

Прогностическая ценность иммунологических и генетических исследований в I триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы

М.В. Утробин¹, С.Ю. Юрьев²

¹ОГАУЗ «Родильный дом им. Н.А. Семашко»; Россия, 634050 Томск, ул. Крылова, 8;
²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Сергей Юрьевич Юрьев sergeiyuriev@gmail.com

Введение. Основную роль в решении проблемы привычного невынашивания беременности и преждевременных родов играет предгравидарная подготовка, в которой целесообразны выявление этиологических факторов невынашивания и разработка профилактических стратегий.

Цель исследования — оптимизация алгоритма обследования и лечения при угрожающем выкидыше в I триместре гестации с формированием ретрохориальной гематомы.

Материалы и методы. Обследовано 113 женщин с ретрохориальной гематомой в сроке гестации 4–12 нед. Проведен мониторинг течения беременности до момента родов.

Результаты. Доказаны роль сочетания полиморфизма генов системы гемостаза (II и V коагуляционные факторы, ингибитор активатора плазминогена I-го типа, метилентетрагидрофолатредуктаза) и изменения уровня аутоантител к тиреоглобулину в повышении риска выкидыша.

Заключение. Выявление пациенток группы высокого риска потери беременности в I триместре по сочетанию наличия полиморфизма генов системы гемостаза и антител-маркеров тиреоидита, а также персонализированный подход в лечении способствуют пролонгированию беременности и снижают частоту повторного невынашивания беременности.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, эмбриотропные аутоантитела, тиреоглобулин, невынашивание беременности, ретрохориальная гематома, дидрогестерон, микронизированный прогестерон

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-57-62

Prognostic value of immunological and genetic testing in the I trimester of pregnancy complicated by subchorionic hematoma

M.V. Utrobin¹, S.Y. Yur'ev²

¹N.A. Semashko Maternity Hospital; 8 Krylov St., Tomsk 634050, Russia;
²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moscow Tract, Tomsk 634050, Russia

Introduction. Pregravid preparation plays a main role in solving issues with recurrent miscarriage and preterm delivery. Detection of etiologic factors of miscarriage with development of preventive strategies seems reasonable.

Study objective was to optimize the assessment and treatment algorithms of threatening miscarriage in the I trimester of pregnancy with subchorionic hematoma formation.

Materials and methods. 113 women with subchorionic hematoma were examined in gestational age 4 to 12 weeks. Monitoring of pregnancy till delivery was conducted.

Results. The role of the combination of coagulation system genes polymorphisms (II and V coagulation factors, plasminogen activator inhibitor-1, methylenetetrahydrofolatereductase) and altered level of autoantibodies against thyroglobulin in increased probability of miscarriage was shown.

Conclusion. Identification of high risk patients for pregnancy loss in the first trimester by the combination of coagulation system genes polymorphisms and antibody marker of thyroiditis together with a personified therapy approach contribute to the prolongation of pregnancy and reduce the frequency of repeated miscarriage.

Key words: inherited thrombophilia, embryotropic autoantibodies, thyroglobulin, miscarriage, subchorionic hematoma, dydrogesterone, micronized progesterone

Введение

Одна из актуальных проблем на сегодняшний день — это проблема невынашивания беременности, в том числе самопроизвольное ее прерывание на ранних сроках [1].

При физиологически протекающей беременности происходят последовательные процессы формирования маточно-плацентарного кровообращения, заключающиеся в 3 волнах инвазии трофобласта в течение I триместра гестации. В результате 1-й и 2-й волн инвазии трофобласта (соответственно в 5 и 8 нед) децидуальные сегменты спиральных артерий замещаются прорастающим в них трофобластом и формирующимся фибриноидом [2]. При патологической инвазии фибриноид (трофобластические пробки) отсутствует [3]. Преждевременное отсутствие фибриноида в просвете спиральных артерий способствует материнскому кровотоку, повышению концентрации кислорода в межворсинчатом пространстве, что в ранние сроки беременности повреждает хориальное дерево, вызывая развитие ретроплацентарных гематом, выкидыши [4].

