыш и плацентарная недостаточность. Беременность реже завершалась своевременными родами, дети чаще рождались в состоянии асфиксии и перинатальным поражением центральной нервной системы. Дополнительно у пациенток с привычным невынашиванием беременность осложнялась угрожающими преждевременными родами, досрочным прерыванием беременности и экстренным родораз-

решением путем операции кесарево сечение. Дети рождались с более низкими массо-ростовыми показателями, большей частотой респираторного дистресс-синдрома, конъюгационной желтухи, синдрома задержки роста плода, что чаще требовало перевод новорожденных на долечивание в отделение второго этапа выхаживания.

### **3.3. Течение беременности у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от вида сохраняющей терапии**

Дана оценка характера дальнейшего течения и исхода беременности у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от вида сохраняющей терапии.

Беременные основной группы были обследованы на наличие антифосфолипидного синдрома (АФС), а также полиморфизма генов системы гемостаза (табл. 16). АФС выявлен в 6,2% случаев, риск тромбофилии — в 41,6% без статистически значимых различий между подгруппами ( $p > 0,05$ ).

Таблица 16

Данные обследования пациенток с привычным невынашиванием  
на антифосфолипидный синдром и полиморфизм генов системы гемостаза,  
абс. (%)

Показатель	Основная группа		
	Всего (n = 82)	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)
АФС	5 (6,2%)	2 (4,8%)	3 (7,5%)
Риск тромбофилии	34 (41,6%)	16 (38,1%)	18 (45,0%)

Данные клинического и функционального обследования беременных с угрожающим и привычным выкидышем представлены в таблице 17. Средний срок беременности в I подгруппе составил  $6,52 \pm 0,27$ , во II подгруппе —  $6,39 \pm 0,26$ , в контрольной группе —  $6,82 \pm 0,20$  недель без достоверных различий между подгруппами и контрольной группой ( $p > 0,05$ ). У всех беременных основной группы на момент обследования отмечались клинические признаки угрозы прерывания. Жалобы только на кровянистые выделения из половых путей предъявляли 9,5% беременных I подгруппы и 10,0% — II подгруппы, на наличие тянущих болей внизу живота и кровянистые выделения — 23,8% женщин I подгруппы и 25,0% — II подгруппы ( $p < 0,001$  во всех случаях по сравнению с контролем). Всем пациенткам основной группы было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ). Признаки отслойки плодного яйца (гематома) выявлены у 26,2% беременных I подгруппы и у 37,5% — II подгруппы ( $p < 0,001$  во всех случаях по сравнению с контролем), без достоверных различий между подгруппами.

Таблица 17

Данные клинического и функционального обследования  
в группе женщин с привычным невынашиванием

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n = 34)
	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)	
Срок беременности, нед.	$6,52 \pm 0,27$	$6,39 \pm 0,26$	$6,82 \pm 0,20$
Жалобы только на кровянистые выделения из половых путей, абс. (%)	32 (76,2%)*	30 (75,0%)*	0 (0,0%)
Жалобы на боль внизу живота и кровянистые выделения из половых путей, абс. (%)	10 (23,8%)*	10 (25,0%)*	0 (0,0%)
Признаки отслойки плодного яйца по УЗИ, абс. (%)	11 (26,2%)*	15 (37,5%)*	0 (0,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,001$ .



Лечение угрожающего и привычного выкидыша всем женщинам было проведено в рамках высокотехнологичной медицинской помощи в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1273н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности» от 20 декабря 2012 г. и включало гормональную поддержку препаратами прогестерона, транексамовой кислоты при кровянистых выделениях, применение эфферентных методов (плазмафереза), с последующим введением иммуноглобулина человека нормального. Дополнительно женщинам из II подгруппы проводилась ТЭС-терапия.

Для проведения ТЭС-терапии использовали аппарат «Трансаир-05» (регистрационное удостоверение № 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 превышал 2 мА. Для лечения использовали сочетание токов импульсного и постоянного 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 в утреннее время, в отдельном кабинете, с соблюдением звукового и температурного режимов ежедневно по 30 минут, общее количество – 10 процедур.

Анализ эффективности применения комплексного лечения в сочетании с ТЭС-терапией показал, что тянущие боли внизу живота и/или боли в пояснично-крестцовой области купировались в среднем через 2—3 ( $2,33 \pm 0,08$ ) дня, в то время как в подгруппе с традиционным лечением аналогичные симптомы исчезли не раньше, чем через 4–5 ( $4,63 \pm 0,12$ ) дней ( $p < 0,001$

между подгруппами). Кровянистые выделения из влагалища прекратились через 2 ( $2,0 \pm 0,11$ ) дня, в то время как в подгруппе, где использовалось только медикаментозное лечение, — через 3–4 ( $3,88 \pm 0,12$ ) дня ( $p < 0,001$  между подгруппами).

Всем женщинам основной группы до и после лечения, направленного на пролонгирование беременности, проводили оценку самочувствия, активности, настроения при помощи анкет САН (табл 18).

Таблица 18

Оценка самочувствия, активности, настроения  
в основных подгруппах у пациенток  
до и после проведения сохраняющей терапии, баллы

Показатель	Основная группа			
	I подгруппа (n = 42)		II подгруппа (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Самочувствие (С)	$4,07 \pm 0,29$	$4,61 \pm 0,25$	$4,58 \pm 0,22$	$5,32 \pm 0,17^{*x}$
Активность (А)	$3,72 \pm 0,29$	$4,09 \pm 0,22$	$3,88 \pm 0,18$	$4,54 \pm 0,18$
Настроение (Н)	$4,52 \pm 0,30$	$4,96 \pm 0,25$	$5,18 \pm 0,21$	$5,95 \pm 0,13^{*x}$

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями I подгруппы после лечения: \* –  $p < 0,05$ , между показателями во II подгруппе до и после лечения: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$ .

Было установлено, что до лечения балльные оценки самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) достоверно не различались в исследуемых подгруппах ( $p > 0,05$  между всеми показателями в подгруппах). Низкие показатели активности (менее 4) были выявлены у 51,9% пациенток, получавших традиционную сохраняющую терапию и у 48,6% женщин, прошедших комплексное лечение ( $p > 0,05$  между I и II подгруппой). После комплексной сохраняющей терапии с использованием ТЭС наблюдались достоверно более высокие балльные оценки самочувствия и настроения по сравнению с под-

группой, где лечение было традиционным ( $p < 0,05$ ), а также между таковыми во II подгруппе до и после лечения ( $p < 0,05$ ), тогда как у пациенток, получавших только традиционную сохраняющую терапию, достоверного повышения показателей самочувствия и настроения не наблюдалось ( $p > 0,05$  в обоих случаях). Достоверного повышения активности после лечения в обеих подгруппах не отмечено ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Проанализировав данные течения беременности (табл. 19), было установлено, что угрожающий поздний выкидыш достоверно чаще встречался у пациенток I подгруппы основной группы (59,5%) как по сравнению с контрольной (0,0%;  $p < 0,001$ ), так и со II подгруппой (32,4%;  $p < 0,05$ ).

Таблица 19

## Характер течения беременности у обследованных женщин

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n = 34)
	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)	
Угрожающий поздний выкидыш, абс. (%)	22 (59,5%)* <sup>x</sup>	12 (32,4%)**	0 (0,0%)
Относительный риск (95% ДИ)	0,58 (0,34–0,93)		—
Угрожающие преждевременные роды, абс. (%)	15 (42,9%)**	12 (33,3%)**	0 (0,0%)
Рвота беременных, абс. (%)	3 (7,1%)	5 (12,5%)	3 (8,8%)
ОРВИ при беременности, абс. (%)	4 (9,5%)	6 (15,4%)	6 (17,6%)
Анемия при беременности, абс. (%)	14 (33,3%)	13 (32,5%)	8 (23,5%)
Плацентарная недостаточность, абс. (%)	19 (54,3%)* <sup>x</sup>	11 (30,6%)	8 (23,5%)
Относительный риск (95% ДИ)	0,63 (0,37–0,96)		—
Задержка роста плода, абс. (%)	3 (8,6%)	2 (5,6%)	3 (8,8%)
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	1 (2,4%)	3 (7,7%)	0 (0,0%)
Отеки, вызванные беременностью, абс. (%)	5 (14,3%)	4 (11,1%)	3 (8,8%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ , со II подгруппой: <sup>x</sup> —  $p < 0,05$ .

Частота угрожающих преждевременных родов достоверно не различалась между подгруппами ( $p > 0,05$ ), но была достоверно выше по сравнению с контролем ( $p < 0,001$  для обеих подгрупп). Плацентарная недостаточность достоверно чаще диагностировалась в I подгруппе (53,3%), где проводилась сохраняющая терапия без применения ТЭС, по сравнению с контролем (23,5%;  $p < 0,01$ ) и со II подгруппой (30,6%;  $p < 0,05$ ). Частота таких осложнений беременности, как рвота беременных, ОРВИ и анемия при беременности, задержка роста плода, отеки, вызванные беременностью, гестационный сахарный диабет, в сравниваемых группах достоверно не различалась ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таким образом, независимо от вида сохраняющей терапии у женщин с привычным невынашиванием достоверно чаще дальнейшее течение беременности осложнялось угрожающим поздним выкидышем и преждевременными родами. Включение в проведение сохраняющей терапии ТЭС улучшало психоэмоциональный статус беременных, приводило к более быстрому купированию симптомов угрозы прерывания, достоверно снижало риск развития плацентарной недостаточности (ОР = 0,63), угрожающего позднего выкидыша (ОР = 0,58).

### **3.4. Исход беременности у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от вида сохраняющей терапии**

Проводя анализ исходов беременности, мы установили, что в контрольной группе у всех пациенток беременность завершилась родами в срок (табл. 20). У женщин I и II подгрупп в 14,3 и 12,5% случаев соответственно беременность завершилась ранним самопроизвольным выкидышем ( $p < 0,001$

по сравнению с контролем, без достоверных различий между подгруппами), в 4,8 и 2,5% — произошел поздний выкидыш ( $p > 0,05$  во всех случаях). Частота преждевременных родов в I подгруппе составила 23,8%, что достоверно чаще по сравнению с контролем (0,0%;  $p < 0,01$ ) и II подгруппой (5,0%;  $p < 0,05$ ), без достоверных различий между II подгруппой и контролем ( $p > 0,05$ ).

Таблица 20

## Исход беременности у обследованных женщин

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n = 34)
	I подгруппа (n = 42)	II подгруппа (n = 40)	
Ранний самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	6 (14,3%)***	5 (12,5%)***	0 (0,0%)
Поздний выкидыш, абс. (%)	2 (4,8%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Преждевременные роды, абс. (%)	10 (21,4%)*** <sup>x</sup>	2 (5,0%)	0 (0,0%)
Относительный риск (95% ДИ)	0,31 (0,09–0,95)		—
Своевременные роды, абс. (%)	25 (59,5%)*** <sup>x</sup>	32 (80,0%)***	34 (100,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ , со II подгруппой: <sup>x</sup> —  $p < 0,01$ .

При проведении анализа течения родов у обследованных (табл. 21) было установлено, что путем операции кесарева сечения родоразрешены 6 (17,6%) пациенток контрольной группы, 15 (44,1%) — I подгруппы ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем) и у 13 (38,8%) — II подгруппы ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем и между подгруппами). Следует отметить, что в подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, оперативное родоразрешение в экстренном порядке выполнялось достоверно чаще, чем в подгруппе с применением ТЭС-терапии (26,5 и 5,9% соответственно;  $p < 0,05$ ), и достоверно чаще, чем в контрольной группе (2,9%;  $p < 0,05$ ).

## Оценка течения родов у обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n = 34)
	I подгруппа (n = 36)	II подгруппа (n = 34)	
Характеристика родового процесса			
Через естественные родовые пути	18 (52,9%)*	21 (61,8%)	28 (82,4%)
Кесарево сечение	15 (44,1%)*	13 (38,2%)	6 (17,6%)
плановое	6 (17,6%)	11 (32,3%)	5 (14,7%)
экстренное	9 (26,5%)* <sup>x</sup>	2 (5,9%)	1 (2,9%)
Показания к оперативному родоразрешению			
Острая гипоксия плода	4 (11,8%) <sup>x</sup>	0 (0,0%)	1 (2,9%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3 (8,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся лечению	1 (2,9%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Клинически узкий таз	0 (0,0%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Рубец на матке	3 (8,8%)	4 (11,8%)	2 (5,9%)
Тазовое предлежание плода	3 (8,8%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)
Незрелость родовых путей	1 (2,9%)	3 (8,8%)	0 (0,0%)
Осложнения родов			
Дородовое излитие околоплодных вод	10 (29,4%)	6 (17,6%)	6 (17,6%)
Перинео-, эпизиотомия	4 (11,8%)	8 (23,5%)	10 (29,4%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ , со II подгруппой: <sup>x</sup> —  $p < 0,05$ .

Показанием для операции кесарева сечения в экстренном порядке достоверно чаще являлась острая гипоксия плода в I подгруппе по сравнению со II подгруппой (11,8 и 0,0% соответственно;  $p < 0,05$ ), без достоверных различий с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости таких

показаний к оперативному родоразрешению, как аномалии родовой деятельности, не поддающиеся лечению, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, рубец на матке, тазовое предлежание плода, клинически узкий таз, незрелость родовых путей, достоверно не различалась в исследуемых группах ( $p > 0,05$  во всех случаях). Распространенность таких осложнений родов, как дородовое излитие околоплодных вод, перинео- или эпизиотомия, в исследуемых группах достоверно не различалась ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Состояние новорожденных в группах отражено в таблице 22. Дети 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;  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой и между основными подгруппами) и более низкие средние ростовые показатели ( $49,62 \pm 0,87$ ;  $52,29 \pm 0,39$  и  $52,29 \pm 0,29$  см соответственно;  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой и между подгруппами).

При оценке состояния новорожденных выявлено, что дети без признаков асфиксии (Апгар 8—10 баллов) достоверно чаще рождались у женщин контрольной группы (97,1%) и II подгруппы (94,1%) по сравнению с I подгруппой — 47,1% ( $p < 0,001$  в обоих случаях). В состоянии асфиксии (Апгар 7 и менее баллов) чаще рождались дети у пациенток I подгруппы (52,9%), по сравнению со II подгруппой (5,9%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля (2,9%;  $p < 0,001$ ), без достоверных различий между контролем и II подгруппой ( $p > 0,05$ ). В состоянии умеренной асфиксии чаще рождались дети в I подгруппе (47,1%), по сравнению с новорожденными как II подгруппы (5,9%;  $p < 0,001$ ), так и контроля (2,9%;  $p < 0,001$ ). С признаками тяжелой асфиксии родилось 5,9% новорожденных I подгруппы, в контрольной группе и во II подгруппе таких детей не было.

## Состояние новорожденных в группах обследованных женщин

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n = 34)
	I подгруппа (n = 36)	II подгруппа (n = 34)	
Средняя масса новорожденного, г	2976,18 ± 123,78***xx	3408,53 ± 71,50	3479,12 ± 56,29
Средний рост новорожденного, см	49,62 ± 0,87***xx	52,29 ± 0,39	52,29 ± 0,29
Без признаков асфиксии (Апгар 8–10 баллов), абс. (%)	16 (47,1%)****xxx	32 (94,1%)	33 (97,1%)
В состоянии асфиксии (всего), абс. (%)	18 (52,9%)****xxx	2 (5,9%)	1 (2,9%)
Относительный риск (95% ДИ)	0,16 (0,04–0,59)		—
В состоянии умеренной асфиксии (Апгар 4–7 баллов), абс. (%)	16 (47,1%)****xxx	2 (5,9%)	1 (2,9%)
В состоянии тяжелой асфиксии (Апгар 3 и менее баллов), абс. (%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Умерли в раннем неонатальном периоде, абс. (%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Количество дней пребывания новорожденного в стационаре	5,81 ± 0,25	5,59 ± 0,18	5,35 ± 0,13
Выписаны домой, абс. (%)	21 (61,8%)****xx	32 (94,1%)	34 (100,0%)
Переведены на второй этап выхаживания, абс. (%)	12 (35,3%)****xx	2 (5,9%)	0 (0,0%)
Относительный риск (95% ДИ)	0,25 (0,07–0,92)		—
Диагноз ребенка при рождении			
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	7 (20,6%)***x	1 (2,9%)	0 (0,0%)
Перинатальное поражение центральной нервной системы, абс. (%)	11 (32,4%)**	9 (26,5%)*	2 (5,9%)
Церебральная ишемия, абс. (%)	8 (23,5%)***x	2 (5,9%)	0 (0,0%)



Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n = 34)
	I подгруппа (n = 36)	II подгруппа (n = 34)	
Внутрижелудочковое кровоизлияние, абс. (%)	4 (11,8%)* <sup>x</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Врожденная пневмония, абс. (%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Конъюгационная желтуха, абс. (%)	7 (20,6%)	9 (26,5%)	3 (8,8%)
Гемолитическая болезнь новорожденных, абс. (%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Синдром задержки роста плода, абс. (%)	7 (20,6%)* <sup>xx</sup>	1 (2,9%)	0 (0,0%)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ , со II подгруппой: <sup>x</sup> —  $p < 0,05$ ; <sup>xx</sup> —  $p < 0,01$ ; <sup>xxx</sup> —  $p < 0,001$ .

В подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, 1 ребенок умер в раннем неонатальном периоде. Среднее количество дней пребывания новорожденного в стационаре в I подгруппе составило  $5,81 \pm 0,25$  дней, во II подгруппе —  $5,59 \pm 0,18$  дней, в контрольной группе —  $5,35 \pm 0,13$  дней, достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ). Новорожденные от женщин I подгруппы достоверно реже после рождения выписывались домой (61,8%) по сравнению с детьми пациенток контрольной группы (100,0%;  $p < 0,001$ ) и II подгруппы (94,1%;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что дети из подгруппы, где применялась только традиционная сохраняющая терапия, достоверно чаще нуждались в долечивании на втором этапе выхаживания (35,3%) по сравнению с детьми женщин контрольной группы (0,0%;  $p < 0,01$ ) и II подгруппы (5,9%;  $p < 0,01$ ).

Новорожденные пациенток I подгруппы по сравнению с новорожденными II подгруппы достоверно чаще рождались с респираторным дистресс-синдромом (20,6 и 2,9% соответственно;  $p < 0,05$ ), церебральной ишемией (23,5 и 5,9%;  $p < 0,05$ ), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (11,8 и 0,0%;  $p < 0,05$ ), синдромом задержки роста плода (20,6 и 2,9%;  $p < 0,05$ ). Частота встречаемости перинатального поражения центральной нервной системы была достоверно выше у детей I и II подгрупп по сравнению с контролем ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно, без достоверных различий между подгруппами).

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что включение в комплексную сохраняющую терапию ТЭС снижает риск преждевременных родов (ОР = 0,31), рождения детей в состоянии асфиксии (ОР = 0,16), перевод детей на второй этапе выхаживания (ОР = 0,25).

## **Глава 4. ХАРАКТЕР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ УГРОЖАЮЩЕМ ВЫКИДЫШЕ**

Как показывают исследования последних лет, в большинстве случаев НБ сопровождается нарушением в иммунной системе. Плацента, выполняющая барьерную функцию и ограждающая иммунную систему плода от воздействия материнских иммунокомпетентных клеток, не является абсолютно непроницаемой для антигенов плодового происхождения [99, 152, 168, 202, 215, 225, 226]. Стимуляция иммунной системы беременной женщины антигенами плода является неотъемлемым условием для обеспечения нормального течения гестационного процесса, а чрезмерное их поступление при недостаточной барьерной функции плаценты способствует развитию патологии беременности [206, 215]. Это позволяет предположить, что при угрожающем выкидыше, при усилении проницаемости плацентарных барьеров для антигенов плодового происхождения, могут формироваться специфические клоны Т-лимфоцитов, реагирующие на данные антигены. Все это может стать причиной образования пулов клеток иммунологической памяти, способных быстро реагировать на повторную антигенную стимуляцию при последующей беременности.

### **4.1. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше**

Нами было проведено исследование особенностей дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической венозной крови у женщин с угрожающим выкидышем.

Содержание наивных (Tn), центральных (Tcm), претерминально-дифференцированных (Tem) и терминально-дифференцированных (Temra) клеток памяти в популяции периферических Т-хелперов при угрожающем выкидыше представлено в таблице 23.

Установлено, что у женщин группы сравнения в популяции Т-хелперов отмечалось достоверно более высокое содержание Tem по сравнению с показателями группы контроля ( $p < 0,05$ ). Среднее относительное содержание наивных, центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в группе сравнения достоверно не отличалось от таковых в контрольной группы ( $p > 0,05$  во всех случаях).

У пациенток основной группы в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов было достоверно ниже содержание Tcm ( $p < 0,01$ ) и выше уровень Temra клеток памяти ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями в группе контроля. Процентное содержание наивных и претерминально-дифференцированных клеток памяти в популяции Т-хелперов достоверно не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе.

Таблица 23

Содержание наивных клеток, центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции 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> —  $p < 0,01$ .

Сравнительный анализ данных основной группы и группы сравнения показал, что у женщин с угрожающим и привычным выкидышем уровень  $T_{emra}$  и  $T_n$  был достоверно выше ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно), а содержание  $T_{em}$  в популяции  $CD4^+$  клеток достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями у пациенток без привычного невынашивания.

Содержание наивных клеток ( $T_n$ ), центральных ( $T_{cm}$ ), претерминально-дифференцированных ( $T_{em}$ ) и терминально-дифференцированных ( $T_{emra}$ ) клеток памяти в популяции периферических цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше представлено в таблице 24.

Таблица 24

Содержание наивных клеток, центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции периферических  $CD8^+$  лимфоцитов при угрожающем выкидыше, %

Показатель	Основная группа (n = 64)	Группа сравнения (n = 34)	Контрольная группа (n = 34)
$CD45RA^+CD62L^+$ ( $T_n$ )	$36,96 \pm 1,62$	$33,89 \pm 1,52$	$35,36 \pm 2,21$
$CD45RA^-CD62L^+$ ( $T_{cm}$ )	$11,94 \pm 0,62^x$	$16,89 \pm 1,62$	$14,74 \pm 1,21$
$CD45RA^-CD62L^-$ ( $T_{em}$ )	$22,24 \pm 1,08^*$	$26,09 \pm 1,63$	$27,95 \pm 1,90$
$CD45RA^+CD62L^-$ ( $T_{emra}$ )	$28,85 \pm 1,54^{**}$	$25,12 \pm 2,14$	$21,95 \pm 1,82$

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

В группе сравнения мы не выявили достоверных изменений в содержании  $T_n$ ,  $T_{cm}$ ,  $T_{em}$ ,  $T_{emra}$  в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. В основной группе в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов было выявлено достоверно высокое содержание  $T_{emra}$  ( $p < 0,01$ ) и низкое  $T_{em}$  клеток памяти ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями группы контроля, а также снижение уровня  $T_{cm}$  по сравнению с тако-

вым в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Содержание наивных клеток в популяции периферических цитотоксических Т-лимфоцитов в сравниваемых группах не имело достоверных различий ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таким образом, у женщин с угрожающим и привычным выкидышем наблюдались более выраженные изменения в дифференцировке клеток памяти в популяции как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  лимфоцитов, по сравнению с показателями группы сравнения. Процентное содержание  $Temra$  в популяции как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  лимфоцитов было выше, чем в группе контроля. Уровень центральных клеток памяти в популяции Т-хелперов и содержание претерминально-дифференцированных клеток памяти в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов было достоверно ниже в основной группе, чем в группе контроля. В группе сравнения наблюдалось усиление формирования клеток памяти только в популяции  $CD4^+$  лимфоцитов за счет пула претерминально-дифференцированных клеток памяти.

#### **4.2. Характеристика внутриклеточной продукции цитолитических молекул клетками памяти в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше**

Известно, что цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) осуществляют цитолитическое действие в отношении разнообразных клеток-мишеней после образования цитолитического иммунного синапса и направленного выделения Perforin и Granzyme B [133, 141]. Наиболее мощными продуцентами Perforin и Granzyme B в популяции ЦТЛ являются эффекторные клетки памяти (претерминально-дифференцированные и терминально-дифференцированные).

Нами проведена оценка содержания центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin, в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов периферической крови женщин с угрожающим выкидышем (табл. 25).

Содержание центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin, в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов периферической крови женщин с угрожающим выкидышем, %, Me (Q<sub>25%</sub>–Q<sub>75%</sub>)

Показатель	Основная группа (n = 46)	Группа сравнения (n = 17)	Контрольная группа (n = 14)
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> Perf <sup>+</sup>	2,80 (1,60–4,70)	1,60 (0,90–4,80)	3,60 (2,48–6,33)
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> Perf <sup>+</sup>	10,6 (4,6–13,7)	9,30 (4,00–13,0)	7,75 (3,83–17,55)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> Perf <sup>+</sup>	16,4 (10,8–21,4)*	10,6 (5,7–17,5)	7,1 (2,45–10,63)

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: \* —  $p < 0,001$ .

Анализ полученных данных показал, что в основной группе достоверно повышался уровень CD8<sup>+</sup> Temra клеток, продуцирующих Perforin, по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Статистически значимых различий в содержании центральных и претерминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin, в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в сравниваемых группах выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях), также не выявлено достоверных различий в содержании Perforin-позитивных Tcm, Tem, Temra CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в контроле и в группе сравнения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Содержание центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток, продуцирующих Granzyme B, в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем выкидыше отражено в таблице 26. Достоверных различий в содержании Granzyme B-позитивных Tcm, Tem, Temra CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в группе женщин без привычного невынашивания и контрольной группой выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). При угрожающем и привычном выкидыше в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов достоверно выше был уровень GrB<sup>+</sup> Temra по сравнению с таковым в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) и группе сравнения ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Содержание GrB<sup>+</sup> Tem в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов было достоверно выше в основной

группе по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Уровень центральных клеток, внутриклеточно продуцирующих Granzyme B, в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов у пациенток основной группы достоверно не отличался от такового в контрольной группе и в группе сравнения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

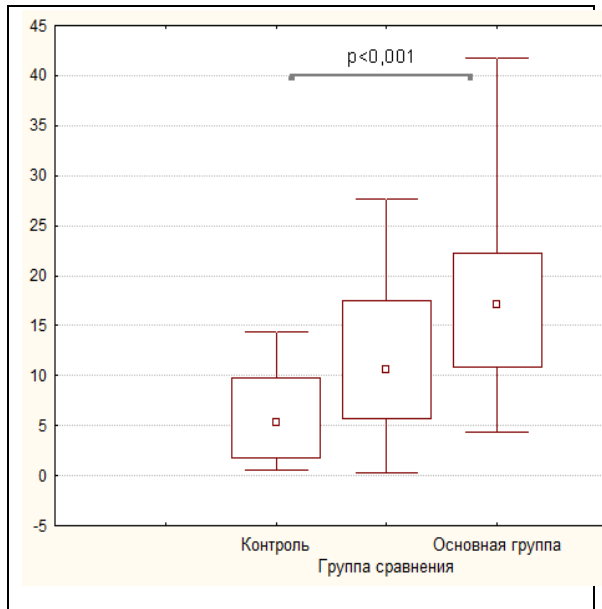


Рис. 1. Содержание терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin, в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов.

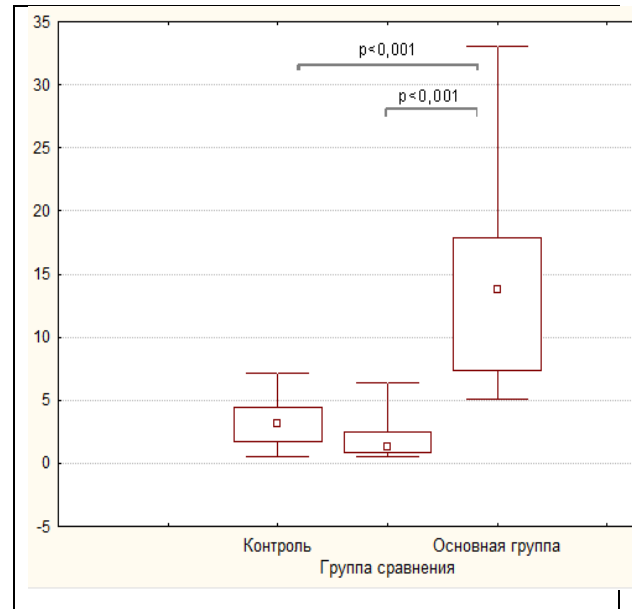


Рис. 2. Содержание терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Granzyme B, в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов.

Примечание:  $p$  – статистическая значимость различий;  $\square$  – медиана,  $\square$  – 25–75%,  $\perp$  – min-max

Таблица 26

Содержание центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток, продуцирующих Granzyme B, в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов на системном уровне у женщин с угрожающим выкидышем, %, Me ( $Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ )

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 10)	Контрольная группа (n = 14)
$CD45RA^-CD62L^+GrB^+$	2,29 (2,0–3,60)	2,35 (1,05–3,88)	2,35 (1,50–4,98)
$CD45RA^-CD62L^-GrB^+$	6,80 (4,80–12,60) <sup>x</sup>	3,25 (1,35–5,90)	4,25 (2,70–7,65)
$CD45RA^+CD62L^-GrB^+$	13,80 (7,14–17,90) <sup>xx</sup>	1,30 (0,95–2,38)	3,15 (1,73–4,93)

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* —  $p < 0,001$ ; между показателями основной группы и группы сравнения: <sup>x</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>xx</sup> —  $p < 0,001$ .



Итак, при угрожающем и привычном выкидыше возрастала цитолитическая активность  $CD8^+$  лимфоцитов, обусловленная ростом уровня клеток памяти, продуцирующих Perforin и Granzyme B. Так, в группе с угрожающим и привычным выкидышем, отмечалось достоверное повышение уровня  $Temra$  клеток, продуцирующих Perforin и Granzyme B, по сравнению с контролем, а также увеличивался уровень  $GrB^+ Temra$  и  $GrB^+ Tem$  по сравнению с группой сравнения.

### **4.3. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше в зависимости от вида терапии, направленной на пролонгирование беременности**

В ходе нашего исследования была проведена оценка характера дифференцировки Т-хелперов на системном уровне в зависимости от вида сохраняющей терапии при угрожающем и привычном выкидыше (табл. 27).

Установлено, что у женщин обеих подгрупп до лечения в популяции периферических  $CD4^+$  лимфоцитов отмечалось достоверное снижение содержания центральных клеток памяти и повышение уровня терминально-дифференцированных клеток памяти по сравнению с таковым в группе контроля ( $p < 0,05$  в обоих случаях) без достоверных различий между подгруппам ( $p > 0,05$ ).

После лечения в подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, уровень  $Tsm$  клеток в популяции Т-хелперов оставался по-прежнему низким ( $p < 0,05$  по сравнению с таковым в контрольной группе). После проведения комплексной сохраняющей терапии в сочетании с ТЭС в популяции Т-хелперов отмечалось повышение уровня

центральных клеток памяти, который приближался к значениям в контрольной группы и достоверно не отличался от них ( $p > 0,05$ ). В обеих подгруппах после лечения в популяции  $CD4^+$  лимфоцитов наблюдалось снижение количества терминально-дифференцированных клеток памяти, которое достоверно не отличалось от средних значений контрольной группы ( $p > 0,05$  в обоих случаях). Нами не было отмечено достоверных изменений в содержании  $T_H$  и  $T_{emga}$  в популяции Т-хелперов независимо от проводимого лечения по сравнению с контролем и между подгруппами ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Данные о характере дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне в зависимости от вида сохраняющей терапии при угрожающем и привычном выкидыше представлены в таблице 28.

В обеих подгруппах до лечения выявлено достоверное повышение содержания  $T_{emga}$  ( $p < 0,01$ ) и снижение уровня  $T_{em}$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями контрольной группы, без достоверных различий между подгруппами. После лечения в обеих подгруппах наблюдалось повышение уровня претерминально-дифференцированных клеток памяти, практически до показателей контрольной группы ( $p > 0,05$  в обеих подгруппах и между подгруппами).

