

На правах рукописи

ЗАЙЦЕВА
Мария Александровна

**РОЛЬ ПРОГЕСТАГЕНОВ
В ЛЕЧЕНИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА**

14.01.01 — акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор **Репина Маргарита Александровна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО « Санкт-Петербургский
Государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
с курсом гинекологии детского возраста **Гайдуков Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук,
ФГБУ «Северо-Западный федеральный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, заместитель
директора по научной работе
Института перинатологии и педиатрии **Зазерская Ирина Евгеньевна**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им.С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___:___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.021.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» и на сайте <http://ott.ru/all-news/dissert/zawita-dissertacii-zajceva-mariya-aleksandrovna/>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Кузьминых Татьяна Ульяновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Независимо от причин, индуцирующих невынашивание беременности, в его патогенезе важная роль принадлежит дефициту биосинтеза прогестерона или снижению чувствительности рецепторов. Это обстоятельство объясняет эффективность агонистов прогестерона в лечении угрозы невынашивания беременности.

Как и прогестерон, его агонисты обладают разной степенью аффинитета к стероидным рецепторам, тем самым отрицательно влияя на метаболические процессы, углеводный обмен и гемостаз. Поэтому, наряду с указанными выше факторами, суммарный отрицательный эффект может проявляться в раннем развитии дисфункции эндотелия сосудов, формирующихся в процессе плацентации, индуцируя патогенез таких осложнений как гестоз, гестационный диабет. Связь угрозы аборта первого триместра с развитием осложнений в поздних сроках беременности показана рядом авторов (Сидельникова В. М., 2004, 2009; Szekeres-Bartho J., 2011).

Развитие трофобласта и формирование плацентарных структур сопровождается усиленным ангиогенезом спиральных артерий. Ухудшение процессов ангиогенеза и, как следствие, развитие гипоксии трофобласта относят к значимым факторам патогенеза поздних осложнений беременности, включая преэклампсию (Myatt L., 2002). К индукторам поздних осложнений также относят повреждения структур плаценты, связанные с изменениями иммунного статуса, возникающими на ранних сроках беременности (Айламазян Э. К. и др., 2010).

Для лечения угрозы невынашивания беременности первого триместра широко используют микронизированный прогестерон (МП) и дидрогестерон (ДГ). Вместе с тем исследований, посвященных дальнейшему течению беременности у пациенток, получивших лечение угрожающего аборта указанными препаратами, крайне мало. Полагают, что лечение угрозы невынашивания на ранних сроках беременности дидрогестероном ассоциируется с меньшей частотой развития преэклампсии (El-Haieg D.O., 2007), задержки роста (ЗРП) и антенатальной гибели плода (El-Zibde M., 2001). Отмечено отсутствие влияния МП на метаболизм глюкозы (Саидова Р. А., 2004; Григорян О. Р., Андреева Е. Н., 2008).

Единичны и выполнены на небольшом материале сравнительные исследования дальнейшего течения беременности после лечения угрозы аборта дидрогестероном или микронизированным прогестероном (Sanchez-Ramos L., 2005; Elovitz M.A., 2006).

В патогенезе последующих осложнений беременности, отягощенной угрозой аборта в первом триместре, показано взаимозависимое участие нарушений системы гемостаза и цитокиновой регуляции иммунного статуса материнского организма (Сидельникова В. М., 2009; Садыкова Г. К., 2011; Арабаджи О. А., 2014). Мало исследовано влияние прогестагенов на состояние гемостаза.

Можно полагать, что препараты прогестерона с идентичной ему молекулой, обладая таким же аффинитетом к глюкостероидным рецепторам, могут усиливать прокоагулянтный эффект, тем самым способствуя повышению рисков развития тромботических и тромбоэмболических осложнений. Эти же свойства в совокупности с минералокортикоидным эффектом (задержка воды, натрия, повышение АД) могут индуцировать патогенетические механизмы преэклампсии (Репина М. А., 2011, 2013, 2014).

Система иммунитета материнского организма контролирует развитие плацентарных структур через продукцию цитокинов, а клетки трофобласта подавляют цитотоксическую функцию Th1-лимфоцитов (Сельков С. А., Соколов Д. И., 2010). В то же время при невынашивании беременности иммунный ответ матери меняется и экспрессия провоспалительных цитокинов Th1-лимфоцитами повышается. Хронический воспалительный ответ сопровождается формированием эндотелиальной дисфункции и развитие гестоза (Linjawi S. et al., 2004; Bombell S., 2008; Hakimi H., 2014; Радзинский В. Е., 2013). В связи с этим представлялось целесообразным уточнение динамики экспрессии цитокинов с преимущественным участием в провоспалительном ответе (И 6), а также противовоспалительных блокаторов Th1-клеточного ответа (И10) под влиянием микронизированного прогестерона и дидрогестерона.

Показано отсутствие энергии связывания молекулы дидрогестерона с любыми рецепторами стероидов, кроме рецепторов прогестерона (Сухих Г. Т. и др., 2010), что свидетельствует о его метаболической нейтральности и отсутствии рисков его влияния на углеводный обмен.

В отдельных клинических исследованиях также не зафиксировано негативного влияния микронизированного прогестерона на уровень гликемии у беременных женщин, получивших лечение угрозы невынашивания этим препаратом (Daya S., 2009; Кошель Л. В., 2013). Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения, что особенно значимо для беременных из группы риска развития гестационного диабета.

Учитывая представленные данные, можно полагать, что исследование особенностей течения и исходов беременностей у пациенток, получивших дидрогестерон или микронизированный прогестерон для лечения угрозы аборта, представляется актуальным.

Цель исследования — оценить особенности течения беременности и исходы родов у пациенток, получивших лечение угрозы самопроизвольного аборта препаратами дидрогестерона или микронизированного прогестерона.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности и исходы угрозы невынашивания беременности первого триместра на фоне лечения дидрогестероном или микронизированным прогестероном.

2. Оценить динамику показателей системы гемостаза в процессе беременности у пациенток, получивших лечение угрозы аборта дидрогестероном или микронизированным прогестероном.
3. Изучить динамику экспрессии цитокинов с провоспалительным воздействием (ИЛ-6) и блокаторов Th1-клеточного (ИЛ-10) иммунного ответа при угрозе прерывания беременности первого триместра на фоне терапии дидрогестероном и микронизированным прогестероном.
4. Оценить состояние углеводного обмена у беременных, получивших лечение угрозы аборта дидрогестероном или микронизированным прогестероном.
5. Оценить особенности течения и исходы беременности у пациенток, получивших лечение угрозы аборта первого триместра дидрогестероном или микронизированным прогестероном.