Факт частичной отслойки хориальной пластинки от децидуальной оболочки с формированием ретрохориальной гематомы (РХГ) в I триместре беременности заслуживает повышенного внимания практических врачей. РХГ встречается с частотой 5–18 % на фоне кровотечений в I триместре, или примерно у 3 % всех беременных женщин, по данным ультразвукового исследования [5, 6].

Ранний угрожающий выкидыш с образованием РХГ может являться маркером наследственных тромбофилий и предиктором поздних акушерских осложнений [7]. Дезадаптация плацентарного кровообращения связана с генерализованной микроангиопатией и тромбофилией вследствие комплекса метаболических, генетических, гормональных, иммунных, инфекционных и сосудистых причин [8].

Состояние системы «мать — плацента — плод» определяется параметрами кривых кровотока спиральных артерий, артерий желтого тела, васкуляризацией хориона. Повышение кровотока в спиральных артериях и артериях желтого тела, снижение кровотока в хорионе на фоне гипопрогестеронемии можно рассматривать как причину угрожающего выкидыша [9].

Среди причин самопроизвольных выкидышей немаловажную роль играют стертые и недиагностированные формы патологии щитовидной железы [10]. Течение беременности у женщин с патологией щитовидной железы характеризуется высокой частотой угрожающего выкидыша, увеличением риска преждевременных родов. Тиреоидные гормоны в I триместре беременности принимают участие в формировании трофобласта, процессе эмбриогенеза (до 6–8 нед), стимулируют функцию желтого тела. Они модулируют иммунный ответ, а их дефицит повышает риск инфекционных

процессов. При беременности увеличиваются клубочковая фильтрация и почечный клиренс йода, йод трансплацентарно переходит к плоду, что определяет относительный его дефицит у матери. При функционировании фетоплацентарного комплекса активно секретируются стероидные (эстриол, прогестерон) и белковые (плацентарный лактоген, хорионический гонадотропин) гормоны. Под воздействием плацентарных эстрогенов стимулируется синтез тироксин-связывающего глобулина, в крови повышается уровень связанных гормонов Т3 и Т4. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) по структуре напоминает тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ). Гормоны имеют одинаковую по структуре α -субъединицу и специфичные β -субъединицы. В I триместре гестации происходит активный выброс ХГЧ, который транзиторно стимулирует щитовидную железу. Повышение уровня ХГЧ на 10 000 МЕ/л приводит к повышению уровня свободного Т4 на 0,6 ммоль/л и подавлению базального уровня ТТГ на 0,1 мЕд/л. Так, у 18 % беременных в I триместре гестации уровень ТТГ снижается ниже пределов нормальных значений, что свидетельствует о значительной гиперстимуляции щитовидной железы. В дальнейшем уровень ТТГ возвращается к нормальному [11]. Йоддефицит, возможно, повышает чувствительность щитовидной железы к стимуляции ТТГ. Все вышеперечисленные факторы способствуют физиологическому увеличению щитовидной железы во время беременности. Нарушение данного баланса опосредованно влияет на процесс развития хориона [12].

По мнению многих авторов, рациональному решению проблемы невынашивания могут способствовать выделение среди беременных групп риска (в том числе и с патологией щитовидной железы), их мониторинг, определение новых подходов к ведению беременности с учетом всех возможных профилактических и лечебных мероприятий [13, 14].

Цель исследования — оптимизация алгоритма обследования и лечения при угрожающем выкидыше в I триместре гестации с формированием РХГ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе гинекологического отделения ОГАУЗ «Родильный дом имени Н.А. Семашко» (Томск). Обследовано 113 женщин репродуктивного возраста в I триместре беременности с РХГ, обратившихся за медицинской помощью в гинекологическое отделение родильного дома в сроке гестации 4–12 нед. Пациенток разделили на 2 группы. Основную группу составили 84 женщины с угрожающим выкидышем, беременность у которых была пролонгирована на фоне сохраняющей терапии. Контрольная группа представлена 29 женщинами с диагностированной

неразвивающейся беременностью (на момент обращения в гинекологическое отделение), не получавшими до госпитализации сохраняющую терапию. При назначении терапии женщины в основной группе разделены на 2 однородные подгруппы методом конвертов: у 1А (45 женщин, получавших дидрогестерон) и 1Б (39 женщин, принимавших микронизированный прогестерон).