Содержание терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов после лечения как в подгруппе с традиционной сохраняющей терапией, так и в подгруппе с применением ТЭС-терапии оставался по-прежнему высоким по сравнению с аналогичным параметром в контрольной группе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Достоверных различий в содержании  $T_H$  и  $T_{cm}$  в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов до и после лечения в подгруппах с традиционной и комплексной сохраняющей терапией с применением ТЭС по сравнению с контрольной группой и между подгруппами выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Особенности дифференцировки CD4<sup>+</sup> лимфоцитов  
на системном уровне при угрожающем и привычном выкидыше  
в зависимости от вида сохраняющей терапии, %

Показатель	Основная группа				Контрольная группа (n = 34)
	Традиционная сохраняющая терапия (n = 33)		Комплексная сохраняющая терапия с применением ТЭС (n = 27)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	40,47 ± 2,05	39,02 ± 2,34	38,80 ± 2,42	34,41 ± 3,46	36,57 ± 1,92
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	32,59 ± 1,60*	33,02 ± 2,14*	32,54 ± 1,90*	34,56 ± 2,34	38,60 ± 1,71
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	22,56 ± 1,83	24,55 ± 2,14	24,00 ± 2,49	27,85 ± 3,43	22,62 ± 1,89
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	3,72 ± 0,53*	3,41 ± 0,52	4,67 ± 0,77*	3,18 ± 1,71	2,29 ± 0,41

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с показателями контрольной группы: \* — p < 0,05.

Таблица 28

Особенности дифференцировки CD8<sup>+</sup> лимфоцитов на системном уровне  
при угрожающем и привычном выкидыше  
в зависимости от вида сохраняющей терапии, %

Показатель	Основная группа				Контрольная группа (n = 34)
	Традиционная сохраняющая терапия (n = 33)		Комплексная сохраняющая терапия с применением ТЭС (n = 27)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	34,72 ± 1,89	29,99 ± 2,02	36,91 ± 2,42	31,22 ± 3,54	35,36 ± 2,21
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	12,80 ± 0,95	11,98 ± 1,30	11,98 ± 0,71	11,84 ± 2,22	14,74 ± 1,21
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	23,09 ± 1,49*	25,79 ± 1,81	22,23 ± 1,68*	26,57 ± 3,28	27,95 ± 1,90
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	29,44 ± 2,04**	31,04 ± 2,28**	28,68 ± 1,95*	28,81 ± 3,10*	21,95 ± 1,82

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с показателями контрольной группы: \* — p < 0,05, \*\* — p < 0,01.

Таким образом, после проведения комплексной сохраняющей терапии с применением ТЭС отмечалось повышение содержания центральных клеток памяти в популяции Т-хелперов до уровня, который достоверно не отличался от такового в контрольной группе. В подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, уровень T<sub>cm</sub> клеток оставался сниженным по сравнению с таковым в контрольной группе. Содержание терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции Т-хелперов после проведенного лечения (независимо от вида сохраняющей терапии) снижалось и достоверно не отличалось от значений в контрольной группе без достоверных различий между подгруппами. Независимо от вида лечения в популяции ЦТЛ сохранялся повышенный уровень T<sub>em</sub> в обеих подгруппах и достоверно не отличался от показателей контрольной группы. Уровень T<sub>em</sub> $\alpha$  в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в обеих подгруппах после проведения сохраняющей терапии оставался достоверно высоким по сравнению с контролем без достоверных различий между подгруппами.

**Глава 5. ХАРАКТЕР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-ХЕЛПЕРОВ  
И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ  
У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ И ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ  
И ПРОВОДИМОЙ СОХРАНЯЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

**5.1. Характеристика периферических CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток памяти,  
характер внутриклеточной продукции цитолитических молекул CD8<sup>+</sup>  
клетками памяти у женщин с угрожающим и привычным выкидышем  
в зависимости от исхода беременности**

Нами была проведена ретроспективная оценка особенностей дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода настоящей беременности (табл. 29).

Таблица 29

Особенности дифференцировки периферических CD4<sup>+</sup> клеток памяти  
у женщин с угрожающим и привычным выкидышем  
в зависимости от исхода беременности, %

Показатель	Исход беременности		
	Своевременные роды (n = 39)	Ранний самопроизвольный выкидыш (n = 11)	Преждевременные роды (n = 10)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	41,67 ± 1,86	36,43 ± 3,69	34,48 ± 2,32 <sup>x</sup>
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	32,42 ± 1,58	31,86 ± 2,03	32,14 ± 2,18
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	21,04 ± 1,76	28,15 ± 4,17	29,88 ± 2,63 <sup>x</sup>
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	4,32 ± 0,73	3,60 ± 0,69	3,51 ± 1,04

Примечание. Статистическая значимость различий между подгруппами с преждевременными родами и своевременными родами: <sup>x</sup> — p < 0,05.

Как видно из данных таблицы 29, при угрожающем и привычном выкидыше у пациенток, чья беременность завершилась преждевременными родами, процентное содержание претерминально-дифференцированных клеток памяти было достоверно выше, а наивных клеток — ниже, чем в подгруппе, где беременность завершилась своевременными родами ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Достоверных различий в содержании  $T_{cm}$  и  $T_{emra}$  в популяции  $CD4^+$  лимфоцитов между показателями женщин в зависимости от исхода беременности выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). При проведении сравнительного анализа уровня наивных клеток и клеток иммунологической памяти в популяции Т-хелперов достоверных различий в группах со своевременными родами и с ранним самопроизвольным выкидышем выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Данные об особенностях дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности отражены в таблице 30.

Таблица 30

Особенности дифференцировки  $CD8^+$  клеток памяти на системном уровне у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности, %

Показатель	Исход беременности		
	Своевременные роды (n = 39)	Ранний самопроизвольный выкидыш (n = 11)	Преждевременные роды (n = 10)
$CD45RA^+CD62L^+$ ( $T_n$ )	$37,66 \pm 1,79$	$28,61 \pm 3,51^*$	$33,45 \pm 3,06$
$CD45RA^-CD62L^+$ ( $T_{cm}$ )	$12,45 \pm 0,80$	$11,59 \pm 1,22$	$12,50 \pm 1,29$
$CD45RA^-CD62L^-$ ( $T_{em}$ )	$21,08 \pm 1,48$	$25,90 \pm 1,15^*$	$22,10 \pm 2,00$
$CD45RA^+CD62L^-$ ( $T_{emra}$ )	$28,79 \pm 1,65$	$33,90 \pm 3,76$	$31,94 \pm 3,13$

Примечание. Статистическая значимость различий между подгруппами с самопроизвольным прерыванием беременности в первом триместре и своевременными родами:

\* —  $p < 0,05$ .

Анализ полученных данных показал, что изменения в характере дифференцировки  $CD8^+$  клеток памяти наблюдались лишь у пациенток с ранним самопроизвольным выкидышем. У них отмечено достоверное снижение уровня наивных клеток на фоне роста содержания пертерминально-дифференцированных клеток памяти по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток, беременность которых завершилась своевременными родами ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Нами не выявлено статистически значимых различий в содержании центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в зависимости от исхода беременности ( $p > 0,05$  во всех случаях), как и в уровне  $T_n$ ,  $T_{cm}$ ,  $T_{em}$ ,  $T_{emra}$  в группах со своевременными и преждевременными родами ( $p > 0,05$  во всех случаях).

На основании полученных данных были разработаны дополнительные критерии, позволяющие прогнозировать ранний самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем. Так, при значении  $CD8^+T_n$ , равном 34,2% и менее, прогнозируют самопроизвольный выкидыш. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 100,0; 56,4 и 63,8% соответственно. Площадь AUC — 0,769 (рис. 3).

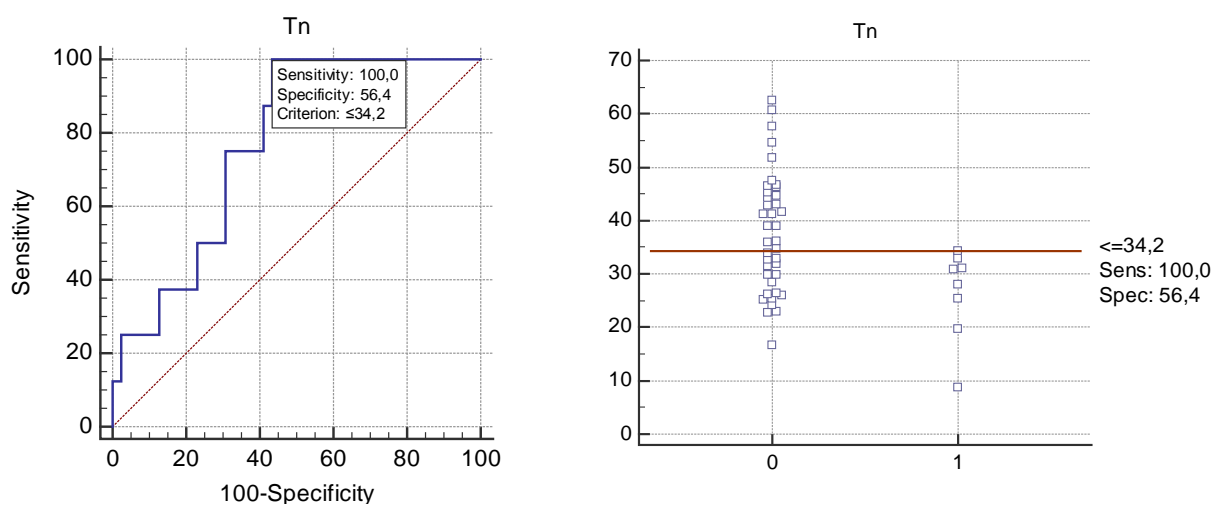


Рис. 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания  $CD8^+T_n$  в периферической венозной крови у женщин с привычным невынашиванием со своевременными родами (0) и с самопроизвольным выкидышем (1)



Прогнозирование преждевременных родов возможно при значении  $CD4^+Tn$ , равном 35,2% и менее. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 66,7; 74,4 и 72,9% соответственно. Площадь AUC — 0,705 (рис. 4).

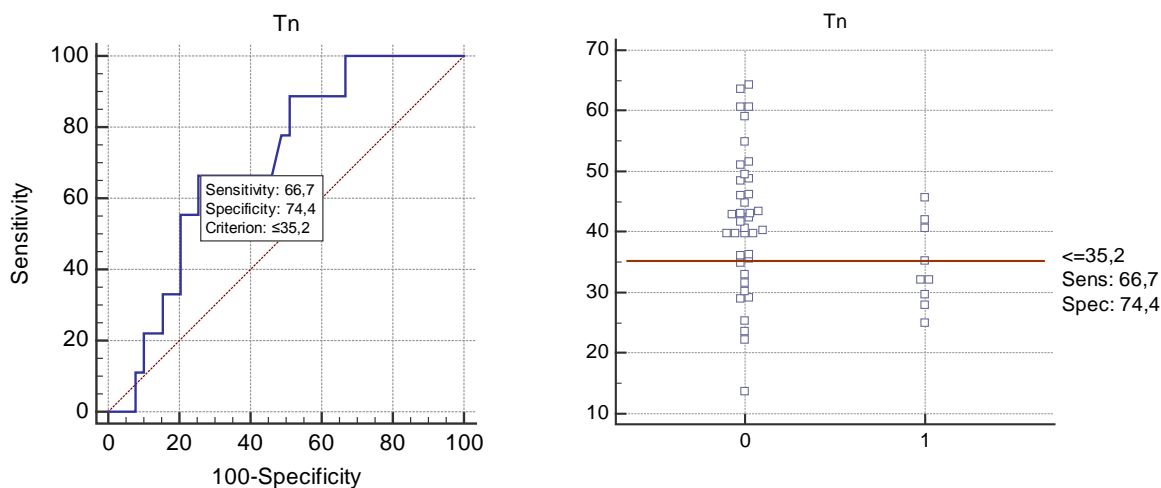


Рис. 4. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания  $CD4^+Tn$  в периферической венозной крови у женщин с привычным невынашиванием со своевременными родами (0) и с преждевременными родами (1)

Проведенный статистический анализ не выявил достоверных различий в содержании центральных, претерминально-дифференцированных и терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin и Granzyme B, у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности (табл. 31, 32).

Таблица 31

Содержание периферических  $CD8^+$  клеток памяти, продуцирующих Perforin, у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности, %, Me ( $Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ )

Показатель	Своевременные роды (n = 28)	Ранний самопроизвольный выкидыш (n = 11)	Преждевременные роды (n = 7)
$CD45RA^-CD62L^+Perf^+$	3,05 (1,08–5,95)	2,20 (1,65–3,15)	2,40 (1,95–3,75)
$CD45RA^-CD62L^-Perf^+$	10,25 (4,68–16,63)	7,00 (3,95–10,70)	10,60 (6,35–11,30)
$CD45RA^+CD62L^-Perf^+$	17,55 (10,85–20,70)	16,40 (11,20–27,95)	16,10 (11,05–23,60)

Содержание периферических CD8<sup>+</sup> клеток памяти продуцирующих Granzyme B у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности, %, Me (Q<sub>25%</sub>–Q<sub>75%</sub>)

Показатель	Своевременные роды (n = 12)	Ранний самопроизвольный выкидыш (n = 5)	Преждевременные роды (n = 4)
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> GrB <sup>+</sup>	2,30 (1,50–4,05)	3,10 (2,80–3,10)	3,55 (3,38–3,68)
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> GrB <sup>+</sup>	5,00 (4,13–8,40)	12,00 (9,30–14,20)	6,75 (5,88–7,55)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> GrB <sup>+</sup>	10,80 (6,28–14,78)	15,40 (12,20–18,00)	17,80 (14,88–18,48)

Таким образом, у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем выявлены особенности дифференцировки наивных клеток и Т-клеток памяти в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в зависимости от исхода беременности. Завершение беременности ранним самопроизвольным выкидышем сопровождалось достоверно низким уровнем наивных клеток на фоне роста содержания претерминально-дифференцированных клеток памяти в популяции ЦТЛ периферической крови. Уровень CD8<sup>+</sup>Tn клеток, равный 34,2% и менее, может использоваться в качестве дополнительного прогностического критерия исхода беременности ранним самопроизвольным выкидышем (чувствительность – 100,0%, специфичность – 56,4% и точность – 63,8%). При завершении беременности преждевременными родами достоверно повышалось процентное содержание претерминально-дифференцированных клеток памяти на фоне достоверного снижения пула наивных клеток в популяции Т-хелперов. Так, при значении, равном 35,2% и менее CD4<sup>+</sup>Tn клеток, беременность может завершиться преждевременными родами, что является дополнительным прогностическим критерием (чувствительность – 66,7%, специфичность – 74,4% и точность – 72,9%). Статистически значимых различий в продукции Perforin и Granzyme B центральными, претерминально- и терминально-дифференцированными клетками памяти в исследуемых группах выявлено не было.

**5.2. Характер дифференцировки клеток памяти  
в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов  
на системном уровне при рецидиве угрожающего выкидыша  
после проведенной сохраняющей терапии  
у женщин с угрожающим и привычным выкидышем**

Нами был проведен анализ содержания наивных клеток (Tn), центральных (Tcm), претерминально-дифференцированных (Tem) и терминально-дифференцированных (Temra) клеток памяти в популяции периферических Т-хелперов у женщин с угрожающим и привычным выкидышем без рецидива угрожающего выкидыша после проведенной сохраняющей терапии и у пациенток с рецидивом угрожающего выкидыша (табл. 33).