Научная новизна и теоретическая значимость настоящей работы

Впервые проведена сравнительная оценка влияния дидрогестерона и микронизированного прогестерона на показатели иммунного ответа. Впервые установлено, что применение дидрогестерона или микронизированного прогестерона в комплексном лечении невынашивания беременности первого триместра приводит к достоверному снижению уровня ИЛ-6 и увеличению ИЛ-10, приближая их показатели к таковым при физиологической беременности данных сроков. При оценке показателей гемостаза у беременных с угрозой аборта установлено, что применение дидрогестерона у беременных с угрозой аборта не вызывает активацию гемостаза, о чем свидетельствует отсутствие достоверной динамики Д-димера в течение всей беременности.

Впервые проведена сравнительная оценка углеводного обмена у беременных с угрозой аборта на фоне лечения дидрогестероном и микронизированным прогестероном. Установлено, что применение микронизированного прогестерона или дидрогестерона в комплексном лечении угрозы невынашивания беременности у пациенток с отсутствием метаболических нарушений не вызывает развитие прогестерон-индуцированной инсулинрезистентности. Назначение дидрогестерона у беременных с угрозой аборта не сопровождается развитием нарушений углеводного обмена во втором и третьем триместрах беременности, о чем свидетельствует отсутствие случаев развития гестационного сахарного диабета в этих сроках гестации. Напротив, у беременных с метаболическими нарушениями, получавшими терапию угрожающего аборта микронизированным прогестероном, отмечено повышение критерия инсулинорезистентности НОМА-IR, по сравнению с его значениями в группе с физиологически протекавшей беременностью. Впервые выделены факторы риска развития осложнений беременности у пациенток с метаболическим синдромом и углеводными нарушениями. Установлено, что назначение дидрогестерона с целью лечения угрозы невынашивания беременности

не сопровождается повышением суммарного балла рисков развития осложнений беременности: гестационного диабета, преэклампсии и гемокоагуляционных нарушений.

Практическая значимость. Установлена равноценная эффективность перорального назначения дидрогестерона (30–40 мг/сут) или интравагинального введения микролизированного прогестерона (400–600 мг/сут) в лечении угрозы невынашивания беременности, осложненной ретрохориальной гематомой.

Обоснована целесообразность преимущественного назначения дидрогестерона для лечения аборта первого триместра у беременных из группы риска развития гестационного диабета и преэклампсии.

Лечение угрозы невынашивания микролизированным прогестероном или дидрогестероном не приводит к увеличению числа осложнений в родах по сравнению с таковым при беременности, неотягощенной угрозой аборта первого триместра.

Положения, выносимые на защиту:

1. Назначение дидрогестерона или микролизированного прогестерона в комплексном лечении невынашивания беременности первого триместра приводит к достоверному снижению экспрессии ИЛ-6 и увеличению экспрессии ИЛ-10, приближая показатели к таковым при физиологической беременности аналогичных сроков.
2. Применение дидрогестерона у беременных с угрозой аборта не вызывает активации системы гемостаза, о чем свидетельствует сохранение нормальной концентрации Д-димеров в течение всей беременности.
3. Использование микролизированного прогестерона в комплексном лечении невынашивания беременности первого триместра индуцирует активацию гемостаза, о чем свидетельствует тенденция к повышению концентрации Д-димеров с 14-й недели беременности относительно исходных значений.
4. Назначение дидрогестерона у беременных с угрозой самопроизвольного аборта не сопровождается развитием нарушений углеводного обмена во втором и третьем триместрах беременности.
5. Назначение дидрогестерона или микролизированного прогестерона у пациенток с угрозой невынашивания беременности первого триместра и ИМТ $\leq 24,9$ кг/м² не приводит к развитию инсулинорезистентности.
6. У беременных с ИМТ > 25 кг/м², получивших терапию угрожающего аборта микролизированным прогестероном, отмечено развитие инсулинорезистентности, о чем свидетельствует повышение НОМА-IR, по сравнению с данными контрольной группы женщин с физиологически протекающей беременностью.
7. Назначение дидрогестерона с целью лечения угрозы невынашивания не приводит к повышению суммарного балла рисков развития осложнений беременности.

Апробация и внедрение результатов исследования в практику. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 — в рецензируемых научных журналах и изданиях. Опубликовано также одно учебное пособие.

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

1. IV Всероссийский конгресс «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2015);
2. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2015);
3. Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2016);
4. Научно-практическая конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2016);
5. V Всероссийский конгресс «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2016).

Результаты исследования внедрены в работу женской консультации № 14 при СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32», женской консультации № 22 Санкт-Петербурга, в работу отделения гинекологии многопрофильного медицинского центра МСЧ № 157, в педагогический и научно-исследовательский процесс кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Личный вклад автора в исследование. Автором разработаны цель и задачи исследования, отобраны методы исследования. Автором осуществлен отбор пациенток с угрозой аборта и пациенток с физиологически протекающей беременностью (контроль). Автором проведено их динамическое обследование и осуществлен анализ клинико-лабораторных данных до и после комплексного лечения данной категории больных. Автор участвовала в проведении УЗ-исследований малого таза у беременных (совместно с сотрудниками отделения УЗИ диагностики женской консультации № 30 родильного дома № 6 им. проф. Снегирева Санкт-Петербурга). Автор самостоятельно курировала беременных женщин с угрозой аборта, оценивала их состояние в динамике лечения и вела дальнейшее наблюдение в процессе прогрессирования беременности. Полученные результаты были автором обобщены, статистически проанализированы, обсуждены, что позволило обосновать выводы и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы результатов собственных данных, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список содержит 151 отечественный и 108 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Результаты проведенного проспективного когортного исследования базируются на данных комплексного обследования и лечения 115 пациенток с угрозой невынашивания беременности (НБ) в первом триместре (5–12 недель), подтвержденной жалобами, данными объективного осмотра и УЗИ малого таза (основная группа). В группу контроля включены 30 женщин с физиологическим течением беременности. Женщины основной и контрольной групп находились на обследовании и лечении в женской консультации № 30 родильного дома им. проф. Снегирева Санкт-Петербурга. Пациентки основной когорты были разделены на две группы методом рандомизации. Помимо препаратов прогестагенов все они получали стандартную терапию угрозы невынашивания беременности с применением сернокислой магнезии и спазмолитических препаратов.