Пациенткам с клинически выраженной патологией щитовидной железы проведены консультация эндокринолога, исследование уровня гормонов (ТТГ, Т3 и Т4) и УЗИ щитовидной железы. Врачом-эндокринологом дифференцированно назначался тироксин или препарат йода. С учетом йоддефицитного характера региона в состав комплексной терапии включены препараты с содержанием йода.

Общеклиническое обследование проведено всем пациенткам. Обследование свертывающей системы крови дополнительно включало определение циркуляции антикоагулянтов волчаночного типа, антифосфолипидных антител (АТ) методом иммуноферментного анализа, изучение полиморфных вариантов ключевых генов системы гемостаза методом полимеразной цепной реакции — полиморфизма 20210 G->A протромбина (FII), мутации Лейден 1691 G->A коагуляционного фактора (FV), полиморфизма 6754G/5G (5G->4G) ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1), термолабильного варианта A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (наборы для диагностики методом полимеразной цепной реакции производства ООО «ДНК-Технология», Москва, РУ 2010/08413, РУ 2010/08414). Для оценки уровня эмбриотропных АТ использован набор реагентов для полуколичественного определения регуляторных аутоАТ в сыворотке крови женщин детородного возраста — тест-система «ЭЛИ-П-Комплекс-12» (РУ № ФСР2009/04550; ООО «Медицинский исследовательский центр "Иммункулус"», Москва).

Проведен мониторинг течения беременности, родов, послеродового периода женщины и состояния новорожденного.

Критериями включения в основную группу были: срок беременности от 4 до 12 нед; угрожающий выкидыш на момент исследования, проявляющийся болями внизу живота и/или в поясничной области, наличием РХГ (по данным ультразвукового исследования); жизнеспособное плодное яйцо (при гестации до 5–6 нед) или жизнеспособный эмбрион (при гестации не менее 5–6 нед); желание женщины пролонгировать беременность. Критериями исключения из основной группы были определены аномалии развития эмбриона, тяжелое экстрагенитальное заболевание матери, являющееся противопоказанием для пролонгирования беременности, инфекционные, психические заболевания.

Для контрольной группы критериями включения были определены наличие неразвивающейся беременности, срок беременности от 4 до 12 нед, наличие РХГ, критериями исключения — инфекционные, психические, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Для обработки данных применены следующие статистические методы: описательная статистика, статистика Колмогорова — Смирнова для проверки гипотезы о принадлежности 2 независимых выборок одному закону распределения; критерий Ливиня, с помощью которого вычислялось значение статистики с F-распределением Фишера для определения равенства дисперсий. Гипотезу о равенстве средних проверяли статистикой Манна — Уитни и Вилкоксона. Для определения влияния изучаемого фактора на частоту исхода применен расчет отношения рисков (ОР) и шансов (ОШ). Расчеты выполнены с использованием программы SPSS Statistics 17.0.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов обследования, лечения, течения и исхода беременности у 113 женщин с РХГ, обратившихся в гинекологическое отделение в сроки от 4 до 12 нед гестации, в среднем — в $8,18 \pm 2,11$ нед. Средний возраст пациенток составил $30,1 \pm 4,9$ года (от 19 до 47 лет). Возраст женщин в основной и контрольной группах не имел статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Наше исследование показало, что анамнез у 40,7 % женщин с РХГ отягощен невынашиванием беременности, из них у 15,04 % имели место 2 и более эпизода невынашивания беременности, у 25,66 % были спонтанные выкидыши. В основной группе привычное невынашивание и спонтанные выкидыши встречались реже, чем в контрольной (привычное невынашивание — соответственно в 7,1 и 37,9 % случаев, спонтанные выкидыши — в 20,2 и 41,4 %). Гинекологическая патология в анамнезе присутствовала у 61,1 % пациенток и не имела статистически значимых различий между их группами (соответственно 61,9 и 58,6 %).