Статистически значимых различий в содержании наивных клеток, центральных, претерминально- и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции Т-хелперов периферической крови у женщин с рецидивом угрожающего выкидыша по сравнению с соответствующими показателями у пациенток без рецидива угрожающего выкидыша после проведенной сохраняющей терапии выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 33

Особенности дифференцировки клеток памяти в популяции Т-хелперов  
на системном уровне при рецидиве угрожающего выкидыша  
после проведенной сохраняющей терапии  
у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, %

Показатель	Без рецидива угрожающего выкидыша (n = 24)	Рецидив угрожающего выкидыша (n = 14)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	40,58 ± 2,24	37,19 ± 2,98
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	35,04 ± 1,42	32,74 ± 1,67
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	21,16 ± 1,77	27,19 ± 2,47
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	3,21 ± 0,57	2,89 ± 0,42

При оценке содержания наивных клеток (Tn), центральных (Tcm), претерминально-дифференцированных (Tem) и терминально-дифференцированных (Temra) клеток памяти в популяции периферических цитотоксических Т-лимфоцитов выявлено достоверное повышение содержания Tem клеток у пациенток с рецидивом угрожающего выкидыша по сравнению с таковым у женщин, у которых беременность после проведенной сохраняющей терапии протекала без повторного развития угрожающего выкидыша ( $p < 0,001$ ) (табл. 34). Статистически значимых различий в содержании наивных клеток, центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции ЦТЛ на системном уровне выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 34

Особенности дифференцировки клеток памяти  
в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне  
при рецидиве угрожающего выкидыша после проведенной сохраняющей терапии  
у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, %

Показатель	Без рецидива угрожающего выкидыша (n = 24)	Рецидив угрожающего выкидыша (n = 14)
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tn)	34,10 ± 2,07	27,79 ± 2,78
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup> (Tcm)	12,82 ± 1,58	10,36 ± 1,25
CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup> (Tem)	20,58 ± 1,53	33,50 ± 2,30*
CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup> (Temra)	28,19 ± 2,30	31,02 ± 2,48

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями пациенток без рецидива угрожающего выкидыша после проведенной сохраняющей терапии: \* —  $p < 0,001$ .

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша путем определения относительного содержания CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup> в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов после проведенного лечения угрозы прерывания беременности (приоритетная справка № 2015102235 от 26.01.2015 г.). Способ основан на определении относитель-

ного (процентного) содержания  $CD45RA^+CD62L^-$  клеток в  $CD8^+$  лимфоцитарном гейте на проточном цитометре, 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%.

Преимуществами заявляемого способа являются высокая точность, хорошая воспроизводимость, простота в интерпретации результатов. Способ позволяет прогнозировать возникновение угрожающего выкидыша во втором триместре у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в сроке 7–12 недель беременности после лечения угрозы прерывания (рис. 5).

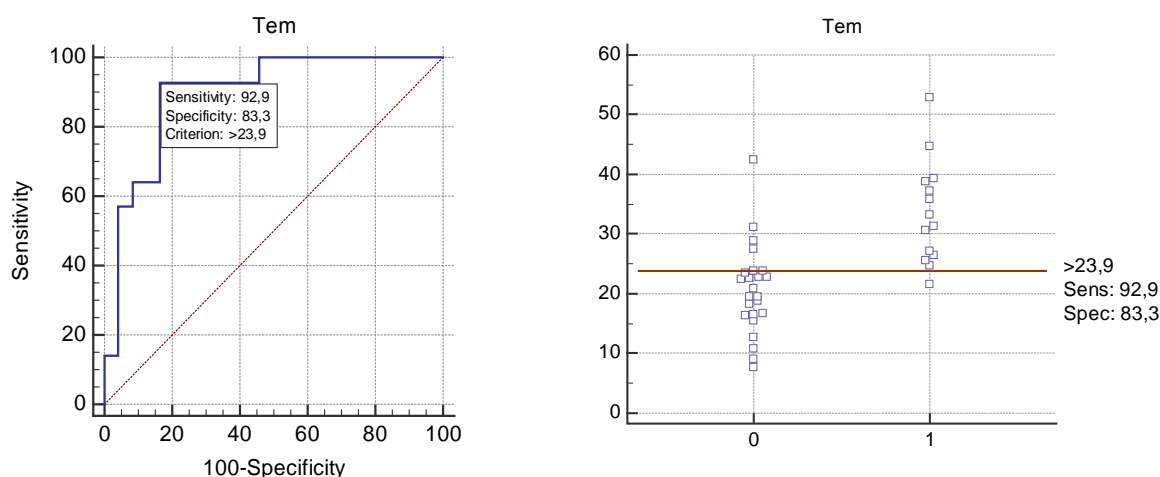


Рис. 5. ROC-анализ показателя  $CD45RA^+CD62L^-$  лимфоцитов в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови у женщин с привычным невынашиванием без рецидива угрожающего выкидыша (0) с рецидивом угрожающего выкидыша (1) после проведенного лечения угрозы прерывания. Площадь AUC по результатам анализа составила 0,891

Таким образом, установленная связь между повышением уровнем пре-терминально-дифференцированных клеток памяти и развитием рецидива угрожающего выкидыша, позволила нам разработать новый способ прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша у женщин с угрожающим и привычным выкидышем после проведения сохраняющей терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Долгие годы проблема НБ остается актуальной, несмотря на достигнутые успехи в вопросах диагностики, профилактики во время и вне беременности. Данное осложнение беременности имеет большое медицинское и социальное значение, так как оказывает отрицательное влияние на соматическое и репродуктивное здоровье женщины, ее психоэмоциональный статус, снижает работоспособность и социальную адаптацию [85, 121].

Причины, приводящие к НБ, достаточно разнообразны (эндокринные, анатомические, инфекционные, генетические, нарушения в иммунной системе, наличие экстрагенитальной патологии у матери, «мужской» фактор и др.) и уже глубоко изучены, однако частота данной патологии, снизившись до определенного уровня, по-прежнему остается стабильно высокой [70, 73, 104]. В большинстве случаев наблюдается сочетание факторов, которые приводят к прерыванию беременности, так как одни из них способны создавать неблагоприятные условия для нормального развития эмбриона, другие — приводить к неполноценной его закладке [54, 81, 104, 212].

По данным мировой литературы, в структуре репродуктивных потерь первого триместра беременности на долю ПНБ приходится 25% [87]. Привычный выкидыш является мультифакториальной патологией гестационного процесса, что создает сложности в выявлении его причин и в подборе терапии. Поздняя реализация репродуктивной функции, наличие комплекса факторов, которые с каждой последующей неудачей приводят к усугублению нарушений, создают предпосылки к формированию синдрома привычной потери плода (от 3 до 5% в супружеских парах) [8, 9].

Считается, что иммунные реакции матери играют важную роль в обеспечении нормального течения гестационного процесса, а их нарушения способны приводить к невынашиванию [6, 33, 64, 96].

На базе гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ОБУЗ «Городская клиническая больница № 8» женской консультации № 2 г. Иванова и ОБУЗ «Родильный дом № 1» женской консультации № 4 г. Иванова были обследованы 152 беременные женщины в сроке гестации 5—10 недель. Исход беременности прослежен у 152 пациенток. Были выделены следующие клинические группы:

- в контрольную группу вошли 34 женщины без угрозы прерывания в течение всей беременности;
- основную группу составили 82 беременные с угрожающим и привычным выкидышем на момент обследования (O20.0; O26.2 по МКБ-10). У всех женщин было два и более последовательных самопроизвольных прерывания беременности в ранние сроки, предшествующие данной беременности;
- в группу сравнения включены 36 пациенток с угрозой прерывания беременности на момент обследования без ПНБ (O20.0 по МКБ-10). Группа была отобрана для уточнения патогенетических механизмов формирования привычного невынашивания.

В зависимости от метода лечения женщины основной группы были разделены 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-терапией.

Отбор пациенток проводился в соответствии с целью исследования, были исключены женщины с неразвивающейся беременностью, с беременностью, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, тяжелой экстрагенитальной патологией, многоплодной беременностью, острыми инфекционными заболеваниями на момент обследования.

Возраст женщин варьировал от 22 до 41 года. Средний возраст пациенток сравниваемых групп достоверных различий не имел и составил в контрольной группе  $28,94 \pm 0,68$  года, в группе сравнения —  $28,69 \pm 0,80$  года, в основной группе —  $30,34 \pm 0,48$  года ( $p > 0,05$  во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между группами). Во всех группах подавляющее большинство беременных были в возрасте от 26—30 лет: в контрольной группе — 55,9%, в группе сравнения — 38,9%, в основной группе — 43,9%. В возрасте до 25 лет в контрольной группе было 6 (17,6%) пациенток, в группе сравнения — 10 (27,8%) и в основной группе — 11 (13,4%) ( $p > 0,05$  во всех случаях). Возраст старше 36 лет имели 3 (8,8%) женщины контрольной группы, 5 (13,9%) пациенток группы сравнения и 12 (14,6%) беременных основной группы ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Значительная часть пациенток с угрозой прерывания беременности достоверно чаще проживала в сельской местности по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без угрозы (в группа сравнения — 19,4%; в основной группе — 20,7%; в контрольной — 0,0%;  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно по сравнению с контрольной), что могло быть обусловлено низким уровнем развития медицины и уровнем жизни населения в сельской местности и могло предрасполагать к развитию НБ.

Пациентки с угрожающим и привычным выкидышем достоверно чаще состояли в повторном браке по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений (15,9 и 0,0% соответственно;  $p < 0,001$ ). Данная тенденция может быть связана с тем, что потребность этих пациенток реализовать свою репродуктивную функцию достаточно длительное время безрезультатно приводила к нарушению семейного микроклимата и, как следствие, к смене полового партнера.

В структуре экстрагенитальной патологии у женщин с угрозой НБ независимо от наличия или отсутствия ПНБ преобладало ожирение ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно по сравнению с контрольной группой). Наши ре-



зультаты согласуются с данными других авторов и еще раз подтверждают, что нарушения липидного обмена являются фактором риска развития различных осложнений беременности, в том числе и НБ [72, 126, 230]. Пациентки с угрожающим и привычным выкидышем достоверно чаще по сравнению с контролем указывали на наличие ангины ( $p < 0,001$ ), хронического пиелонефрита ( $p < 0,001$ ), хронического рецидивирующего назолабиального герпеса ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о более высокой степени инфицированности данной категории женщин. Наличие экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний может повышать риск развития НБ [45, 49, 112, 125]. Наличие в анамнезе оперативных вмешательств, связанных с экстрагенитальной патологией, выявлено у 33,3% женщин без привычного невынашивания и у 37,8% — с привычным невынашиванием, что достоверно чаще по сравнению с контролем (2,9%;  $p < 0,001$  в обоих случаях). Полученные данные могут косвенно указывать на большее число соматических заболеваний у пациенток с угрожающим выкидышем.

Пациентки группы сравнения и основной группы достоверно чаще указывали на ранний сексуальный дебют (начало половой жизни до 18 лет) и, как правило, с большим количеством сексуальных партнеров в отличие от женщин контрольной группы ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), что могло определять наличие хронических воспалительных гинекологических заболеваний [139].

Анализ данных гинекологического анамнеза показал, что отсутствие гинекологических заболеваний наблюдалось лишь у 27,8% женщин группы сравнения и у 24,4% пациенток основной группы по сравнению с данным параметром в группе контроля — у 76,5% ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Установлено, что достоверно чаще в группе сравнения и в основной группе по сравнению с контрольной выявлялся бактериальный вагиноз ( $p < 0,05$  в обоих случаях), хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Наличие хронических воспалительных заболева-

ний гениталий в анамнезе могут приводить к изменению в иммунной системе как на локальном, так и на системном уровнях, что может нарушать процесс имплантации, плацентации и в конечном итоге привести к отторжению плода [21]. Такая патология, как неопухолевые заболевания шейки матки, достоверно чаще выявлялась у пациенток основной группы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Гинекологические операции в анамнезе чаще имели женщины группы сравнения и основной группы по сравнению с контрольной группой (16,7 и 23,2% соответственно;  $p < 0,001$  по сравнению с контролем).

Немаловажное значение у пациенток с НБ имеет акушерский анамнез. Было установлено, что женщины группы сравнения и основной группы достоверно чаще были повторнобеременными первородящими по сравнению с контролем ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Наличие самопроизвольных выкидышей ранних сроков были выявлены у 19 (52,8%) пациенток группы сравнения и у 82 (100,0%) беременных основной группы, данная патология в контрольной группе отсутствовала ( $p < 0,001$  в обоих случаях по сравнению с контролем). Пациентки группы сравнения и основной группы достоверно чаще указывали на прерывание первой беременности медицинским абортom ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно по сравнению с контрольной группой). Таким образом, наши результаты подтверждают данные литературы о том, что в группу риска по НБ входят женщины, у которых в анамнезе имеются хронические воспалительные гинекологические заболевания, медицинские аборты, самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды [19, 85].

Как известно, долгие годы в отечественной и зарубежной литературе продолжается спор о роли инфекции в этиологии НБ ранних сроков. Одни исследователи утверждают, что инфекции — одна из наиболее значимых причин в структуре репродуктивных потерь при угрозе как спорадического, так и привычного выкидыша [107]. Другие склонны думать, что для спорадического прерывания наличие инфекционного агента, возможно, играет роль, но для привычного — нет [25, 147]. В связи с этим был определен уровень антител

классов IgM и IgG к HSV1, 2, CMV, EBV, Chlamydia trachomatis и Toxoplasma gondii, IgA и IgG антител к Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, IgG антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae в венозной крови методом твердофазной ИФА. Достоверных различий в исследуемых группах по частоте встречаемости острого вирусного, острого бактериального, хроническое бактериального, хронического и острого бактериального инфицирования, а также в наличии вирусно-бактериальной инфекции выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). Однако у женщин с угрожающим и привычным выкидышем маркер активной микоплазменной инфекции выявлялся в 23,7% случаев, в то время как в контрольной группе — только в 2,9% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, у беременных с угрожающим и привычным выкидышем чаще диагностируется маркер острой урогенитальной инфекции, что согласуется с данными мировой литературы о роли инфекций с преимущественно половым путем передачи в этиопатогенезе НБ [87, 125, 232].

Суммируя сведения, полученные в результате анализа анамнестических и клинических данных, можно сделать вывод, что практически у каждой женщины с угрозой прерывания беременности ранних сроков независимо от наличия или отсутствия привычного невынашивания имелась не одна, а комплекс причин, в разной степени влияющих на ее способность к вынашиванию беременности. Риск развития угрозы прерывания беременности в первом триместре гестации независимо от наличия или отсутствия привычного невынашивания повышен у женщин, проживающих в сельской местности (в 1,9 раза — для группы сравнения; в 1,4 раза — для основной группы), с сексуальным дебютом до 18 лет (в 2 раза — для группы сравнения; в 1,4 раза — для основной группы), с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (в 1,8 раза — для группы сравнения; в 1,7 раза — для основной группы), с частым бактериальным вагинозом (в 1,9 раза — для группы сравнения; в 1,4 раза — для основной группы), имеющих в анамнезе гинекологические операции (в 1,8 раза — для группы сравнения; в 1,4 раза — для основной группы), завершивших первую беременность медицинским абортom

(в 2,1 раза — для группы сравнения; в 1,3 раза — для основной группы), страдающих ожирением (в 1,6 раза — для I подгруппы; в 1,4 раза — для основной группы). У пациенток с привычным невынашиванием дополнительно выявлены такие факторы, как повторный брак, который увеличивает риск развития данной патологии в 1,4 раза, нарушение менструальной функции по типу олигоменорея — в 1,4 раза, наличие в анамнезе неопухолевых заболеваний шейки матки — в 1,3 раза, хронического пиелонефрита — в 1,5 раза, ангины — в 1,5 раза, рецидивирующего назолабиального герпеса — в 1,4 раза, маркеров острой микоплазменной инфекции при данной беременности — в 1,4 раза.

В ходе нашего исследования пациентки с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от вида сохраняющей терапии были разделены на две подгруппы: беременные I подгруппы получали традиционную сохраняющую терапию ( $n = 42$ ); II подгруппы — традиционную сохраняющую терапию в комплексе с ТЭС ( $n = 40$ ).

ТЭС-терапия — это немедикаментозный метод лечения, основанный на электрическом воздействии через покровы черепа на головной мозг, направленном на избирательную активацию защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, расположенных в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов [28]. Данный метод в настоящее время применяется в лечении угрожающих преждевременных родов [34], угрожающего спорадического выкидыша [75]. В литературе отсутствуют данные о применении данной терапии в лечении привычного выкидыша.

Проводя анализ возраста пациенток, условий их проживания, социального, семейного и акушерско-гинекологического анамнеза, частоты выявления маркеров острого и хронического инфицирования, мы не выявили достоверных различий между подгруппами ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Все женщины с угрожающим и привычным выкидышем были обследованы на наличие АФС и полиморфизма генов системы гемостаза, так как,

по данным литературы, выявление данных признаков может влиять на способность женщины вынашивать беременность [5, 25, 73, 85]. Так, АФС и риск тромбофилии были установлены у 4,8 и 38,1% у пациенток I подгруппы соответственно; у 7,5 и 45,0% беременных II подгруппы ( $p > 0,05$  между подгруппами).