1-я группа (70 пациенток) в дополнение к стандартной терапии получала гидрогестерон (Дюфастон®) per os в дозе 20–40 мг/сут.

2-я группа (45 беременных женщин) в дополнение к стандартной терапии получала микронизированный прогестерон (Утрожестан®) per vaginam в дозе 200–400 мг/сут.

В обеих группах длительность терапии составила $6,2 \pm 2,6$ недели.

Критерии исключения при отборе пациенток:

- ИППП в анамнезе,
- фоновые соматические и эндокринные заболевания,
- аномалии развития полового аппарата,
- наличие рубца на матке,
- беременность, индуцированная с помощью ВРТ,
- антифосфолипидный синдром,
- генетические формы тромбофилии (мутации Лейдена, гена протромбина)
- многоплодная беременность,
- никотиновая интоксикация,
- несоблюдение предписаний врача.

Возраст пациенток в группах достоверно не различался и варьировал в пределах от 20 до 41 года. На момент первичного осмотра все беременные обеих групп предъявляли жалобы на боли в низу живота. Кровянистые выделения из половых путей отмечены у 57 (81,4%) пациенток 1-й группы и 41 (91,1%) обследованных 2-й группы ($\chi^2 = 2,04$, $p = 0,15$). Гинекологические заболевания выявлены у 57 (81,4%) и 30 (66,6%) женщин соответственно 1-й и 2-й групп ($p = 0,07$) и 40,0% в контрольной группе ($p < 0,05$). У трети женщин из 1-й и 2-й групп в анамнезе отмечены нарушения менструального цикла ($p > 0,05$), в группе контроля — в восемь раз реже ($p < 0,05$). Другой патологией были рецидивирующие кисты яичников, аденомиоз, эктопия шейки матки ($p > 0,05$).

Достоверных различий по частоте гинекологической патологии в группах обследования не получено ($\chi^2 = 2,58$, $p = 0,07$). Возраст менархе в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно составил $13,04 \pm 0,18$, $13,28 \pm 1,34$ и $13,38 \pm 0,78$ года ($p > 0,05$). Повторные беременности в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно составили 78,6%, 77,7% и 69,7% ($p > 0,05$).

Отягощенный акушерский анамнез отмечен у 43 беременных 1-й группы (61,2%) и 32 (71,1%) 2-й группы ($\chi^2 = 1,13$, $p = 0,29$). В группе контроля отягощенный акушерский анамнез встретился у 11 женщин (36,6%) ($\chi^2 = 3,96$, $p = 0,01$).

Бесплодие, преждевременные роды, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода и крупный плод в акушерском анамнезе преимущественно отмечены в основных группах.

Фактически у каждой третьей пациентки основных групп и реже в контрольной группе выставляли диагноз хронического пиелонефрита и/или хронического цистита. Во всех случаях эти диагнозы не подтверждали ни клинические данные, ни данные обследования. Учитывая сомнительность диагнозов, патологию расценивали как стадию клинической ремиссии.

Оценка исходных ростовесовых показателей выявила избыточную массу тела (ИМТ $25,0-29,0$ кг/м²) у половины пациенток обеих основных групп ($p = 0,63$). У одной беременной 2-й группы диагностировано ожирение (ИМТ = $36,9$ кг/м²). У беременных контрольной группы избыточная масса тела диагностирована реже ($p < 0,005$).

Помимо наблюдения в период лечения угрозы аборта, контроль течения беременности в группах проводили при первичном обращении, через две недели, на 14–16 и 28–30 неделях. Контроль включал стандартный клинический осмотр беременной женщины и выполнение расширенного лабораторного скрининга.

Исследование системы гемостаза включало определение протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), концентрации фибриногена и концентрации D-димеров.

Исследования выполнены методом иммунохимической латексагглютинации с использованием автоматического анализатора гемостаза STA Compact, производство Roche Diagnostics/Diagnostica Stago, в лаборатории гематологии городского акушерского гематологического центра Санкт-Петербурга.

При появлении клинических симптомов угрозы невынашивания беременности, то есть исходно и через 14 дней терапии прогестагенами, а также в контрольной группе оценивали экспрессию ИЛ-6 и ИЛ-10. Исследование показателей считали необходимым в связи с их высокой информативностью в плане прогноза течения и исхода беременности.

Исследование концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в периферической крови проводили иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) в лаборатории иммунологии СПб ГМУ им. И. П. Павлова.

Концентрацию глюкозы плазмы крови определяли при помощи анализатора DIOSEN C-line.

На 24–28 неделях беременности проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 граммами глюкозы по стандартной схеме, натощак после 8–14-часового ночного голодания.

На 24–28 неделях беременности определяли концентрацию инсулина плазмы крови с помощью иммуноанализатора Diagnostic system laboratory, США.

У пациенток всех трех групп на 24–28 неделях беременности оценивали критерий инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR).

Для оценки HOMA-IR необходимо исследование глюкозы плазмы с результатом в ммоль/л и инсулина плазмы с результатом в мкЕд/мл. Критерий рассчитывают по формуле:

$$\text{глюкоза плазмы} \times \text{инсулин плазмы} / 22,5.$$

Результаты критерия менее 2,27 ммоль/л свидетельствуют об отсутствии инсулинорезистентности, а превышение показателя характеризует ее наличие.

Для постановки диагноза гестационного сахарного диабета (ГСД) использованы критерии Международной ассоциации групп изучения диабета и беременности (IADPSG, 2008), Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение» (2012) и подтверждающие их Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение» (протокол) (2014).

Согласно указанным критериям, пограничными считаются следующие показатели: глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л, через 1 час после приема 75 г глюкозы $\geq 10,1$ ммоль/л и через 2 часа $\geq 8,5$ ммоль/л.

Диагноз ГСД устанавливали эндокринологи центра планирования семьи Санкт-Петербурга.