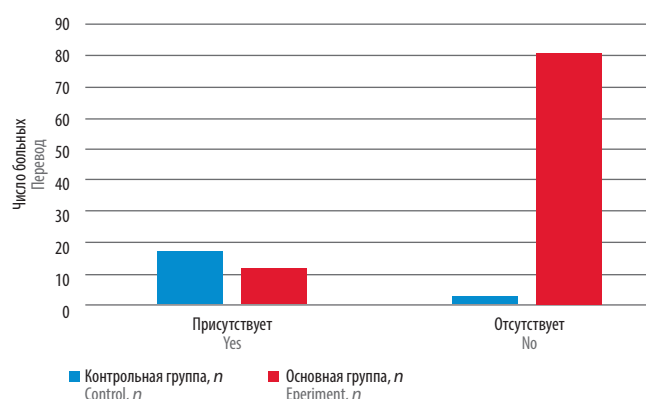
При сравнении результаты общеклинических анализов, микроскопического исследования отделяемого женских половых органов существенно не различались в основной и контрольной группах ($p > 0,05$).

РХГ является значимым маркером носительства наследственной тромбофилии, и результаты данного исследования подтверждают это. Углубленное изучение свертывающей системы крови показало, что 90,2 % пациенток имеют полиморфные варианты генов системы гемостаза. Причем в основной группе их частота составила 97,1 %, а в контрольной — 76,1 %. Мутации в генах ингибитора PAI-1 и MTHFR встречаются наиболее часто: соответственно в 61,25 и 51,5 % случаев. Мутации в генах протромбина (FII) и лейденская мутация (FV) — в 4,4 % случаев.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости полиморфизма генов системы гемостаза между основной и контрольной группами и подгруппами 1А и 1Б основной группы не выявлено ($p > 0,05$). Изолированное носительство полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с угрожающим выкидышем на фоне РХГ в I триместре беременности не выявило повышения риска невынашивания: ОР 0,391; 95 % ДИ (доверительный интервал) 0,273–0,561.

Следовательно, целесообразен поиск ключевого звена в инициации потери беременности у исследуемой группы пациенток.

Исследование уровня эмбриотропных аутоАТ значимо чаще выявляло дисбаланс АТ к тиреоглобулину в контрольной группе по отношению к основной ($p < 0,01$) (см. рисунок).



Количество носителей эмбриотропных аутоантител к тиреоглобулину среди обследованных женщин с угрожающим выкидышем на фоне ретрохориальной гематомы в I триместре беременности

Number of thyroglobulin embryotropic autoantibodies carriers among examined women with threatening miscarriage with subchorionic hematoma in the I trimester of pregnancy

Более того, при исследовании сочетания изменения уровня аутоАТ к тиреоглобулину с носительством полиморфизма генов системы гемостаза выявлена средняя сила связи с риском невынашивания беременности (ОР 1,967; 95 % ДИ 1,299–2,980; чувствительность 0,438; специфичность 0,893).

Известно, что болезни щитовидной железы среди эндокринопатий занимают лидирующее место. Наиболее часто среди них встречаются заболевания аутоиммунного генеза, узловые формы, злокачественные опухоли, йоддефицитные заболевания. При этом следует отметить, что беременность часто ведет к возникновению патологии щитовидной железы, это связано с увеличением ее кровоснабжения и гиперплазией. Вероятно, имеются в виду манифестации скрытых, субклинических форм патологии, которые часто остаются недиагностированными [11]. Так, проведенное нами исследование показало,

что диагностированная ранее патология щитовидной железы наблюдалась у 15 % пациенток без достоверных статистических различий в основной и контрольной группах. Специфическую терапию под контролем врача—эндокринолога получали только эти женщины. В то же время дополнительное обследование выявило изменения уровня аутоАТ к тиреоглобулину у 33,9 % пациенток. Таким образом, половина женщин с патологией щитовидной железы была лишена адекватного контроля и терапии.