По данным научной литературы, женщины, имеющие в анамнезе отягощенное течение предыдущих беременностей, имеют нарушения в психоэмоциональной сфере, что может оказать неблагоприятное влияние на течение и исход последующих беременностей [42, 209, 214], в связи с чем нами была проведена оценка самочувствия (С), активности (А), настроения (Н) при помощи анкет САН у пациенток I и II подгрупп основной группы до и после проведения сохраняющей терапии. Установлено, что исходные балльные оценки самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) достоверно не различались в исследуемых подгруппах ( $p > 0,05$  между всеми показателями в подгруппах). Низкие показатели активности (менее 4) были выявлены у 51,9% пациенток с традиционной сохраняющей терапией и у 48,6% беременных, прошедших комплексное лечение ( $p > 0,05$  между I и II подгруппами), что косвенно указывало на наличие усталости у этих женщин. После проведенного лечения наблюдались достоверно более высокие балльные оценки самочувствия и настроения в подгруппе с комплексным лечением по сравнению с подгруппой, где лечение было традиционным ( $p < 0,05$ ), а также повышение балльных оценок во II подгруппе между показателями до и после лечения ( $p < 0,05$ ). По литературным данным, ТЭС-терапия активирует выделение нейропептидов, биогенных аминов: дофамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина, эндогенных опиоидов, прежде всего  $\beta$ -эндорфинов («гормоны счастья»), что способствует более быстрой нормализации психоэмоционального статуса [52].

Применение комплексного лечения в сочетании с ТЭС-терапией приводило к более быстрому купированию симптомов угрозы прерывания беремен-

ности (тянущие боли внизу живота и/или в пояснично-крестцовой области купировались в среднем через 2—3 ( $2,33 \pm 0,08$ ) дня, кровянистые выделения из половых путей — через 2 ( $2,0 \pm 0,11$ ) дня). Однако использование только традиционного лечения способствовало купированию аналогичных симптомов в более поздние сроки (тянущие боли внизу живота и/или в пояснично-крестцовой области купировались не раньше чем через 4—5 ( $4,63 \pm 0,12$ ) дней, кровянистые выделения — через 3—4 ( $3,88 \pm 0,12$ ) дня;  $p < 0,001$  во всех случаях между подгруппами). В литературе описаны ранее проведенные исследования с включением ТЭС-терапии в комплексное лечение угрожающих преждевременных родов и угрожающего спорадического выкидыша с положительным эффектом [20, 34, 75, 136].

Проводя анализ данных последующего течения беременности у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от вида сохраняющей терапии установлено, что угрожающий поздний выкидыш достоверно чаще встречался у женщин I подгруппы по сравнению со II подгруппой (59,5 и 32,4% соответственно;  $p < 0,05$ ). Частота встречаемости угрожающих преждевременных родов достоверно не различалась между подгруппами ( $p > 0,05$ ) и была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$  для обеих подгрупп). Плацентарная недостаточность достоверно чаще диагностировалась в I подгруппе, где проводилась традиционная сохраняющая терапия, по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ) и со II подгруппой, где проводилось комплексное лечение с применением ТЭС-терапии (53,3 и 30,6% соответственно;  $p < 0,05$ ). Согласно данным мировой литературы, наличие воспалительных и инфекционных заболеваний, нарушения гормонального фона, перенесенная угроза прерывания беременности в первом триместре приводят к нарушению плацентации [82, 86, 122, 137] и, как следствие, нарушению инвазии цитотрофобласта [60, 87, 89, 93, 101, 108, 169], что определяет развитие гестационных осложнений (плацентарная недостаточность, угрожающий поздний выкидыш и преждевременные роды) [23, 199]. Снижение частоты

осложнений беременности у пациенток с комплексным лечением с применением ТЭС-терапии, скорее всего, обусловлено выработкой  $\beta$ -эндорфинов, которые совместно с адренокортикотропным гормоном модулируют норадренергическую передачу через  $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, снижая тонус миометрия, способствуя улучшению маточно-плацентарного кровообращения, опиоиды тормозят выработку вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибируют гонадотропную секрецию гипоталамо-гипофизарного комплекса [30, 130].

Проводя анализ данных исходов беременности у пациенток I и II подгрупп, установлено, что достоверных различий в частоте раннего и позднего самопроизвольных выкидышей выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). Преждевременные роды в I подгруппе составили 23,8%, что достоверно больше по сравнению со II подгруппой (5,0%;  $p < 0,05$ ). Частота оперативного родоразрешения в I и II подгруппах достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ). Однако в подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, оперативное родоразрешение в экстренном порядке выполнялось достоверно чаще по сравнению с подгруппой пациенток, прошедших комплексное лечение с применением ТЭС-терапии (26,5 и 5,9% соответственно;  $p < 0,05$ ), в основном за счет острой гипоксии плода, которая достоверно чаще выявлялась в подгруппе с традиционной сохраняющей терапией по сравнению с подгруппой пациенток, получавших комплексное лечение с применением ТЭС-терапии (11,8 и 0,0% соответственно;  $p < 0,05$ ). Учитывая, что течение беременности у пациенток с комплексным лечением угрозы прерывания беременности было более благоприятным, у них отмечалось снижение числа осложнений в родах.

Новорожденные пациенток II подгруппы имели достоверно более высокие средние массо-ростовые показатели по сравнению с детьми женщин I подгруппы ( $p < 0,01$  во всех случаях) и достоверно реже рождались в состоянии умеренной асфиксии ( $p < 0,001$  между подгруппами). Новорожденные жен-

щин II подгруппы в 94,1% случаев были выписаны домой, в то время как новорожденные пациенток из I подгруппы только в 61,8% случаев ( $p < 0,001$ ). Новорожденные подгруппы с комплексным лечением реже переводились на второй этап выхаживания ( $p < 0,01$  между подгруппами). По данным литературы [130], под действием ТЭС происходит стабилизация деятельности центральных механизмов сосудистой регуляции, опосредованная эндорфинами, улучшение реологических свойств крови (уменьшение вязкости плазмы, замедление агрегации эритроцитов), нормализация маточно-плацентарного кровообращения, повышается эффективность лечения хронической плацентарной недостаточности, формирующейся на фоне угрозы прерывания беременности, что способствует улучшению перинатальных исходов.

Таким образом, у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, независимо от вида сохраняющей терапии достоверно чаще по сравнению с контролем беременность осложнялась угрозой прерывания во втором и третьем триместрах. Включение в проведение традиционной сохраняющей терапии ТЭС улучшает психоэмоциональный статус беременной, приводит к более быстрому купированию симптомов угрозы прерывания, достоверно снижает риск развития плацентарной недостаточности ( $OR = 0,63$ ), угрожающего позднего выкидыша ( $OR = 0,58$ ), преждевременных родов ( $OR = 0,31$ ), рождения детей в состоянии асфиксии ( $OR = 0,16$ ). Дети реже требуют дальнейшего долечивания на втором этапе выхаживания ( $OR = 0,25$ ).

Процессы плодово-материнского взаимодействия обусловлены наличием уникальных врожденных и приобретенных механизмов, которые способствуют специфической перестройке всех материнских систем уже на стадии имплантации оплодотворенной яйцеклетки [33]. Это сопровождается функциональными изменениями в иммунном статусе, индуцирующими в итоге толерантность к тканеспецифическим антигенам плода [4, 33, 114]. Стимуляция иммунной системы матери антигенами плодового происхождения является неотъемлемым фактором для обеспечения нормального развития беременно-



сти, а чрезмерное их поступление при нарушении барьерной функции плаценты приводит к формированию акушерской патологии [33, 206, 215]. На первом этапе развития адаптивных реакций иммунной системы происходит доставка антигена в органы иммунной системы и процесс презентации антигена специфичным клонам лимфоцитов [141]. Основным звеном в запуске реакций адаптивного иммунитета является популяция Т-хелперов, которые при усилении функциональной активности определенной субпопуляции способны определять тип иммунного ответа [141]. Одним из важных компонентов эффекторной стадии иммунного ответа являются цитотоксические Т-лимфоциты, которые осуществляют цитолитическое действие в отношении различных клеток-мишеней за счет продукции различных цитолитических молекул и цитокинов, а также индукции апоптоза [141]. На настоящий момент известно, что функциональная активность цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов определяется стадией их дифференцировки [55, 115, 173, 216]. Данная ситуация позволяет нам предположить, что при угрозе прерывания беременности возможно формирование специфических клонов лимфоцитов, способных реагировать на антигены плода, с последующим образованием пулов клеток памяти. Однако особенности дифференцировки наивных Т-клеток и Т-клеток памяти при угрожающем привычном выкидыше и влияние на эти процессы сохраняющей терапии остается мало изученным.

Угроза прерывания беременности служит манифестным патологическим состоянием в формировании первичной плацентарной недостаточности [150], в результате происходит чрезмерная стимуляция антигенами плодового происхождения, что может определять неблагоприятный исход беременности [33].

В рамках нашего исследования была проведена оценка содержания наивных Т-клеток и Т-клеток памяти в популяции Т-хелперов ( $CD4^+$ ) и цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ) в периферической венозной крови у женщин с угрожающим выкидышем с привычным и без привычного невынашивания. Было установлено, что в группе без привычного невынашивания

наблюдалось усиление формирования клеток памяти только в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, в этой группе рос пул претерминально-дифференцированных клеток памяти (Т<sub>em</sub>). В ряде работ было продемонстрировано, что инфекционный фактор, в частности герпесвирусная [228], CMV [161] и EBV [156] инфекции, могут оказывать влияние на процесс формирования клеток памяти. Рядом авторов было доказано, что у беременных женщин, не имеющих маркеров инфицирования и имеющих маркеры вирусного и бактериального инфицирования, изменения в характере дифференцировки Т-лимфоцитов были однотипными, что, скорее всего, свидетельствует о других причинах изменения характера дифференцировки Т-лимфоцитов при беременности [39]. В проведенном Ю. Ю. Лазаревой (2013) эксперименте было показано, что при неосложненной беременности важную роль в дифференцировке Т-лимфоцитов могут играть микрочастицы ворсин хориона, при их воздействии возрастает доля Т<sub>em</sub> клеток памяти на фоне снижения пула наивных клеток, центральных и претерминально-дифференцированных клеток памяти [50]. В ряде работ было продемонстрировано, что на протяжении всей беременности в кровотоке матери имеются небольшие фрагменты ворсин хориона, микрочастиц синцитиотрофобласта [98, 155, 168, 170, 178, 202, 225]. Присутствие в кровотоке матери различного материала, несущего эмбриональные антигены, и продолжительная персистенция фетальных клеток способствуют развитию микрохимеризма. В проведенных ранее исследованиях было показано, что данное явление допускает присутствие в организме матери до 1% чужеродных клеток от общего числа клеток индивида [144]. Известно, что нарушение проницаемости плацентарного барьера при развитии акушерской патологии приводит к повышению уровня антигенов плодового происхождения в крови матери, что может способствовать развитию неадекватного иммунного ответа и усилению дифференцировки Т-лимфоцитов до конечных этапов. Пул претерминально-дифференцированных клеток памяти способен к пролиферации при непосредственном контакте с антигеном без этапа его презентации дендрит-

ными клетками и макрофагами, эти клетки формируются уже на 5-й день после антигенной стимуляции [196]. При развитии патологии во время беременности (преэклампсии, досрочное прерывание беременности) наблюдается увеличение числа клеток-микрочимер плодового происхождения в организме матери [213, 233], что, скорее всего, может приводить к развитию аутоиммунных и цитотоксических реакций, направленных на отторжение ткани плаценты и плода [221]. Учитывая, что в нашем исследовании средний срок беременности у женщин на момент обследования составлял  $6,56 \pm 0,26$  недель, то стимуляция антигенами плодового происхождения была достаточна для формирования пула претерминально-дифференцированных  $CD4^+$  клеток памяти. Данные Т-клетки памяти поляризованы в отношении продукции цитокинов и цитолитических молекул [163, 117]. Ранее в работе Л. В. Кадыровой (2014) было продемонстрировано, что в первом триместре гестации у женщин с неосложненным течением беременности на момент обследования с развившимся впоследствии самопроизвольным выкидышем происходит снижение уровня центральных клеток памяти в популяции периферических Т-хелперов, на фоне роста содержания высокоэффекторных терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции как  $CD4^+$  лимфоцитов, так и  $CD8^+$  лимфоцитов [38]. Кроме того, в литературе имеются данные, что у беременных с гипертензивными расстройствами отмечалось преобладание доли  $T_{em}$  клеток памяти на фоне снижения уровня  $T_{em}$  в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов [50].

Таким образом, развитие акушерских осложнений и изменения в характере дифференцировки Т-клеток, скорее всего, связано с повышенной стимуляцией иммунной системы матери антигенами семиалогенного плода вследствие нарушения формирования фетоплацентарного комплекса. Так прогрессирование беременности на фоне угрозы прерывания является отправной точкой развивающейся плацентарной недостаточности [193].

Нами установлено, что у женщин с угрожающим и привычным выкидышем имеются более глубокие нарушения в характере дифференцировки

Т-клеток памяти в популяции как Th, так и ЦТЛ. Установлено достоверное повышение процентного содержания терминально-дифференцированных клеток памяти (Temra) в популяции как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне общего снижения содержания уровня центральных клеток памяти в популяции Т-хелперов и претерминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. Высокоэффекторные клетки памяти претерпевают в своем развитии две стадии: претерминально- и терминально-дифференцированные клетки памяти, что может обуславливать снижение процентного содержания Tem на фоне роста пула Temra в популяции Т-хелперов. Пул Tem поляризован в отношении продукции цитокинов и цитолитических молекул. Терминально-дифференцированные клетки памяти являются наиболее мощными продуцентами цитокинов, в частности IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , и устойчивы к апоптозу [117].

Рост уровня Temra в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> у женщин с угрожающим и привычным выкидышем мог определяться как заново образовавшимися клетками памяти, так и пролиферацией ранее сформировавшихся клеток памяти при неудавшихся беременностях в ответ на повторную стимуляцию антигенами плода. Данный пул Т-клеток памяти способен к пролиферации при непосредственном контакте с антигеном, минуя этап представления макрофагам и дендритным клеткам самого антигена [208]. Снижение содержания Tsm в популяции Т-хелперов у этих женщин, скорее всего, связано с механизмом гибели данных клеток, так как они достаточно быстро способны реагировать на антигенную стимуляцию, а при завершении иммунного ответа, уходят в апоптоз [226], а часть клеток идет до конечных этапов дифференцировки [196, 239]. Вероятно, у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем формируется феномен «иммунологической памяти» и происходят изменения процесса дифференцировки лимфоцитов (формирование особых пулов Т-клеток памяти), что обеспечивает более быстрый, мощный и результативный вторичный иммунный ответ [98, 155, 187, 202, 215].

Известно, что ЦТЛ осуществляют цитолитическое действие в отношении разнообразных клеток-мишеней после образования цитолитического иммунного синапса и направленного выделения Perforin и Granzyme B. Наиболее мощными продуцентами Perforin и Granzyme B в популяции ЦТЛ являются эффекторные клетки памяти. Perforin (цитолизин) встраивается в мембрану клетки-мишени, образуя трансмембранные поры, через эту пору внутрь клетки-мишени ЦТЛ инъецирует Granzyme (A, B и C) [133]. Показано, что Granzyme B играет решающую роль в индукции апоптоза либо непосредственно, либо через активацию различных прокаспаз, индуцируя таким образом фрагментацию ДНК клетки-мишени до олигонуклеосомальных фрагментов [226]. В ходе исследования было показано, что в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов периферической крови женщин с угрожающим и привычным выкидышем отмечался высокий уровень терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin и Granzyme B. В проведенных ранее работах было продемонстрировано, что при неосложненной беременности в динамике гестационного процесса в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов происходило снижение внутриклеточной продукции перфорина центральными и претерминально-дифференцированными клетками памяти, повышалась выработка Granzyme B наивными клетками в первом триместре, снижалась продукция Perforin всеми типами клеток памяти во втором триместре, снижалась продукция Perforin центральными, претерминально- и терминально-дифференцированными клетками памяти в третьем триместре [38]. Подобная ситуация может являться дополнительным механизмом, препятствующим чрезмерной активации клеток памяти, продуцирующих цитотоксические молекулы при неосложненной беременности [38].