У пациенток с угрозой невынашивания беременности УЗИ малого таза проводили исходно при обращении, а затем по показаниям, оценивая тонус миометрия, наличие и размеры ретрохориальной гематомы. После устранения клиники угрозы невынашивания УЗИ проводили согласно стандартам обследования беременных женщин. Использован аппарат SIEMENS SONOLINE G40.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows all, Microsoft Office Excel 2013. Описательные статистики рассчитывали по общепринятым пра-

вилам на основании непараметрических методов (χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера, Манна—Уитни, Вальда, критерия модуля ANOVA). Проводили сравнение динамики показателей исследуемых групп с помощью критериев Вилкоксона. Анализ корреляций в парах выполняли с помощью критерия Спирмена. На основании t-критерия Стьюдента проводили проверку статистических гипотез для тех показателей, тип распределения которых соответствовал требованиям нормальности. С целью поиска зависимостей исхода от величин различных показателей, а также для определения показателей-предикторов проводился анализ с использованием логистической регрессии. Чувствительность и специфичность выявленных показателей-предикторов оценивалась с помощью ROC-кривых. При значениях величины вероятности $p \leq 0,05$ различия признавали достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя продолжительность лечения ДГ или МП у пациенток обеих групп составила $6,2 \pm 2,6$ недели. У всех беременных, получавших терапию ДГ или МП, клинические признаки угрозы прерывания беременности были эффективно устранены, отсутствовали достоверные различия по срокам лечения. Купирование болевого синдрома в первой и второй группах произошло соответственно на $3,2 \pm 1,8$ и $3,7 \pm 2,4$ сутки от начала лечения ($p > 0,05$), прекращение кровоотделения — на $4,1 \pm 1,3$ и $4,8 \pm 1,8$ сутки ($p > 0,05$). При наличии ретрохориальной гематомы кровянистые выделения из половых путей соответственно прекратились на $5,2 \pm 2,3$ и $6,1 \pm 3,3$ сутки ($p > 0,05$). Отмечена хорошая переносимость МП и ДГ, отказов от лечения и побочных эффектов на препараты во время лечения не отмечено.

При первом УЗИ, связанном с клиникой угрозы невынашивания беременности, локальное повышение тонуса миометрия выявлено у подавляющего большинства пациенток обеих групп (соответственно $65,6 \pm 0,7\%$ и $67,2 \pm 1,04\%$, $p > 0,05$).

У 7 пациенток 1-й группы ($10,0 \pm 1,1\%$) и 4 беременных 2-й группы ($13,3 \pm 1,1\%$) диагностирована ретрохориальная гематома ($p > 0,05$). Диаметр ретрохориальной гематомы в группах составил $2,2 \pm 0,6$ см и $2,3 \pm 0,8$ см соответственно ($p > 0,05$).

Через 14 дней от начала лечения локального повышения тонуса миометрия не было выявлено ни в одном случае. Ретрохориальная гематома не была полностью устранена к этому времени у одной пациентки 1-й группы ($1,4 \pm 0,72\%$) и у 2 пациенток второй группы ($6,6 \pm 2,34\%$). О гематоме в этот период позволяли судить остаточные или косвенные признаки в виде очагов смешанной эхоплотности диаметром $0,5 \pm 0,1$ и $0,4 \pm 0,2$ см соответственно ($p > 0,05$). При последующих УЗИ не было выявлено изменений, патогномичных для ретроплацентарной гематомы.

Изучение показателей иммунного ответа показало, что лечение угрозы невынашивания беременности первого триместра дидрогестероном или микронизированным прогестероном одинаково способствует снижению экспрессии ИЛ-6 и повышению экспрессии ИЛ-10.

Экспрессия ИЛ-6 в группах соответственно снижалась с $44,21 \pm 10,33$ до $15,13 \pm 9,82$ пг/мл и с $52,63 \pm 25,27$ до $26,4 \pm 19,8$ пг/мл соответственно. Экспрессия ИЛ-10 повышалась с $13,12 \pm 2,76$ до $27,74 \pm 8,96$ и с $12,13 \pm 2,76$ до $19,36 \pm 7,54$ пг/мл соответственно. В результате их соотношение приближалось к структуре взаимосвязей, характерной для физиологической беременности соответствующего срока (рисунок 1, рисунок 2).

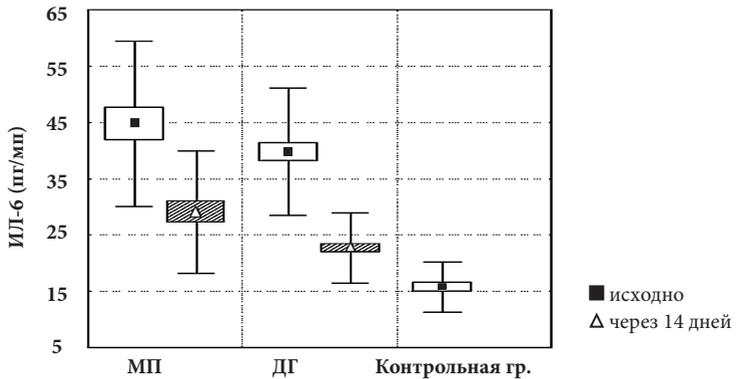


Рисунок 1 — Динамика экспрессии ИЛ-6 у беременных с угрозой невынашивания беременности ранних сроков

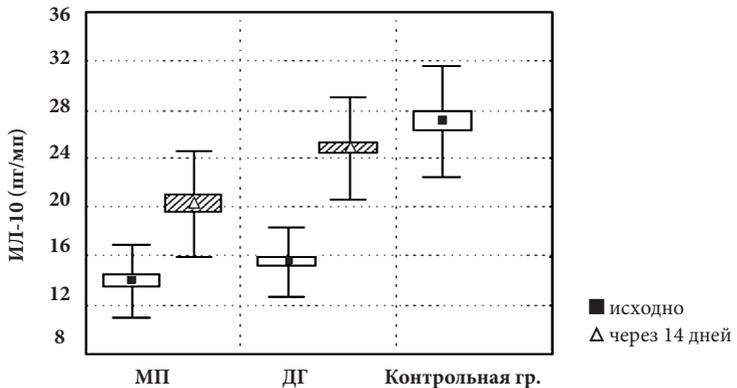


Рисунок 2 — Динамика экспрессии ИЛ-10 у беременных с угрозой невынашивания беременности ранних сроков

Статистический анализ материала позволил определить, что при трехкратном повышении соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 риски развития осложнений бе-

ременности значительно повышаются. Получены прямые корреляционные взаимосвязи между соотношением ИЛ-6/ИЛ-10 у пациенток обеих групп и патологической прибавкой массы тела, повышением концентрации D-димеров, увеличением критерия инсулинорезистентности (НОМА-IR) в процессе роста беременности. В этих случаях также отмечена более низкая оценка плодов по шкале Апгар (соответственно $r = +0,52$, $p = 0,012$; $r = +0,42$, $p = 0,024$; $r = +0,28$, $p = 0,04$; $r = +0,59$, $p = 0,001$).