Изменения уровня АТ-маркеров тиреоидита свидетельствуют о наличии стертой или клинически выраженной патологии щитовидной железы, что может способствовать нарушению процессов инвазии хориона. Возможно, сочетание наличия полиморфных вариантов генов, программирующих эндотелиопатию, с изменением уровня АТ к тиреоглобулину, определяющему гормональный дисбаланс, нарушения развития всех структур хориона, является триггером в развитии дисфункции спиральных артерий, ведет к нарушению формирования маточно-плацентарного кровообращения, проявляется тромбофилическим состоянием с высоким риском потери беременности.

Увеличение концентрации АТ к щитовидной железе зарегистрировано у женщин с привычным невынашиванием, что особенно четко прослеживается при гипотиреозе [11].

В России в целом и в Сибири в частности многие территории являются йоддефицитными. По географии дефицит йода совпадает с распространением такого хронического органоспецифического заболевания щитовидной железы, как аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Существует генетическая предрасположенность к развитию АИТ — наличие антигенов системы антигенов тканевой совместимости (human leucocyte antigens) — HLA-DR3 и -DR5. Вследствие дефицита корцепторов CD8 Т-лимфоцитов Т-хелперы взаимодействуют с антигенами тиреоцитов и стимулируют β-лимфоциты к выработке аутоАТ к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. АутоАТ к тиреопероксидазе в качестве одного из маркеров АИТ обнаруживают у 15–20 % женщин в I триместре гестации. У пациенток с АИТ часто выявляют антиовариальные и антифосфолипидные АТ.

АутоАТ к тиреоглобулину и тиреопероксидазе совместно с Т-киллерами оказывают цитотоксическое действие на фолликулярный эпителий, фиксируют C1/C3-фракцию комплемента, приводят к образованию патогенных иммунных комплексов, цитотоксичных для тиреоидного эпителия и клеток плаценты, определяя их деструкцию, блокируют рецепторы ТТГ на поверхности тиреоцитов [12].

Расшифрована биохимическая основа происходящих нарушений. Исследования последних лет выявили, что у пациенток с патологией щитовидной железы

достоверно снижен уровень кислорода и магния в хорионе, эндометрии и миометрии [15]. Известно, что в присутствии ионов магния аденилатциклаза катализирует образование 3,5-циклического аденозинмонофосфата, который инициирует биохимические клеточные процессы, приводящие к образованию биологически активных гормонов. По аналогичному пути образуется 3,5-гуанозинмонофосфат. Циклические нуклеотиды и ферменты (аденилатциклаза, протеинкиназа, гликозидаза) участвуют в процессах гликогенолиза и энергетической регуляции хориона [16].

Параклинические и патоморфологические исследования при гипотиреозе, ассоциированном с АИТ, указывают на циркуляторные нарушения в межворсинчатом пространстве, проявляющиеся кровоизлияниями, тромбозами и инфарктами, склерозом и облитерацией сосудов, а также разрушением ультраструктур клеток (ядра некротически изменены, мембраны оргanelл повреждены). Наши данные позволяют предполагать, что подобная картина чаще всего обусловлена сопутствующей наследственной тромбофилией [17].

Как было отмечено ранее, аутоиммунные синдромы занимают важное место в развитии различных форм акушерской патологии. При этом одним из самых уязвимых мест являются эндотелиальные клетки, подвергающиеся воздействию иммунцитов и воспалительных факторов. Происходит гиперэкспрессия молекул клеточной адгезии, увеличивается высвобождение субстанций, повышающих сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, таких как эндотелин-1, тромбоксан и др. Развивается системная эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется дисбалансом между различными эндотелиальными медиаторами (вазодилаторы — вазоконстрикторы, анти- и прокоагулянты), происходит нарушение функции эндотелия [18]. Дефицит прогестерона в крови достоверно повышает показатели кривых кровотока спиральных артерий [9].