В ходе нашего исследования была проведена оценка особенности дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне в зависимости от вида проводимой сохраняющей терапии при угрожающем привычном выкидыше. Установлено, что только после проведения комплексной сохраняющей терапии с применением ТЭС отмечалось повы-

шение уровня центральных клеток памяти в популяции Т-хелперов и приближение их к средним показателям в контрольной группе. В подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, уровень Тсм клеток оставался сниженным по сравнению с таковым в контрольной группе. Независимо от вида лечения снижалось содержание терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и повышался уровень Тем в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов (ЦТЛ) до показателей контрольной группы. Уровень Темга в популяции ЦТЛ после проведенного лечения в обеих подгруппах оставался повышенным по сравнению с показателями контроля. Включение ТЭС в схему традиционной сохраняющей терапии позволило в более быстрые сроки нормализовать уровень центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, скорей всего, за счет активной выработки эндогенных опиоидов, прежде всего β-эндорфинов, которые совместно с адренокортикотропным гормоном модулируют норадренергическую передачу через β<sub>1,2</sub>-адренорецепторы, снижая тонус миометрия, способствуя улучшению маточно-плацентарного кровообращения, и, вероятно, стабилизируя барьерную функцию плаценты [14, 30, 52]. Подобная ситуация возможна также за счет нормализации общего баланса в соотношении фракций Т-клеток памяти в результате феномена сокращения (attrition) за счет снижения уровня антигенной нагрузки и их фоновой пролиферации. Отсутствие снижения Темга в популяции ЦТЛ независимо от вида сохраняющей терапии, скорее всего, связано с устойчивостью данного пула Т-лимфоцитов к апоптозу, так как данные Т-клетки памяти являются наиболее длительно живущими и могут циркулировать в кровотоке на протяжении всей жизни человека [173, 177, 229, 236].

Учитывая высокую частоту последующего угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрожающим и привычным выкидышем (46,0%) независимо от вида проводимой сохраняющей терапии был проведен ретроспективный анализ содержания наивных клеток (Тn), центральных (Тсм), претерминально-дифференцированных (Тем) и терминально-дифференцированных

(Temra) клеток памяти в популяции периферических цитотоксических Т-лимфоцитов при рецидиве и без рецидива угрожающего выкидыша после проведения сохраняющей терапии. Было выявлено достоверно высокое содержание Tem клеток в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов у пациенток с рецидивом угрожающего выкидыша по сравнению с таковым у женщин, у которых беременность после проведенной сохраняющей терапии протекала без повторного развития угрожающего выкидыша ( $p < 0,001$ ). По данным литературы известно, что претерминально-дифференцированные клетки памяти способны достаточно быстро производить большое количество цитокинов и ряд функциональных молекул при антигенной стимуляции за счет наличия в естественных условиях поляризованных ацетилированных паттернов генов цитокинов [163, 164, 167, 201]. Вероятно, в тех случаях, когда проведенная сохраняющая терапия не стабилизирует барьерную функцию плаценты, увеличение уровня антигенов плодового происхождения в кровотоке матери вызывает дифференцировку претерминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, способствуя усилению цитотоксических реакций в отношении плаценты и плода с повторным развитием угрожающего привычного выкидыша.

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования рецидива угрожающего выкидыша путем определения относительного содержания CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup> (Tem) в популяции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов после проведенного лечения угрозы прерывания беременности (приоритетная справка № 2015102235 от 26.01.2015 г.). Способ основан на определении относительного (процентного) содержания CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup> клеток в CD8<sup>+</sup> лимфоцитарном гейте на проточном цитометре, 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%. Преимуществами заявляемого способа являются высокая точность, хорошая воспроизводимость, простота

в интерпретации результатов. Способ позволяет прогнозировать возникновение угрожающего выкидыша во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием в сроке 7—12 недель беременности после проведенного лечения угрозы прерывания, позволяет своевременно выявить группу риска и профилактировать данное осложнение.

В нашей работе был проведен анализ содержания наивных клеток и Т-клеток памяти в популяциях Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на системном уровне у женщин с угрожающим и привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности. Было установлено, что в подгруппе, где произошло самопроизвольное прерывание беременности в первом триместре, происходили изменения в процессе дифференцировки наивных клеток и Т-клеток памяти популяции ЦТЛ, достоверно снижалось содержание наивных клеток на фоне повышения пертерминально-дифференцированных Т-клеток памяти. В подгруппе, где беременность завершилась преждевременными родами, наблюдались изменения дифференцировки в популяции Т-хелперов, достоверно повышалось процентное содержание претерминально-дифференцированных клеток памяти на фоне достоверного снижения уровня наивных клеток. Функционирование Т-клеток памяти в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов нуждалось в помощи  $CD4^+$  Т-клеток [141]. Известно, что цитотоксические Т-лимфоциты являются одним из основных компонентов эффекторной стадии иммунного ответа, способны осуществлять цитолитическое воздействие на клетки-мишени через продукцию различных цитокинов и функциональных молекул, а также запускать апоптоз. Можно предположить, что при самопроизвольном прерывании беременности в ранние сроки более стремительно происходит процесс развития цитотоксических реакций, направленных на отторжение плода. Тот факт, что при преждевременных родах изменения затрагивают лишь только популяцию  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, предположительно говорит о более низкой антигенной стимуляции организма матери клетками плодового происхождения, что позволяет пролонгировать беременность. Полученные данные позволили разработать новые дополнительные критерии



прогнозирования самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. Так, при значении  $CD8^+Tn$ , равном 34,2% и менее, прогнозируют самопроизвольный выкидыш с точностью 63,8% (чувствительность — 100,0%, специфичность — 56,4%). Прогнозирование преждевременных родов возможно при значении  $CD4^+Tn$ , равном 35,2% и менее, с точностью 72,9% (чувствительность — 66,7%, специфичность — 74,4%).

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что патогенез спорадического и привычного невынашивания различен (схема предположительных патогенетических механизмов спорадического и привычного невынашивания беременности представлена в приложении 1). Угроза прерывания в первом триместре беременности ассоциируется с выраженными изменениями в характере дифференцировки наивных Т-клеток и Т-клеток памяти в популяции как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Перенесенная угроза прерывания беременности в ранние сроки служит манифестным патологическим состоянием в развитии плацентарной недостаточности, что создает условия для неполноценного формирования фетоплацентарного комплекса [110], в результате чего происходит чрезмерная стимуляция антигенами плодового происхождения материнского организма, определяющая неблагоприятный исход беременности [33]. Выявленные нами высокая частота осложнений настоящей беременности у женщин с угрожающим ранним выкидышем (угрожающий поздний выкидыш, плацентарная недостаточность), неблагоприятные перинатальные исходы (асфиксия при рождении, перинатальное поражение центральной нервной системы), а при угрожающем и привычном выкидыше дополнительно — более высокая частота раннего самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, рождение детей с респираторным дистресс-синдромом, конъюгационной желтухой, задержкой внутриутробного развития сочетались с изменениями в процессах дифференцировки и функциональной активности Т-лимфоцитов. Так, в группе женщин с угрозой прерывания в ранние сроки без привычного невынашивания происходило усиление формирования клеток памяти только в популяции  $CD4^+$  лимфоцитов за счет

роста пула претерминально-дифференцированных клеток памяти, у женщин с угрожающим и привычным выкидышем наблюдались более выраженные изменения в дифференцировке клеток памяти в популяции как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  лимфоцитов. Происходило увеличение процентного содержания Temra в популяции как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  лимфоцитов на фоне снижения уровня центральных клеток памяти в популяции Т-хелперов и претерминально-дифференцированных клеток памяти в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов. Возрастала цитотоксическая активность  $CD8^+$  лимфоцитов у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем, обусловленная увеличением уровня терминально-дифференцированных клеток памяти, продуцирующих Perforin и Granzyme B. У женщин с угрожающим и привычным выкидышем при завершении беременности преждевременными родами наблюдалось достоверное снижение уровня наивных клеток на фоне повышения претерминально-дифференцированных Т-клеток памяти  $CD4^+$  лимфоцитов, а ранним самопроизвольным выкидышем — достоверное повышение процентного содержания претерминально-дифференцированных клеток памяти на фоне достоверного снижения содержания наивных клеток  $CD8^+$  лимфоцитов. Подобные изменения позволили разработать дополнительные критерии прогнозирования исхода беременности. Повышение содержания Tem клеток в популяции  $CD8^+$  лимфоцитов в группе 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 матери. Применение традиционной сохраняющей терапии в комплексе с ТЭС позволило улучшить психоэмоциональный статус, в более быстрые сроки купировать симптомы угрозы прерывания и нормализовать уровень центральных и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции  $CD4^+$  лимфоцитов, что положительно повлияло 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 абортом (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  $CD4^+$  центральных и  $CD8^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти, высоким уровнем  $CD4^+$  и  $CD8^+$  терминально-дифференцированных клеток памяти, высоким уровнем  $CD8^+$  терминально-дифференцированных клеток, продуцирующих Perforin и Granzyme B. У женщин с угрожающим спорадическим выкидышем выявлено только высокое содержание  $CD4^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти.
5. Завершение беременности ранним самопроизвольным выкидышем при привычном невынашивании беременности ассоциируется с низким уровнем периферических  $CD8^+$  наивных клеток и высоким содержанием  $CD8^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти, а завершение преждевременными родами — с повышением содержания  $CD4^+$  претерминально-дифференцированных клеток памяти на фоне снижения пула  $CD4^+$  наивных клеток. Низкое содержание  $CD8^+$  наивных клеток может использоваться в качестве дополнительного критерия прогнозирования раннего самопроизвольного выкидыша, а низкое содержание  $CD4^+$  наивных клеток — преждевременных родов.
6. Высокое содержание  $CD45RA^+CD62L^-$  клеток в  $CD8^+$  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<sup>+</sup> претерминально-дифференцированных клеток памяти, но она не влияет на количество CD8<sup>+</sup> 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 «Трансаир-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 данной 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АФС	антифосфолипидный синдром
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	иммуноферментный анализ
мАТ	моноклональное антитело
НБ	невынашивание беременности
ОР	относительный риск
ПНБ	привычное невынашивание беременности
ТЭС	транскраниальная электростимуляция
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦТЛ	цитотоксические Т-лимфоциты
CD	кластер дифференцировки
CMV	Cytomegalovirus
EBV	Epstein — Barr Virus
Gr B	Granzyme B
HSV	Herpes simplex virus
Ig	иммуноглобулин
INF $\gamma$	интерферон гамма
MHC	главный комплекс гистосовместимости
Perf	Perforin
ROC	кривая операционных характеристик
T <sub>cm</sub>	центральные клетки памяти
T <sub>em</sub>	претерминально-дифференцированные клетки памяти
T <sub>emra</sub>	терминально-дифференцированные клетки памяти
T <sub>h</sub>	T-хелперы
T <sub>n</sub>	наивные клетки
TNF $\alpha$	фактор некроза опухоли альфа



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова, А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А. А. Агаджанова // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 173. — С. 3—6.
2. Агаркова, И. А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И. А. Агаркова // Медицинский альманах. — 2010. — № 4(13). — С. 82—88.
3. Айламазян, Э. К. Акушерство : учебник для вузов / Э. К. Айламазян, Б. Н. Новиков, Л. П. Павлова. — 5-е изд. — СПб. : Спец. лит., 2005. — 527 с.
4. Айрапетов, Д. Ю. Аллоиммунный механизм привычного невынашивания беременности / Д. Ю. Айрапетов, И. М. Ордянц, О. С. Побединская // Пробл. репродукции. — 2010. — № 1. — С. 86—88.
5. Айрапетов, Д. Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша / Д. Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 8. — С. 102—106.
6. Актуальные проблемы невынашивания беременности : цикл клин. лекций / под ред. проф., засл. деятеля науки РФ В. М. Сидельниковой. — М., 2001. — 170 с.
7. Алексанов, А. Т. Инфекции, передаваемые половым путем, и сексуальное здоровье человека / А. Т. Алексанов // Мужское здоровье : матер. 2-й Всерос. конф. — М., 2005. — С. 245—246.
8. Баранов, В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. — СПб. : Изд-во Н-Л, 2007. — 620 с.
9. Баранов, В. С. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика / В. С. Баранов, Э. К. Айламазян // Журн. акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, вып. 1. — С. 3—10.

10. Башмакова, Н. В. Особенности иммунного ответа в зависимости от характера течения урогенитальной хламидийной инфекции у беременных / Н. В. Башмакова, Ю. И. Моторнюк // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2001. — № 2. — С. 8—11.
11. Бойчук, И. В. Особенности предгравидарной подготовки, течения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита / И. В. Бойчук, А. Т. Егорова // Вестн. Российского университета дружбы народов. — 2009. — № 6. — С. 349—356.
12. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснопольский [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 4, № 5. — С. 26—29.
13. Восстановительное немедикаментозное лечение после органосберегающих операций на матке / Н. В. Кулагина [и др.] // Транскраниальная электростимуляция. — СПб., 2009. — Т. 3. — С. 189—193.
14. Вусик, И. Ф. ТЭС-терапия в лечении невынашивания второй половины беременности / И. Ф. Вусик, Б. Г. Ермошенко, А. Х. Каде // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. — Т. 3 — СПб., 2009. — С. 172—178.
15. Газиева, И. А. Прогностическая значимость регуляторов функционального состояния эндотелия для оценки риска развития плацентарной недостаточности / И. А. Газиева // Клин. лаб. диагностика. — 2012. — № 9. — С. 41—42.
16. Гасанова, Д. Д. Дифференцировка и функциональная активность Т-хелперов при гипертензивных расстройствах у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гасанова Джанет Дямуровна. — Иваново, 2012. — 28 с.
17. Гемостазиологические нарушения у женщин с генетической тромбофилией и акушерской патологией в анамнезе на фоне заболеваний, передающихся половым путем / Н. А. Холманских [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — № 3. — С. 51—60.

18. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации / О. Н. Садекова [и др.] // Проблемы репродукции. — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 96—103.
19. Гинекология : нац. рук-во / под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1150 с.
20. Гогуа, М. С. Транскраниальная электростимуляция в профилактике невынашивания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Гогуа Манана Спиридоновна. — СПб., 2009. — 20 с.
21. Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии / М. М. Зиганшина, С. В. Павлович, Н. В. Бовин, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 6. — С. 3—10.
22. Джобава, Э. М. Синдром привычной потери беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Современный комплексный подход к диагностике и терапии / Э. М. Джобава [и др.] // Пробл. репродукции. — 2011. — Т. 17, № 3. — С. 98—104.
23. Диагностическая значимость оценки фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным невынашиванием / Л. В. Кречетова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 1. — С. 25—31.
24. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Р. И. Озерова // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2006. — № 2. — С. 13—18.
25. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы : рук-во / Ю. Э. Доброхотова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 144 с.
26. Дуда, В. И. Акушерство / В. И. Дуда, Вл. И. Дуда, И. В. Дуда. — Минск : Высшая школа, 2004. — 638 с.
27. Емельянов, Д. Н. Применение ТЭС-терапии в лечении хронических диффузных заболеваний печени / Д. Н. Емельянов, А. В. Тумаренко // Транскраниальная электростимуляция. — СПб., 2009. — Т. 3. — С. 124—134.

28. Жаркин, Н. А. Транскраниальная электростимуляция в акушерстве и гинекологии / Н. А. Жаркин, В. Н. Кустаров. — Элиста : Джангар, 2008. — 120 с.
29. Железникова, Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железникова // Журн. инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 6—13.
30. Изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде / И. Ф. Вусик [и др.] // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. — 2013. — № 2. — С. 47—50.
31. Иммунный статус у женщин с неразвивающейся беременностью / А. Г. Ящук [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2011. — № 5. — С. 16—19.
32. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М. А. Левкович [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 8 (1). — С. 10—14.
33. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова [и др.]. — Иваново : МИК, 2005. — 272 с.
34. Иммунологическое обоснование применения транскраниальной электростимуляции в терапии угрозы преждевременных родов / Н. Ю. Борзова, И. Г. Читава, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 26—29.
35. Иммуотропные эффекты транскраниальной электростимуляции / А. В. Рубцовенко [и др.] // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей. — СПб., 2005. — Т. 1. — С. 240—251.
36. Иммуно-эндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А. П. Линник [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2013. — Т. 13, № 2. — С. 4—7.