На основании полученных данных можно полагать, что учет соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 можно использовать как прогностический фактор течения беременности у женщин, перенесших угрозу невынашивания беременности ранних сроков.

Исследование системы гемостаза у пациенток, получивших лечение угрозы аборта препаратами прогестагенов, не выявило существенной динамики в показателях протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, активированного тромбопластинового времени и концентрации фибриногена. В сроках 14–16 и 28–30 недель беременности их параметры статистически достоверно не отличались от исходных показателей первого триместра и таковых в контроле, оставаясь в пределах нормальных значений.

Аналогичными на протяжении беременности были колебания числа тромбоцитов в группах обследованных женщин. В то же время с увеличением сроков беременности (соответственно в 14–16 и 28–30 недель) отмечено повышение концентрации D-димеров у пациенток, которым для лечения угрозы аборта был применен микронизированный прогестерон (таблица 1).

Таблица 1 — Концентрация D-димеров (нг/мл) в 1-й, 2-й и контрольной группах на 5–12, 14–16 и 28–30 неделях беременности

Недели беременности	1-я группа (n = 70)		2-я группа (n = 45)		Контроль (n = 30)		P
	M ± SD		M ± SD		M ± SD		
5–12 недели	245,22	86,18	284,43	21,02	194,59	74,68	P1-2 > 0,05 P1-3 > 0,05 P2-3 > 0,05
14–16 недели	252,67	67,76	350,64	19,68	213,12	74,67	P1-2 < 0,001 P1-3 > 0,05 P2-3 < 0,001
28–30 недели	256,67	73,39	362,43	81,85	224,32	32,69	P1-2 < 0,001 P1-3 > 0,05 P2-3 < 0,001

Концентрация D-димеров в эти сроки беременности у них соответственно составила $350,64 \pm 19,68$ и $362,43 \pm 21,85$ нг/мл по сравнению с $252,67 \pm 67,76$ и $256,32 \pm 73,39$ нг/мл у пациенток, леченных дидрогестероном, что было

достоверно выше ($p < 0,001$). Самыми низкими оставались показатели беременных женщин контрольной группы: $213,12 \pm 74,69$ и $224,35 \pm 32,65$ нг/мл ($p < 0,001$).

Как известно, Д-димеры, являясь продуктами распада фибрина, появляются при разрушении фибринового свертка системой фибринолиза. Так как активация фибринолиза является ответом на активацию прокоагулянтной системы, повышение их концентрации в сыворотке крови свидетельствует об усилении свертывающего потенциала и, следовательно, повышении рисков развития ДВС-синдрома и тромбозов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препаратов прогестагенов оказывает определенное отрицательное влияние на гемостаз, которое более выражено при использовании микронизированного прогестерона.

У пациенток, получивших лечение угрозы аборта микронизированным прогестероном, в процессе дальнейшего течения беременности отмечено повышение концентрации глюкозы плазмы крови. В первом триместре индивидуальные уровни гликемии у них составляли 4,5–5,2 ммоль/л, во втором 4,7–5,4 ммоль/л, а в третьем 4,8–5,4 ммоль/л (рисунок 3). В результате оказались повышенным относительно исходных данных и средний показатель гликемии ($4,87 \pm 0,07$ ммоль/л и $5,07 \pm 0,28$ ммоль/л, $p < 0,05$).

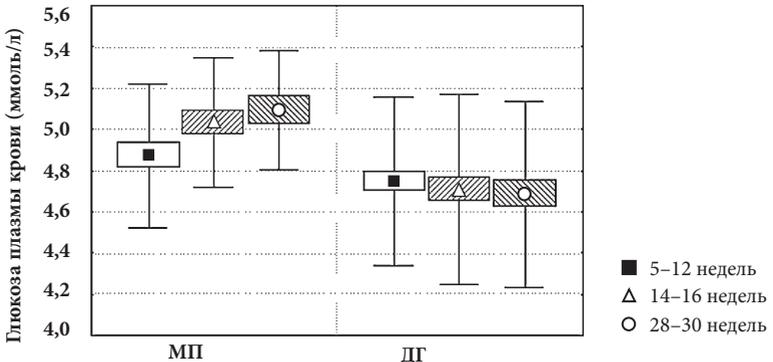


Рисунок 3 — Глюкоза плазмы крови у беременных, получивших лечение угрозы аборта МП или ДГ

Динамика гликемии у пациенток, леченных по поводу угрозы аборта дидрогестероном, оказалась более благополучной. Соответственно ниже в данной группе оказался и средний показатель концентрации глюкозы плазмы ($4,81 \pm 0,05$ ммоль/л и $4,76 \pm 0,45$ ммоль/л, $p > 0,05$).

Наличие более значимых нарушений углеводного обмена у пациенток, получивших лечение микронизированным прогестероном, подтвердил и ОГТТ с 75 граммами глюкозы. Через час после нагрузки концентрация глюкозы плазмы у беременных, получавших лечение микронизированным прогестероном, составила $8,6 \pm 1,5$ ммоль/л, а у беременных, леченных дид-

рогестероном, $7,1 \pm 2,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). Самые низкие показатели глюкозы плазмы через час после нагрузки отмечены в группе контроля ($6,5 \pm 2,1$ ммоль/л). Индивидуальные колебания гликемии в группах через час после нагрузки повторяли ту же динамику.

Через два часа после нагрузки 75 г глюкозы показатели гликемии также оставались наиболее высокими в группе беременных, получивших лечение угрозы аборта микролизированным прогестероном. Самый низкий уровень гликемии отмечен в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели гликемии (ммоль/л) на фоне ОГТТ у беременных первой, второй и контрольной групп (95 % ДИ)

Показатели	1 группа (n = 70)		2 группа (n = 45)		Контроль (n = 30)		P
	M \pm SD	95 % ДИ	M \pm SD	95 % ДИ	M \pm SD	95 % ДИ	
Натощак	4,9 \pm 0,5	3,9–5,8	5,0 \pm 0,6	3,4–5,8	4,2 \pm 0,3	3,9–4,5	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ > 0,05
Через один час	7,1 \pm 2,4	3,4–9,4	8,6 \pm 1,5	4,6–10,5	6,5 \pm 2,1	5,6–7,9	P ₁₋₂ = 0,06 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,05
Через два часа	6,4 \pm 0,9	4,4–7,9	7,2 \pm 1,5	6,2–8,8	5,8 \pm 1,3	5,4–7,2	P ₁₋₂ = 0,06 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,05