Доказана ведущая роль прогестерона в пролонгировании беременности через модулирование иммунного ответа на ранних сроках беременности, активацию синтеза лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. Блокирующий фактор предотвращает вторичные воспалительные и тромботические реакции на трофобласте путем индукции выработки асимметричных защитных «блокирующих АТ», препятствия дегрануляции клеток из пула натуральных киллеров, запуска синтеза Th (T-helper) 2-зависимых

цитокинов, обеспечивающего преобладание физиологичного Th2-опосредованного цитопротективного иммунного ответа. Достаточный уровень прогестерона определяет тонус спиральных артерий и интенсивность кровотока в них. Применение экзогенного прогестерона может снижать резистентность сосудов у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием, улучшать кровоток в эндометрии, в том числе во время гестации (плацентарный кровоток, трансформацию спиральных артерий [19].

Мониторинг течения беременности у пациенток основной группы показал, что назначение гестагенов способствовало пролонгированию беременности и в ряде случаев регрессу РХГ. К полному регрессу РХГ в течение 12 дней привела терапия дидрогестероном в дозе 30 мг/сут в 55,8 % случаев, микронизированным прогестероном (200–400 мг/сут) — в 41,0 % случаев (ОШ 1,816; $p > 0,05$). В дальнейшем беременность закончилась рождением доношенного ребенка в подгруппах 1А и 1Б в 80 и 79,4 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Заключение

Проведенное нами комплексное исследование показало, что сочетание наличия полиморфизма генов системы свертываемости крови и изменения уровня эмбриотропных аутоАТ к тиреоглобулину имеет значимую связь с риском невынашивания беременности и тем самым является маркером высокого риска неблагоприятного исхода. Полученные результаты позволяют нам говорить о необходимости включения в алгоритм ведения женщин с угрожающим выкидышем в I триместре гестации обследования на наличие полиморфных вариантов генов системы свертываемости крови и изменение уровня эмбриотропных аутоАТ, в том числе к тиреоглобулину. После формирования РХГ вероятность нормального прогрессирования беременности сокращается. В идеале обследование на мутации в генах системы гемостаза и АТ-маркеры тиреоидита должно проводиться у женщин с высоким риском потери беременности в комплексе прегравидарной подготовки, особенно в йоддефицитных регионах.