37. Использование седативных средств с целью поддержания процессов восстановления после стрессовых физических нагрузок / Е. А. Стаценко [и др.] // Военная медицина. — 2009. — № 4 (13). — С. 116—118.
38. Кадырова, Л. В. Дифференцировка Т-лимфоцитов в динамике беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Кадырова Людмила Викторовна. — Иваново, 2014. — 119 с.
39. Кадырова, Л. В. Дифференцировка Т-лимфоцитов в динамике неосложненной беременности и при развитии акушерской патологии / Л. В. Кадырова, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 3, № 4-5. — С. 424—425.
40. Касаткин, С. Н. Влияние ТЭС-терапии на клинико-лабораторные показатели при гастродуоденальных язвах / С. Н. Касаткин, А. А. Панов, С. Г. Касаткина // Транскраниальная электростимуляция. — СПб., 2009. — Т. 3. — С. 84—91.
41. Касьянова, О. А. Роль социально-психологических факторов в подготовке женщин к беременности, родам и материнству / О. А. Касьянова // Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии : матер. 10-й Поволжской науч.-практ. конф. — Саратов, 2005. — С. 95—97.
42. Кашапова, Р. Т. Современные подходы к оказанию медицинской помощи женщинам с репродуктивными потерями в анамнезе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Кашапова Роза Тимирьяновна. — Уфа, 2005. — 20 с.
43. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. — СПб. : Нева-Люкс, 2004. — 364 с.
44. Кошелева, Н. Г. Санкт-Петербургский центр профилактики и лечения невынашивания беременности. Итоги научной и практической деятельности / Н. Г. Кошелева, Т. А. Плужникова // Журн. акушерства и женских болезней. — 2002. — Т. LI, вып. 2. — С. 84—88.

45. Краева, О. А. Исходы беременности у женщин с преодоленным невынашиванием / О. А. Краева, Н. В. Башмакова, Е. А. Винокурова // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58, № 1. — С. 8—12.
46. Кулаков, В. И. Акушерство и гинекология : клин. рекомендации / В. И. Кулаков. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 514 с.
47. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник. — М., 2004. — 494 с.
48. Кулаков, В. И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Е. Прилепская, В. Е. Радзинский. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1056 с.
49. Кухарчик, Ю. В. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин с первым эпизодом невынашивания беременности / Ю. В. Кухарчик, Л. В. Гутикова // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2013. — Т. 13, № 2. — С. 8—11.
50. Лазарева, Ю. Ю. Дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов и их функциональная активность при гипертензивных расстройствах во время беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Лазарева Юлия Юрьевна. — М., 2013. — 28 с.
51. Лебедев, В. П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход / В. П. Лебедев // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей. — СПб., 2005. — Т. 1. — С. 22—38.
52. Лебедев, В. П. Активация защитных механизмов мозга как основа ТЭС-терапии: экспериментально-клиническое обоснование / В. П. Лебедев // Восстановительная медицина и традиционные методы профилактики и лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии : сб. тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. — Волгоград, 2004. — С. 107—108.
53. Леоско, В. А. Основные характеристики электрических воздействий и типы аппаратов для транскраниальной электроанальгезии / В. А. Леоско,

- Г. И. Шлемис, А. Л. Барановский // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей. — СПб., 2005. — Т. 1. — С. 73—76.
54. Ломова, Н. А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность / Н. А. Ломова, Н. В. Орджоникидзе, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С. 23—27.
55. Лядова, И. В. Молекулы CD27: роль в дифференцировке и миграции Т-лимфоцитов / И. В. Лядова // Иммунология. — 2008. — Т. 29, № 4. — С. 244—248.
56. Майскова, И. Ю. Восстановительная терапия после перенесенной неразвивающейся беременности / И. Ю. Майскова, В. И. Димитрова // РМЖ. — 2010. — № 29.
57. Малышкина, А. И. Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках / А. И. Малышкина, А. И. Можаяева, Д. Н. Воронин // Российский иммунологический журн. — 2010. — № 4. — С. 407—408.
58. Маркина, Л. Д. Поддержание оптимального уровня адаптации методом транскраниальной электростимуляции / Л. Д. Маркина, Е. А. Кратинова // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей. — СПб., 2005. — Т. 1. — С. 172—178.
59. Медикаментозная коррекция нарушений в системе мать — плацента — плод и основы доказательной медицины : информ.-метод. письмо / О. Е. Зайцева [и др.]. — Уфа, 2011. — 60 с.
60. Милованов, А. П. Патология системы мать — плацента — плод : рук-во для врачей / А. П. Милованов. — М. : Медицина, 1999. — 448 с.
61. Можаяева, Т. А. Значение моноцитарно/макрофагальных клеток в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Можаяева Тамара Алексеевна. — Иваново, 2014. — 175 с.

62. Невынашивание беременности : учеб.-метод. пособие / Л. Ф. Можейко, Е. Н. Кириллова, Р. Л. Коршикова, Е. В. Терешко. — Минск : БГМУ, 2012. — 25 с.
63. Невынашивание беременности : учеб.-метод. пособие / Н. М. Скворцова, М. Ю. Нестерова А. А. Львова, А. Г. Подзолкова. — М., 2004. — 32 с.
64. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 176 с.
65. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение : клин. рук-во / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, И. В. Игнатко, Л. Д. Белоцерковцевой. — М., 2011. — 72 с.
66. Несяева, Е. В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е. В. Несяева // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 3—7.
67. Озерова, Р. И. Неразвивающаяся беременность / Р. И. Озерова, Ю. Э. Доброхотова // Актуальные вопросы невынашивания беременности : сб. клин. лекций. — М., 2007. — 50 с.
68. Особенности течения беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / М. С. Селихова [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2012. — № 5. — С. 64—66.
69. Панасюк, И. Я. Эффективность транскраниальной электростимуляции мозга в коррекции болевых синдромов и психовегетативного статуса при лечении поясничной дорсопатии / И. Я. Панасюк, А. А. Шутов, Ю. В. Каракулова // Транскраниальная электростимуляция. — СПб., 2009. — Т. 3. — С. 47—51.
70. Панкова, О. Ю. Невынашивание беременности / О. Ю. Панкова. — М. : БИНОМ, 2015. — 192 с.
71. Панова, И. А. Иммунные механизмы развития гестоза у беременных женщин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36 / Панова Ирина Александровна. — М., 2007. — 46 с.



72. Перова, Т. В. Особенности течения беременности и родов у повторнородящих с ожирением : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Перова Татьяна Владимировна. — М., 2010. — С. 121.
73. Подзолкова, Н. М. Невынашивание беременности / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Т. В. Шевелева — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 136 с.
74. Полиморфизм гена интарлейкина-8 у женщин с привычными потерями беременностей / Е. В. Алегина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 9. — С. 33—37.
75. Попова, С. С. Сравнительный анализ возможностей транскраниальной электростимуляции и медикаментозной терапии в лечении угрозы прерывания беременности / С. С. Попова, М. С. Гогова, Н. В. Алиева // Вестн. Российского университета дружбы народов. — 2009. — № 6. — С. 310—316.
76. Посисеева, Л. В. Ранние репродуктивные потери: проблемы и решения / Л. В. Посисеева // Гинекология. — 2012. — Т. 14, № 6. — С. 38—40.
77. Привычное невынашивание беременности / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой // Акушерство: нац. рук-во. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 233—242.
78. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему / В. С. Лупояд, И. С. Бородай, О. Н. Оралов, И. Н. Щербин // Международный медицинский журн. — 2011. — № 4. — С. 54—60.
79. Применение транскраниальной электростимуляции в лечении угрозы невынашивания беременности / Н. Е. Лейдерман [и др.] // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей под ред. проф. В. П. Лебедева. — СПб, 2009. — Т. 3 — С. 178—182.
80. Применение ТЭС в подготовке к родам / О. А. Харианова, А. В. Иноземцев, А. Г. Пупышев, С. А. Юдин // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования / под ред. В. П. Лебедева. — СПб. : Искусство России, 2003. — С. 431—437.

81. Причины невынашивания беременности / И. А. Аполихина, М. Г. Шнейдерман, Т. А. Тетерина, Е. А. Горбунова // Гинекология. — 2013. — № 15 (5). — С. 60—65.
82. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. — Ч. II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М. М. Зиганшина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 4. — С. 4—9.
83. Профилактика и терапия аутоиммунных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности : пособие для врачей / В. И. Кулаков [и др.]. — М., 2002. — 12 с.
84. Радзинский, В. Е. Невынашивание: что в перспективе? / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева // Медицинский совет. — 2012. — № 7. — С. 37—39.
85. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 200 с.
86. Радзинский, В. Е. Ранние сроки беременности / В. Е. Радзинский. — М. : МИА, 2005. — 348 с.
87. Радзинский, В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложнённой беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов, И. М. Ордянц. — М. : Мед. информ. аг-во, 2004. — 394 с.
88. Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности / Л. В. Посисеева [и др.]. — Иваново, 2008. — 240 с.
89. Репина, М. А. Самопроизвольный аборт и его профилактика. В помощь практическому врачу / М. А. Репина // Журн. акушерства и женских болезней. — 2000. — № 4. — С. 62—67.
90. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д. И. Соколов [и др.] // Иммунология. — 2009. — № 1. — С. 22—27.
91. Роль цитокинов в прогнозе исходов беременности при хронической фетоплацентарной недостаточности / Е. В. Колесникова [и др.] // Российский иммунологический журн. — 2013. — Т. 7(16), № 2—3. — С. 312—313.

92. Роузвия, Сильвия К. Гинекология / Сильвия К. Роузвия ; пер. с англ.; под общей ред. Э. К. Айламазян. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 520 с.
93. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева [и др.] ; под ред. Е. М. Вихляевой. — М. : Мед. информ. аг-во, 2006. — 784 с.
94. Румянцева, В. П. Роль лейкоцитов и цитокинов в развитии и регуляции родовой деятельности / В. П. Румянцева, О. Р. Баев, В. Н. Верясов // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 8. — С. 11—15.
95. Рыбак, В. А. Транскраниальная стимуляция в лечении предменструального синдрома / В. А. Рыбак, О. В. Курушина // Транскраниальная электростимуляция. — СПб., 2009. — Т. 3. — С. 159—164.
96. Рычкова, С. В. Транскраниальная электростимуляция эндорфинных структур мозга как новый немедикаментозный способ лечения / С. В. Рычкова, В. А. Александрова // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей. — СПб., 2005. — Т. 1. — С. 39—49.
97. Салов, И. А. Клиническая оценка иммунного статуса при невынашивании беременности / И. А. Салов, Ю. В. Михайлова // Материалы 10-й Поволжской научно-практической конференции «Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии». — Саратов, 2005. — С. 208—210.
98. Салов, И. А. Неразвивающаяся беременность / И. А. Салов. — Саратов : Изд-во СГМУ, 2010. — 336 с.
99. Сельков, С. А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Журн. акушерства и женских болезней — 2010. — Т. LIX, № 1. — С. 6—10.
100. Семенова, Ю. И. Основные принципы профилактики синдрома потери плода у больных с эндокринными формами невынашивания беременности : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Семенова Юлия Игоревна. — М., 2006. — 25 с.

101. Серов, В. Н. Плацентарная недостаточность / В. Н. Серов // Трудный пациент. — 2005. — № 3(2). — С. 17—20.
102. Серов, В. Н. Пути снижения акушерской патологии / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 8—12.
103. Сидельникова, В. М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности / В. М. Сидельникова // Гинекология. — 2008. — Т. 10, № 10(5). — С. 2—7.
104. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 24—27.
105. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. — М., 2010. — 536 с.
106. Сидельникова, В. М. Неполноценная лютеиновая фаза в клинике невынашивания беременности / В. М. Сидельникова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2008. — № 3. — С. 16—20.
107. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : метод. пособие и клин. протоколы / В. М. Сидельникова. — М., 2013. — 224 с.
108. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. — М. : Триада-Х, 2005. — 304 с.
109. Сидорова, И. С. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и её коррекция / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2009. — № 1. — С. 14—16.
110. Синдром потери плода / Ю. И. Тирская [и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 3. — С. 26—30.
111. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В. И. Краснопольский [и др.] // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2008. — № 5. — С. 87—95.

112. Скворцова, М. Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М. Ю. Скворцова, Н. М. Подзолкова // Гинекология. — 2010. — № 1. — С. 46—49.
113. Скрыбина, В. В. Особенности клинических проявлений инфекционно-воспалительного процесса у женщин с неосложненным и осложненным течением беременности / В. В. Скрыбина // Гинекология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 8—12.
114. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода / Ю. И. Тирская [и др.] // Уральский медицинский журн. — 2010. — № 1 (66). — С. 100—106.
115. Содержание центральных и эффекторных клеток памяти и функциональные свойства Т-лимфоцитов новорожденных и взрослых при различных способах активации *in vitro* / В. Ю. Талаев [и др.] // Иммунология. — 2005. — № 5. — С. 267—274.
116. Сотникова, Н. Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта / Н. Ю. Сотникова // Российский иммунологический журн. — 2010. — Т. 4(13), № 4. — С. 9—13.
117. Сотникова, Н. Ю. Формирование феномена иммунологической памяти в динамике гестационного процесса / Н. Ю. Сотникова // Российский иммунологический журн. — 2010. — Т. 4 (13), № 4. — С. 321—326.
118. Стародубов, В. И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России [Электронный ресурс] / В. И. Стародубов, Л. П. Суханова, Ю. Г. Сыченков // Социальные аспекты здоровья населения. — 2011. — № 6. — Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru/>
119. Старостина, Т. А. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Т. А. Старостина, Е. А. Демидова, А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 5. — С. 59—61.

120. Стрижова, Т. В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Стрижова Татьяна Владимировна. — М., 2012. — 26 с.
121. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 3. — С. 128—136.
122. Сухих, Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. — М. : Изд-во РАМН, 2003. — 400 с.
123. Тарасов, В. Н. Патогенетическое значение основных половых стероидов и белков зоны беременности в крови женщин с несостоявшимся выкидышем / В. Н. Тарасов, Е. В. Мезин, В. Я. Мезин // Общая патология: на пороге нового тысячелетия : межрегион. сб. науч. тр., посвящ. 50-летию Рязанского государственного медицинского университета и кафедры патофизиологии. — Рязань, 2001. — С. 34—36.
124. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, М. П. Мирошников, В. Б. Шарай // Вопр. психологии. — 197. — № 6. — С. 141—145.
125. Тетруашвили, Н. К. Программа обследования и предгестационной подготовки пациенток с привычным выкидышем (клиническая лекция) / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 6. — С. 87—91.
126. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с нарушениями жирового обмена / Н. М. Подзолкова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 86—92.
127. Тихомиров, А. Л. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Фарматека. — 2004. — Вып. 1 (80). — С. 28—39.
128. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей / под ред. В. П. Лебедева. — СПб, 2005. — Т. 1. — 528 с.

129. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей / под ред. В. П. Лебедева. — СПб, 2005. — Т. 2. — 528 с.
130. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : сб. статей / под ред. В. П. Лебедева. — СПб, 2009. — Т. 3. — 392 с.
131. Уразаева, Ф. Х. Комплексная реабилитация эмоционально-аффективных нарушений с использованием транскраниальной электростимуляции и бинауральных ритмов / Ф. Х. Уразаева, К. Ф. Уразаев // Транскраниальная электростимуляция. — СПб., 2009. — Т. 3. — С. 60—65.
132. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: клинические аспекты и рецептура / В. М. Стругацкий, Т. Б. Маланова, К. Н. Арсланян. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
133. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. — М. : Медицина, 2000. — 432 с.
134. Хломов, К. Д. Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности у женщин с угрозой прерывания / К. Д. Хломов, С. Н. Еникопов // Сибирский психологический журн. Клиническая (медицинская) психология. — 2007. — № 26. — С. 148—153.
135. Цыбульская, О. В. Адаптационный потенциал пациенток с синдромом потери плода / О. В. Цыбульская, Н. А. Жаркин, Н. А. Бурова // Вестн. ВолгГМУ. — 2012. — Вып. 1 (41). — С. 81—83.
136. Читава, И. Г. Обоснование применения транскраниальной электростимуляции при угрожающих преждевременных родах: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Читава Ирма Гурамовна. — Иваново, 2010. — 22 с.
137. Чухина, С. И. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноцитотерапии в комплексном лечении женщин с привычным ранним невынашиванием беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Чухина Светлана Игоревна. — Иваново, 2011. — 20 с.

138. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. — М. : Триада, 2003. — 816 с.
139. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте / Э. А. Медведев, Б. И. Воропаева, Е. Е. Казачков, Е. Л. Казачкова // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 4. — С. 36—41.
140. Этиологические аспекты репродуктивных потерь / И. И. Иванов [и др.] // Таврический медико-биологический вестн. — 2013. — Т. 16, № 3, ч. 2(62). — С. 181—187.
141. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
142. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara [et al.] // Hum. Reprod. — 2012. — Vol. 27 (8). — P. 2297—2303.
143. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia / D. Darmochwal-Kolarz [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2007. — Vol. 58. — P. 39—45.
144. Adams Waldorf, K. M. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy / K. M. Adams Waldorf, J. L. Nelson // Immunol. Invest. — 2008. — Vol. 37. — P. 631—644.
145. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis / S. Guasshino [et al.] // BJOG. — 2006. — Vol. 113(3). — P. 46—51.
146. Ahlers, J. D. Memories that last forever: strategies for optimizing vaccine T-cell memory / J. D. Ahlers, I. M. Belyakov // Blood. — 2010. — Vol. 115, № 9. — P. 1678—1689.
147. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of recurrent early pregnancy loss // Practice Bull. — 2001. — February, № 24.
148. Battinelli, E. M. The Role of Thrombophilia in Pregnancy / E. M. Battinelli, A. Marshall, J. M. Connors // Thrombosis. — 2013. — Vol. 51, № 6. — P. 420.



149. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? / T. G. Wegmann [et al.] // *Immunol. Today*. — 1993. — Vol. 14. — P. 353—356.
150. Billington, W. D. The nature and possible functions of MHC antigens on the surface of human trophoblast / W. D. Billington // *Reproductive Immunology*. — 1999. — P. 71—77.
151. Chaithra, P. T. An Overview of Genetic and Molecular Factors Responsible for Recurrent Pregnancy Loss / P. T. Chaithra, S. S. Malini, C. Sh. Kumar // *Int. J. Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 11, № 4. — P. 217—225.
152. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin / D. S. Tannetta [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8(2). — P. 56754.
153. Check, J. H. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4 — role of infection / J. H. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 37 (4). — P. 252—255.
154. Chromosomal abnormalities in embryos from couples with a previous aneuploidy miscarriage / N. Al-Asmar [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98. — P. 145—150.
155. Clarke, A. G. The thymus in pregnancy: the interplay of neural, endocrine and immune influences / A. G. Clarke, M. D. Kendall // *Immunol. Today*. — 1994. — Vol. 151. — P. 545—551.
156. Clonal expansions in acute EBV infection are detectable in the CD8+ and not the CD4+ subset and persist with a variable CD45 phenotype / M. K. Maini [et al.] // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 5729—5737.
157. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss / R. Torabi [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* — 2012. — Vol. 13, № 2. — P. 89—94.
158. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated

- miscarriages / H. Flynn, J. Yan, S. H. Saravelos, T. C. Li // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2014. — Vol. 40 (1). — P. 109—116.
159. Coulam, C. B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? / C. B. Coulam, B. Acacio // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — № 67(4). — P. 296—304.
160. Curtsinger, J. M. CD8 T cell clonal expansion and development of effector function require prolonged exposure to antigen, costimulation, and signal 3 cytokine / J. M. Curtsinger, C. M. Johnson, M. F. Mescher // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171. — P. 5165—5171.
161. Cytomegalovirus sero positivity dramatically alters the maternal CD8<sup>+</sup> T cell repertoire and leads to the accumulation of highly differentiated memory cells during human pregnancy / D. Lissauer [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — Dec, 26(12). — P. 3355—3365.
162. Decidual and peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases / Y. Sasaki [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 10. — P. 347—353.
163. Decreased effector memory CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T cells and increased central memory CD45RA<sup>-</sup>CD62L<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients / A. Maldonado [et al.] // *Arthritis. Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5. — P. 91—96.
164. Effector CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> T cells have signalling defects in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck / I. Kuss [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 88. — P. 223—230.
165. Electroanalgesia: its role in acute and chronic pain management / P. F. White [et al.] // *Anesthesia and Analgesia.* — 2001. — Vol. 92. — P. 505—513.
166. El-Zibdeh, M. J. Solvey Farmaceutical Sympoz / M. J. El-Zibdeh // *Synergy Med. Education.* — 2002. — P. 8—10.
167. Engelhardt, B. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? / B. Engelhardt, H. Wolburg // *Eur. J. Immunol.* — 2004. — Vol. 34 (11). — P. 2955—2963.

168. Fetal cells in maternal blood of pregnancies with severe fetal growth restriction / R. Al-Mufti [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — P. 218—221
169. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery / M. S. Quezada [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 45. — P. 101—105.
170. Fisher S. J., Damsky C. H. Human cytotrophoblast invasion // *Semin. Cell. Biol.* — 1993. — № 4. — P. 183—188.
171. Ford, H. B. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy / H. B. Ford, D. J. Schust // *Rev. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 76—83.
172. Friebe, A. Causes for spontaneous abortion: what the bugs «gut» to do with it? / A. Friebe, P. Arck // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2008. — Vol. 40 (11). — P. 2348—2352.
173. Geginat, J. Proliferation and differentiation potential of human CD8 memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines / J. Geginat, A. Lanzavecchia, F. Sallusto // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 4260—4266.
174. 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, № 1. — P. 8—15.
175. Gold, K. J. National survey of obstetrician attitudes about timing the subsequent pregnancy after perinatal death / K. J. Gold, I. Leon, M. C. Chames // *Am. J. Obstet Gynec.* — 2010. — № 4. — P. 357—359.
176. Granule-mediated killing: pathways for granzyme B-initiated apoptosis / R. V. Talanian [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 186. — P. 1323—1331.
177. Gupta, S. Differential effect of human herpesvirus 6A on cell division and apoptosis among naïve and central and effector memory CD4 and CD8 T-cell subsets / S. Gupta, S. Agrawal, S. Gollapudi // *J. of Virology.* — 2009. — Vol. 83, № 11. — P. 5442—5450.

178. Hammerstrom, L. The immunosuppressive effect of human glycoproteins and their possible role in the nonrejection process during pregnancy / L. Hammerstrom, T. Fuchs, C. I. E. Smith // *Act. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1979. — Vol. 58. — P. 422—477.
179. Hill, J. A. Reproductive health / J. A. Hill, B. C. Choi // *J. Reprod. Fertile.* — 2000. — № 55. — P. 91—97.
180. IL-7 receptor alpha chain expression distinguishes functional subsets of virus-specific human CD8<sup>+</sup> T cells / E. M. Van Leeuwen [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 106. — P. 2091—2098.
181. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / K. D. Beaman [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67 (4). — P. 319—325.
182. Immunology of Preeclampsia / L. Matthiesena [et al.] // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2005. — Vol. 89. — P. 49—61.
183. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia / S. Saito [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2007. — Vol. 76(1—2). — P. 30—39.
184. Jameson, S. C. Diversity in T-cell memory: an embarrassment of riches / S. C. Jameson, D. Masopust // *Immunity.* — 2009. — Vol. 31, № 6. — P. 859—871.
185. Kaech, S. M. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development / S. M. Kaech, E. J. Wherry, R. Ahmed // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2(4). — P. 251—262.
186. Kaech, S. M. Heterogeneity and cell-fate decisions in effector and memory CD8<sup>+</sup> T cell differentiation during viral infection / S. M. Kaech, E. J. Wherry // *Immunity.* — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 393—405.
187. Kalia, V. CD8 T-cell memory differentiation during acute and chronic viral infections / V. Kalia, S. Sarkar, R. Ahmed // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 684. — P. 79—95.
188. Khalid, A. S. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic / A. S. Khalid, C. Joyce, K. O' Donoghue // *J. Med. Ir.* — 2013. — Vol. 106 (4). — P. 107—110.

189. Kirscha, D. L. The use of cranial electrotherapy stimulation in the management of chronic pain: a review / D. L. Kirscha, R. B. Smith // *Neuro-Rehabilitation*. — 2000. — Vol. 14. — P. 85—94.
190. Klebanoff, C. A. CD8+ T-cell memory in tumor immunology and immunotherapy / C. A. Klebanoff, L. Gattinoni, Nicholas // *Restif. Immunol.* — 2006. — Vol. 211. — P. 214—224.
191. Kohler, S. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets / S. Kohler, A. Thiel // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 769—774.
192. Krawczyk, C. M. Functional plasticity in memory T helper cell responses / C. M. Krawczyk, H. Shen, E. J. Pearce // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178 (7). — P. 4080—4088.
193. Kruger, K. T-cell homing and exercise / K. Kruger, F. C. Mooren // *Exerc. Immunol. Rev.* — 2007. — Vol. 13. — P. 37—54.
194. Kutteb, W. H. Recurrent pregnancy loss: an update / W. H. Kutteb // *Curr. Opin. Obstet Gynecol.* — 1999. — № 11(5). — P. 435—439.
195. Lachmi-Epstein, A. Psychological and mental aspects and «tender loving care» among women with recurrent pregnancy losses / A. Lachmi-Epstein, M. Mazor, A. Bashiri // *Harefuah*. — 2012. — Vol. 151 (11). — P. 633—654.
196. Life and death of lymphocytes: a role in immunesenescence / S. Gupta [et al.] // *Immunity & Ageing*. — 2005. — Vol. 2, № 12. — P. 1—15.
197. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets / E. J. Wherry [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 225—234.
198. Ma, A. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis / A. Ma, R. Koka, P. Burkett // *Ann. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 657—679.
199. Maternal and perinatal outcome in with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari, S. Bhattacharya // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2010; — Vol. 117(3). — P. 245—257.

200. Maternal lymphocyte subpopulations (CD45RA+ and CD45RO+) in preeclampsia / T. Chaiworapongsa [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, № 4. — P. 889—893.
201. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human T(H)1 and T(H)2 lymphocytes / M. Messi [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 78—86.
202. Orozco, A. F. Flow cytometric analysis of circulating micro-particles in plasma / A. F. Orozco, D. E. Lewis // *Cytometry A.* — 2010. — Vol. 77(6). — P. 502—514.
203. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss induced by activation of the innate immune system / A. Erlebacher [et al.] // *Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 39—48.
204. Perspective evaluation of abnormal liver function tests in pregnancy / K. Harish [et al.] // *Trop. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 26(4). — P. 188—193.
205. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human deciduas / J. Heikkinen [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — Vol. 136. — P. 373—378.
206. Placental microparticles, DNA and RNA in preeclampsia / C. Rusterholz [et al.] // *Hypertens. Pregnany.* — 2011. — Vol. 30, № 3. — P. 364—375.
207. Prlic, M. Duration of the initial TCR stimulus controls the magnitude but not functionality of the CD8+ T cell response / M. Prlic, G. Hernandez-Hoyos, M. J. Bevan // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203 — P. 2135—2143.
208. Proliferation requirements of cytomegalovirus-specific, effector-type human CD8+ T cells / E. M. Van Leeuwen [et al.] // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169. — P. 5838—5843.
209. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss / M. Kagami [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (3). — P. 787—794.

210. Recurrent miscarriage and the quality of semen and sperm: a case-control study / B. Li [et al.] // *Zhonghua. Nan. Ke. Xue.* — 2011. — Vol. 17 (7). — P. 596—600.
211. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance / P. Chakraborty [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (5).
212. Recurrent pregnancy loss: Causes, Controversies and Treatment / ed. H. J. A. — Carp. Informa, 2007. — 209 p.
213. Redman, C. W. Microparticles and immunomodulation in pregnancy and preeclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // *J. of Reproductive.* — 2007. — Vol. 76(1). — P. 61—67.
214. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage / W. Li, J. Newell-Price, G. L. Jones [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2012. — Vol. 25 (2). — P. 180—189.
215. Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of preeclampsia / C. W. Redman [et al.] // *Placenta.* — 2012. — Vol. 33. — P. 48—54.
216. Sallusto, F. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance / F. Sallusto, J. Geginat, A. Lanzavecchia // *Ann. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 745—763.
217. Sarkar, D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction / D. Sarkar // *J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16, Suppl 2. — P. 350—351.
218. Selective accumulation of differentiated CD8<sup>+</sup> T cells specific for respiratory viruses in the human lung / G. J. de Bree [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 202. — P. 1433—1442.
219. Self-concept during high-risk pregnancy and recurrent gestational loss / G. G. Campillo [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* — 2008. — Vol. 76 (3). — P. 143—150.

220. Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy: implications for development of fetal cell microchimerism / D. W. Bianchi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — P. 703—706.
221. Smith, M. L. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss / M. L. Smith, D. J. Schust // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 482—490.
222. Sprent, J. T-cell death and memory / J. Sprent, D. F. Tough // *Science*. — 2001. — Vol. 293. — P. 245—248.
223. Stem cell-like plasticity of naïve and distinct memory CD8<sup>+</sup> T cell subsets / C. Stemberger [et al.] // *Semin Immunol.* — 2009. — Apr, 21(2). — P. 62—68.
224. Stress and substance P but not the substance P-metabolite SP5-11 trigger murine abortion by augmenting TNF-alpha levels at the feto-maternal interface / S. Fest [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 63, № 1. — P. 42—49.
225. Syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early onset pre-eclampsia but not normotensive intrauterine growth restriction / D. Goswami [et al.] // *Placenta*. — 2006. — Vol. 27. — P. 56—61.
226. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and pre-eclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles / S. J. Germain [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178(9). — P. 5949—5956.
227. T cell memory in the context of persistent herpes viral infections / N. Torti, A. Oxenius // *Viruses*. — 2012. — Jul, 4(7). — P. 1116—1143.
228. Th1/Th2/Th17 and regulatory T cell paradigm in pregnancy / S. Saito [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — Vol. 63, № 6. — P. 601—610.
229. The basis of distinctive IL-2- and IL-15-dependent signaling: weak CD122-dependent signaling favors CD8<sup>+</sup> T central-memory cell survival but not T effector-memory cell development / I. Castro [et al.] // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 187(10). — P. 5170—5182.
230. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo [et al.] // *J. Family Community Med.* — 2012. — Vol. 19 (3). — P. 167—171.



231. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage / M. Grande [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (10). — P. 3109—3117.
232. The placental factor in spontaneous preterm labor with and without premature rupture of membranes / M. Kovo [et al.] // *J. Perinat Med.* — 2011. — Vol. 39, № 4. — P. 423—429.
233. The role of the immune system in preeclampsia / S. Saito [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine.* — 2007. — Vol. 28, № 2. — P. 192—209.
234. The significance of OX40 and OX40L to T cell biology and immune disease / M. Croft [et al.] // *Immunol. Rev.* — 2009. — Vol. 229, № 1. — P. 173—191.
235. Unsoeld, H. Complex Memory T-Cell Phenotypes Revealed by Coexpression of CD62L and CCR7 / H. Unsoeld, H. Pircher // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 4510—4513.
236. Use it or lose it: establishment and persistence of T cell memory / K. Kedzierska [et al.] // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3 — P. 357.
237. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano, N. Suzumori // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 514—521.
238. Viscardi, R. M. Ureaplasma species: role in diseases of prematurity / R. M. Viscardi // *Clin. Perinatol.* — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 393—409.
239. Zhou, L. L. The expression of apoptosis related genes Bcl-2 and Bax protein in dysfunctional uterine bleeding / L. L. Zhou, L. Wang, L. N. Yang // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* — 2008. — Vol. 22(6). — P. 455—457.

**Схема патогенетических механизмов спорадического и привычного невынашивания беременности**