Изменения степени гликемии в группах обследованных женщин происходили параллельно нарастанию показателя инсулинорезистентности, то есть критерия НОМА-IR. У беременных, получивших лечение угрозы аборта микролизированным прогестероном, к 24–28 неделям беременности индекс НОМА-IR фактически приблизился к верхнему референтному пределу нормы и оказался значимо выше такового в группе, получавшей дидрогестерон. По сравнению с показателями контрольной группы индекс НОМА-IR в группе женщин, получавших микролизированный прогестерон, был достоверно выше ($p < 0,05$). В то же время показатели НОМА-IR в группах контроля и лечения дидрогестероном оказались практически идентичными (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели НОМА-IR (M \pm SD) у пациенток основных и контрольной групп в 24–28 недель беременности (Q25–Q75)

Показатели	1-я группа		2-я группа		Контроль		P
	M \pm SD	Q25–Q75	M \pm SD	Q25–Q75	M \pm SD	Q25–Q75	
НОМА-IR, ммоль/л	1,41 \pm 0,6	0,76–3,75	2,08 \pm 0,72	0,88–4,38	1,03 \pm 0,47	0,56–2,84	P ₁₋₂ = 0,06 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ < 0,05

В группах обследования были выделены пациентки с избыточным весом. Исходный индекс массы тела, определенный при первом обращении, у них превышал 25 кг/м^2 . Оценка НОМА-IR с учетом ИМТ выявила следующее: при значении ИМТ $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ НОМА-IR в первой, второй и контрольной группах достоверно не отличался, составляя соответственно $1,36 \pm 0,12$, $1,43 \pm 0,12$ и $1,18 \pm 0,53 \text{ ммоль/л}$.

В то же время у беременных с ИМТ $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$, получивших лечение микролизированным прогестероном, НОМА-IR оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно $3,39 \pm 0,36$ и $2,08 \pm 0,25 \text{ ммоль/л}$, $p < 0,05$). У беременных женщин с ИМТ $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$, получивших лечение дидрогестероном, как и в контрольной группе, показатели НОМА-IR были выше, чем у женщин с нормальной массой тела, но достоверно друг от друга не отличались ($2,82 \pm 0,06$ и $2,08 \pm 0,25$, $p < 0,05$). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели НОМА-IR у пациенток основных и контрольной групп в зависимости от ИМТ ($M \pm SD$)

Показатели	ИМТ $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$			P	ИМТ $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$			P
	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 26)	Контроль (n = 22)		1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 19)	Контроль (n = 8)	
НОМА-IR, ммоль/л	$1,36 \pm 0,12$	$1,43 \pm 0,34$	$1,18 \pm 0,53$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$2,82 \pm 0,06$	$3,39 \pm 0,36$	$2,08 \pm 0,25$	$P_{1-2} = 0,03$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

У трех беременных женщин, получивших лечение угрозы аборта микролизированным прогестероном, в 28–30 недель был диагностирован ГСД (6,6%). В группе женщин, получивших лечение угрозы аборта дидрогестероном, а также в контрольной группе случаи ГСД не зарегистрированы. Различия достоверны как между основными группами ($\chi^2 = 4,70$, $p = 0,03$), так и между 2-й и контрольной группами ($\chi^2 = 3,57$, $p = 0,05$).

Результаты анализа клинического течения беременности позволили установить разницу в прибавке веса. Наибольшая прибавка массы тела к 28–30 неделям беременности отмечена в группе, получившей лечение микролизированным прогестероном (2-я группа).

Так, к 28–30 неделям беременности во второй, первой и контрольной группах прибавка массы тела соответственно составила $13,12 \pm 0,57 \text{ кг}$, $11,46 \pm 0,33 \text{ кг}$ и $9,56 \pm 0,98 \text{ кг}$ ($p < 0,05$). Отечный синдром отмечен у 17 беременных 2-й группы (37,7%), 11 беременных первой группы (14,6%) и 4 в контроле (13,3%) ($\chi^2 = 6,34$, $p = 0,01$). Возможно, что увеличение частоты отеков и прибавки веса у беременных 2-й группы связано с особенностями метаболизма прогестерона, а именно — влиянием деоксикорти-

костерона, предшественника альдостерона, на водно-электролитный баланс.

Преэклампсия диагностирована у трех беременных 1-й группы (4,2%), четырех беременных 2-й группы (8,8%) и одной беременной из группы контроля (3,3%) (таблица 5).

Таблица 5 — Осложнения течения беременности у пациенток 1-й, 2-й и контрольной групп

Показатели	1-я группа (n = 70)		2-я группа (n = 45)		Контроль (n = 30)		χ^2	P
	Число	%	Число	%	Число	%		
Легкая преэклампсия	2	2,8	3	6,6	1	3,3	$\chi^2_{1-2} = 3,67$ $\chi^2_{1-3} = 0,87$ $\chi^2_{2-3} = 3,54$	$P_{1-2} = 0,31$ $P_{1-3} = 0,34$ $P_{2-3} = 0,06$
Тяжелая преэклампсия	1	1,4	1	2,2	0	0	$\chi^2_{1-2} = 0,98$ $\chi^2_{1-3} = 0,43$ $\chi^2_{2-3} = 1,37$	$P_{1-2} = 0,32$ $P_{1-3} = 0,51$ $P_{2-3} = 0,94$
ПОНРП	1	1,4	0	0	0	0	$\chi^2_{1-2} = 3,26$ $\chi^2_{1-3} = 0,87$ $\chi^2_{2-3} = 3,57$	$P_{1-2} = 0,07$ $P_{1-3} = 0,34$ $P_{2-3} = 0,06$
Гестационный диабет	0	0	3	6,6	0	0	$\chi^2_{1-2} = 4,79$ $\chi^2_{1-3} = 0,43$ $\chi^2_{2-3} = 2,08$	$P_{1-2} = 0,02$ $P_{1-3} = 0,51$ $P_{2-3} = 0,14$

Преимущественные случаи преэклампсии имели легкое течение и позднюю манифестацию (34–35 недель беременности). Эти формы осложнения выявлены соответственно в двух (2,8%), трех (6,6%) и одном (3,3%) случаях ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$).