Терапия гестагенами наряду с коррекцией функции щитовидной железы имеет ведущее значение в комплексе лечебных мероприятий у пациенток с угрожающим выкидышем в I триместре беременности с формированием РХГ, способствуя регрессу гематомы и пролонгированию беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство. М.: МИА, 2011. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Unintention of pregnancy: Leadership. M.: MIA, 2011. 536 pp. (In Russ.)].
2. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. Проблемы репродукции 2011; 2:30–34. [Khodzhaeva Z.S., Musienko E.V., Sukhikh G.T. Features of the secretion of pro- and anti-angiogenic factors in the I trimester of pregnancy in women with a habitual miscarriage in an anamnesis. Problems of reproduction 2011;2:30–34. (In Russ.)].
3. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. Краснаяярск, 2009. [Milovanov A.P., Kirichenko A.K. Cytotrophoblastic invasion is a key mechanism for the development of normal and complicated pregnancy. Krasnoyarsk, 2009. (In Russ.)].
4. Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать–плацента–плод. Акушерство и гинекология 2011;8:4–10. [Alexandrova N.V., Baev O.R. Early stages of the formation of the mother-placenta-fetus system. Obstetrics and gynecology 2011;8:4–10. (In Russ.)].
5. Пелинеску-Ончул Д. Применение дидрогестерона в лечении субхорионической гематомы. Гинекология: журнал для практикующих врачей 2008;10(2):9–13. [Pelinescu-Onciul D. Dydrogesterone in the treatment of subchorionic hematomas. Gynecology: magazine for practicing physicians 2008;10(2):9–13. (In Russ.)].
6. Soldo V., Cutura N., Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. Clin Exp Obstet Gynecol 2013;40(4):548–50. PMID: 24597253.
7. Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Кайка И.А. и др. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации. Акушерство и гинекология 2011;5:94–8. [Nikolaeva A.E., Kutueva F.R., Kaika I.A. et al. The clinical significance retrochorial hematoma in pregnant women with risk factors for the occurrence of reproductive losses: experience of the conditions in the antenatal clinic. Obstetrics and Gynecology 2011;5:94–8 (In Russ.)].
8. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. Акушерство и гинекология 2012;4(1): 10–5. [Medyannikova I.V., Gudinov Zh.V. The prevalence of genetic polymorphisms associated with thrombohemorrhagic and vascular complications of the gestational period in the cohort of pregnant women of the Russian population. Obstetrics and Gynecology 2012;4(1):10–5. (In Russ.)].
9. Доброхотова Ю.Э., Зубарев А.Р., Залеская С.А. и др. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности. Акушерство и гинекология 2016; 6:54–60. [Dobrokhotova Yu.E., Zubarev A.R., Zalesskaya S.A. et al. Assessment of emerging utero-placental blood flow in patients with threatened miscarriage on a background of progesterone deficiency in the I trimester of pregnancy. Obstetrics and Gynecology 2016;6:54–60. (In Russ.)].
10. Khalid A.S., Joyce C., O'Donoghue K. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic. Ir Med J 2013;106(4):107–10. PMID: 23691843.
11. Павлова Т.В., Малутина Е.А., Петрухин В.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов. Литературный обзор. Фундаментальные исследования 2011;3:15–21. [Pavlova T.V., Malyutina E.A., Petrukhin V.A. The effect of thyroid pathology on the course of pregnancy and childbirth. Literary review. Fundamental research 2011;3:15–21. (In Russ.)].
12. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Obstetrics: national leadership. Ed. E.K. Ailamazyan. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)].
13. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2013;208(1):42. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.10.877. PMID: 23157855..
14. Gilner J., Biggio J. Management of short cervix during pregnancy: a review. Am J Perinatol 2016;33(3):245–52. DOI: 10.1055/s-0035-1571145. PMID: 26788787.
15. Павлова Т.В., Малутина Е.С., Петрухин В.А. Новое в изучении гематологических особенностей маточно-плацентарного кровотока при патологии щитовидной железы во время беременности. Гинекология 2014;04:76–80. [Pavlova T.V., Malyutina E.S., Petrukhin V.A. New in the study of hematological features of uteroplacental blood flow in the pathology of the thyroid gland during pregnancy. Gynecology 2014;04:76–80. (In Russ.)].
16. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб: Элби СПб, 2002. [Tsinslerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal infections. (Questions of pathogenesis, morphological diagnosis and clinical-morphological comparisons). Practical guidance. St. Petersburg: Elbi St. Petersburg, 2002. (In Russ.)].
17. Рябых В.И. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать–плацента–плод. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 126 с. [Ryabikh V.I. Influence of the pathology of the thyroid gland of the mother on the formation of interrelations in the mother-placenta-fetus system. PhD dissertation. Moscow, 2005. 126 p. (In Russ.)].
18. Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н. и др. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии. Акушерство и гинекология 2016;5:82–8. [Chepanov S.V., Sokolov D.I., Shlyakhtenko T.N. et al. Experimental substantiation of endothelio-protective effect of immunoglobulins for intravenous administration in obstetric pathology. Obstetrics and Gynecology 2016;5:82–8. (In Russ.)].
19. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактиве и лечению невынашивания беременности: информационное письмо. Х.Ю. Симоновская, И.А. Алеев. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2015. [Miscarriage: the evidence base dydrogesterone. News EBM dydrogesterone prevention and treatment of miscarriage: newsletter. H.Yu. Simanovskiy, I.A. Aleev, Ed. V.E. Radzinsky. M.: Editorial Board Status Praesens, 2015. (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 07.06.17 г. Принята к публикации: 02.07.2017 г.