Тяжелая форма преэклампсии диагностирована у одной беременной из 1-й группы (1,4%) и одной беременной из 2-й группы (2,2%) ($p > 0,05$). У беременной 1-й группы в одном случае преэклампсия осложнилась ПОНРП в 27/28 нед и антенатальной смертью плода. Беременная с тяжелой преэклампсией из 2-й группы родоразрешена операцией кесарева сечения в сроке 35 недель. Масса новорожденного составила 2800,0 грамм, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Таким образом, у беременных, получивших лечение угрозы аборта дидрогестероном, осложнения беременности регистрировали реже ($\chi^2 = 6,44$, $p = 0,01$), что свидетельствует о целесообразности его назначения в случаях невынашивания беременности, осложненных фоновой патологией (метаболический синдром, избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена).

На основе результатов комплексного обследования пациенток с угрозой аборта и последующими осложнениями беременности методом построения

классификационных кластеров были выделены наиболее значимые факторы риска их развития.

К ним отнесены:

- концентрация Д-димеров $\geq 460,0$ нг/мл (OR = 8,6),
- концентрация глюкозы плазмы $\geq 5,1$ ммоль/л (OR = 5,3),
- соотношение ИЛ 6/ИЛ 10 $\geq 3,3$ (OR = 4,7),
- НОМА-IR $\geq 2,6$ ммоль/л (OR = 4,4),
- ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² (OR = 2,2),
- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (OR = 2,1).

Комплексная оценка всех осложнений беременности (гестационный сахарный диабет, преэклампсия, нарушения гемостаза) с введением суммарных баллов риска (СБР) не выявила повышения этого показателя на фоне лечения угрозы аборта дидрогестероном по сравнению с группой контроля (соответственно $0,3 \pm 0,5$ и $0,2 \pm 0,4$ балла, $p > 0,05$). В группе женщин, получивших лечение микроинизированным прогестероном, показатель СБР оказался выше, чем в контроле (соответственно $0,6 \pm 0,8$ и $0,2 \pm 0,4$ балла, $p < 0,05$).

Роды через естественные родовые пути произошли у 61 пациентки 1-й группы ($87,1 \pm 0,56\%$), 39 беременных 2-й группы ($86,6 \pm 1,22\%$) и 26 беременных контрольной группы ($86,6 \pm 3,24\%$, $p > 0,05$).

Операция кесарева сечения (КС) выполнена у девяти беременных 1-й группы ($12,9 \pm 1,09\%$), у шести беременных из 2-й группы ($13,4 \pm 1,48\%$) и четырех из контрольной группы ($13,3 \pm 0,19\%$, $p > 0,05$).

Показаниями к операции кесарева сечения были аномалии родовой деятельности, клинически узкий таз, острая гипоксия плода и преждевременное излитие околоплодных вод. В двух случаях операция выполнена в связи с тяжелой преэклампсией, в том числе осложненной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в одном случае.

Беременность в изучаемых группах закончилась рождением живых детей в сроках от 34 до 40 недель. Исключение составил случай антенатальной потери плода при беременности 27/28 недель, связанный с ПОНРП вследствие преэклампсии (1-я группа).

Средний вес плодов в 1-й, 2-й и контрольной группах существенно не различался, составляя соответственно $3288,14 \pm 9,0$, $3343,33 \pm 90,3$ и $3465,27 \pm 81,6$ граммов ($p > 0,05$).

Оценка новорожденных по шкале Апгар в 1-й и 2-й группах на первой минуте была несколько ниже, чем в контрольной группе (соответственно $7,78 \pm 0,09$, $7,63 \pm 0,06$ и $8,45 \pm 0,32$ балла; $p = 0,06$). На пятой минуте оценка новорожденных по шкале Апгар в группах фактически не различалась и составляла соответственно $8,34 \pm 0,08$, $8,29 \pm 0,09$ и $8,56 \pm 0,27$ балла.

Осложнения в родах у обследованных женщин отмечены с одинаковой частотой (таблица 6).

Таблица 6 — Осложнения в родах у беременных 1-й, 2-й и контрольной групп

Показатель	1-я группа (n = 70)		2-я группа (n = 45)		Контроль (n = 30)		χ^2	P
	Число	%	Число	%	Число	%		
Преждевременные роды	2	2,8	2	4,4	1	3,3	$\chi^2_{1-2} = 2,0$ $\chi^2_{1-3} = 1,79$ $\chi^2_{2-3} = 3,57$	$P_{1-2} = 0,16$ $P_{1-3} = 0,18$ $P_{2-3} = 0,06$
Гипоксия плода	1	1,4	3	6,6	0	0	$\chi^2_{1-2} = 2,24$ $\chi^2_{1-3} = 0,39$ $\chi^2_{2-3} = 1,48$	$P_{1-2} = 0,13$ $P_{1-3} = 0,53$ $P_{2-3} = 0,22$
Аntenатальная смерть плода	1	1,4	0	0	0	0	$\chi^2_{1-2} = 0,65$ $\chi^2_{1-3} = 0,43$ $\chi^2_{2-3} = 0,64$	$P_{1-2} = 0,42$ $P_{1-3} = 0,51$ $P_{2-3} = 0,43$
Слабость родовой деятельности	4	5,7	4	8,8	2	6,6	$\chi^2_{1-2} = 0,37$ $\chi^2_{1-3} = 0,0$ $\chi^2_{2-3} = 0,29$	$P_{1-2} = 0,54$ $P_{1-3} = 0,97$ $P_{2-3} = 0,59$
Преждевременное излитие околоплодных вод	3	4,2	3	6,6	2	6,6	$\chi^2_{1-2} = 0,31$ $\chi^2_{1-3} = 0,25$ $\chi^2_{2-3} = 0,0$	$P_{1-2} = 0,57$ $P_{1-3} = 0,61$ $P_{2-3} = 1,0$
Послеродовое кровотечение	1	1,4	1	2,2	0	0	$\chi^2_{1-2} = 0,12$ $\chi^2_{1-3} = 0,43$ $\chi^2_{2-3} = 0,58$	$P_{1-2} = 0,72$ $P_{1-3} = 0,51$ $P_{2-3} = 0,45$

На основании полученных в исследовании данных подтверждена высокая эффективность дидрогестерона и микронизированного прогестерона в лечении угрожающего невынашивания беременности первого триместра, включая осложненное ретрохориальной гематомой.

Применение дидрогестерона или микронизированного прогестерона при угрожающем самопроизвольном аборте нормализует экспрессию ИЛ-6 и ИЛ-10, приближая связанный с их влиянием иммунный ответ к таковому при физиологической беременности указанных сроков.

Установлено, что назначение дидрогестерона для лечения угрожающего аборта не сопровождается повышением рисков развития прогестерон-зависимых осложнений беременности: гестационного сахарного диабета, активации системы гемостаза и преэклампсии.

В результате исследования получены факты, свидетельствующие об отсутствии увеличения общего числа осложнений в родах у пациенток, получавших терапию МП или ДГ в связи с угрозой аборта, по сравнению с беременностью, не осложненной угрозой самопроизвольного аборта.

ВЫВОДЫ

1. Применение дидрогестерона или микронизированного прогестерона для лечения угрозы невынашивания беременности первого триместра способствует снижению экспрессии ИЛ-6 (с $44,21 \pm 10,33$ до $15,13 \pm 9,82$ пг/мл и с $52,63 \pm 25,27$ до $26,4 \pm 19,8$ пг/мл соответственно) и увеличению экспрессии ИЛ-10 (с $13,12 \pm 2,76$ до $27,74 \pm 8,96$ пг/мл и с $12,13 \pm 2,76$ до $19,36 \pm 7,54$ пг/мл соответственно).
2. Назначение дидрогестерона у пациенток с угрозой невынашивания первого триместра не индуцирует активацию гемостаза, о чем свидетельствует сохранение нормальных концентраций Д-димеров в дальнейшем течении беременности.
3. Назначение дидрогестерона у пациенток с угрозой аборта не сопровождается развитием прогестерон-индуцированной гипергликемии, о чем свидетельствует отсутствие случаев развития гестационного сахарного диабета в третьем триместре беременности.
5. У 6,6 % пациенток, получивших терапию угрозы аборта микронизированным прогестероном, к 28–30 неделям беременности отмечено развитие гестационного сахарного диабета ($\chi^2 = 3,57$).
6. Назначение дидрогестерона или микронизированного прогестерона с целью лечения угрозы аборта у пациенток с ИМТ $\leq 24,9$ кг/м² не приводит к повышению НОМА-IR, показатели инсулинорезистентности остаются в физиологических пределах или соответственно $1,36 \pm 0,12$ и $1,43 \pm 0,1$ ммоль/л.
7. У беременных с ИМТ $> 25,0$ кг/м², получивших терапию угрожающего аборта микронизированным прогестероном, отмечено достоверное повышение НОМА-IR по сравнению с группой контроля (соответственно $3,39 \pm 0,36$ и $2,08 \pm 0,25$ ммоль/л).
8. У пациенток с угрозой невынашивания беременности первого триместра, получавших лечение дидрогестероном, по сравнению с беременными контрольной группы, не отмечено повышение суммарного балла рисков развития гестационного сахарного диабета, гемокоагуляционных нарушений и преэклампсии.
9. У беременных, получавших по поводу угрозы аборта терапию дидрогестероном или микронизированным прогестероном, не отмечено увеличения числа осложнений в родах по сравнению с контролем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При взятии на учет в связи с беременностью пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом целесообразно исследовать экспрессию ИЛ-6 и ИЛ-10 с целью оценки рисков невынашивания беременности.
2. У пациенток с исходной массой тела более 25,0 кг/м², клиническими признаками метаболического синдрома, анамнестическими и клиническими признаками нарушений углеводного обмена в случаях развития угрозы невынашивания беременности целесообразно применение дидрогестерона как препарата, не обладающего энергией связывания с глюкокортикоидными рецепторами и не повышающего риски развития гестационного сахарного диабета.
3. При взятии на учет беременных с мутацией Лейдена, гена протромбина, антифосфолипидным синдромом, варикозной болезнью, высоким риском развития преэклампсии в случаях развития угрозы невынашивания беременности целесообразно применение дидрогестерона как препарата, не индуцирующего активацию системы гемостаза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Беляева, М.А. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) / М. А. Беляева, С. А. Бобров, С. В. Лапин // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 118–125.**
2. **Беляева, М. А. Роль микронизированного прогестерона и дидрогестерона в терапии привычного невынашивания беременности / М. А. Беляева, М. А. Репина // Фарматека. — 2015. — № 12. — С. 68–71.**
3. Беляева, М. А. Анализ течения беременности и родов на фоне лечения угрозы невынашивания беременности I триместра агонистами прогестерона / М. А. Беляева // Журнал акушерства и женских болезней. Спецвыпуск по материалам Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства». — 2015. — Т. LXIV. — С. 16–17.
4. Бобров, С. А. Иммунологические аспекты невынашивания беременности / С. А. Бобров, М. А. Беляева // International Scientific and Practical Conference World Science. — 2015. — Т. 2, № 3. — С. 18–21.
5. Беляева, М. А. Сравнительная оценка влияния дидрогестерона и микронизированного прогестерона на предупреждение развития поздних осложнений беременности и исходы родов / М.А. Беляева // Материалы IV Всероссийского конгресса «Балтийский медицинский форум». — СПб., 2015. — С. 16.

6. **Репина, М. А. Влияние препаратов прогестагенов на риск развития осложнений при беременности поздних сроков / М. А. Репина, М. А. Зайцева // Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 54–59.**
7. Зайцева, М. А. Сравнительная оценка влияния дидрогестерона и микронизированного прогестерона на предупреждение развития поздних осложнений беременности и исходы родов / М. А. Зайцева // II Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»: сб. тез. докл. — СПб., 2016. — С. 46.
8. Зайцева, М. А. Влияние дидрогестерона и микронизированного прогестерона на показатели гемостаза у беременных с угрозой невынашивания I триместра / М. А. Зайцева // V Всероссийский конгресс «Балтийский медицинский форум»: сб. тез. докл. — СПб., 2016. — С. 28.
9. Зайцева, М. А. Сравнительное влияние дидрогестерона и микронизированного прогестерона на цитокиновый статус у беременных с угрозой невынашивания I триместра / М. А. Зайцева // Четвертая научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике»: сб. тез. докл. — СПб., 2016. — С. 22.
10. Роль прогестагенов в лечении невынашивания беременности первого триместра: учебное пособие / М. А. Зайцева, М. А. Репина, С. А. Бобров. — СПб.: Изд-во Копигрупп, 2016. — 20 с.

Подписано в печать 27.12.2017

Объем 1,5 п. л.

Тираж 100 экз.

Отпечатано в ООО «ИПК «КОСТА»

Формат 60 × 84/16

Заказ № 527