doi: 10.17116/rosakush201515335-39

Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе

Асп. Н.В. БАТРАК[1,2], д.м.н. А.И. МАЛЫШКИНА[1,2], д.м.н., проф. Н.Ю. СОТНИКОВА[1,2], к.б.н. Н.В. КРОШКИНА[1]

[1]ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России (дир. — д.м.н. А.И. Малышкина), Иваново, Россия; [2]кафедра акушерства, гинекологии и медицинской генетики (зав. — д.м.н. А.И. Малышкина) ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Clinical and immunological features of pregnant women with a history of recurrent miscarriage

N.V. BATRAK, Postgraduate Student[1,2]; A.I. MALYSHKINA, MD[1,2]; Prof. N.YU. SOTNIKOVA, MD[1,2]; N.V. KROSHKINA, Cand. Biol. Sci.[1]

[1]V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia; [2]Department of Obstetrics, Gynecology, and Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

Цель исследования — выявление факторов риска привычного невынашивания беременности, клинико-анамнестических, иммунологических особенностей у беременных с угрожающим выкидышем в I триместре гестации и привычным невынашиванием в анамнезе. **Материал и методы.** Основную группу составили 80 женщин с угрожающим выкидышем в I триместре беременности и привычным невынашиванием беременности ранних сроков. В контрольную группу вошла 31 беременная без признаков угрозы прерывания беременности на момент обследования и привычного невынашивания в анамнезе. **Результаты.** Факторами риска привычного невынашивания беременности являются более старший репродуктивный возраст, незарегистрированные семейные отношения, повторный брак, длительное воздействие неблагоприятных профессиональных факторов, наличие вредных привычек, отягощенный семейный и гинекологический анамнез. Наличие маркеров острой урогенитальной инфекции (микоплазменной, герпетической, цитомегаловирусной) у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе приводит к нарушению регуляции иммунной системы, в частности, выработки цитокинов, тем самым к невынашиванию и недонашиванию беременности и другим ее осложнениям. **Заключение.** Выявление анамнестических, клинических, иммунологических факторов и их коррекция на этапе планирования и ранних сроках гестации позволят прогнозировать неблагоприятное течение беременности и обеспечить индивидуальный подход к выбору тактики ведения женщин с привычным невынашиванием беременности.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, факторы риска, клинико-анамнестические особенности беременных, иммунологические особенности.

Objective — to reveal risk factors for recurrent miscarriage and clinicoanamnestic and immunological characteristics in pregnant women with a threatened abortion in the first trimester of pregnancy and with a history of recurrent miscarriage. **Subject and methods.** A study group consisted of 80 women with a threatened abortion in the first trimester of pregnancy and with a history of recurrent early pregnancy loss. A control group included 31 pregnant women with no signs of threatened miscarriage at the examination and with a history of recurrent miscarriage. **Results.** The risk factors of recurrent miscarriage are older reproductive age, unregistered family relations, remarriage, long-term exposure to unfavorable occupational factors, bad habits, and a compromised family and obstetric history. The presence of markers for acute urogenital (Mycoplasma, herpesvirus, and cytomegalovirus) infections in women with a history of recurrent miscarriage leads to immune system dysregulation, among other processes, cytokine elaboration, thus giving rise to miscarriage, preterm birth, and other pregnancy complications. **Conclusion.** The identification of anamnestic, clinical, and immunological factors and their modification at the planning stage and early gestational ages will be able to predict the poor course of pregnancy and to ensure an individual approach to choosing management tactics for women with recurrent miscarriage.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: recurrent miscarriage, risk factors, clinicoanamnestic characteristics of pregnant women, immunological features.

В последние годы выявлены многочисленные факторы, которые участвуют в патогенезе развития различных осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов [1—7]. При исключении генетических, эндокринных, анатомических, гемостазиологических нарушений и/или при их коррекции не всегда удается установить причину привычного невынашивания беременности [8—16]. Выявление новых звеньев патогенеза репродуктивных потерь и использование полученных критериев в качестве скрининговых позволяют сохранить репродуктивное здоровье женщины и здоровье ее будущего ребенка [17, 18].

© Коллектив авторов, 2015

e-mail: batrakn@inbox.ru

Цель исследования — выявление факторов риска привычного невынашивания беременности, клинико-анамнестических, иммунологических особенностей у беременных с угрожающим выкидышем в I триместре гестации и привычным невынашиванием в анамнезе.

Материал и методы

В условиях клиники ФГБУ ВПО «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» и женских консультаций г. Иваново проведен анализ клинико-анамнестического и лабораторного обследования 111 женщин в I триместре беременности.

Критерии включения в исследование: признаки угрозы прерывания беременности ранних сроков у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе; одноплодная беременность.

Критерии исключения: беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, многоплодная беременность, острые инфекционно-воспалительные заболевания и обострение хронических.

Основную группу составили 80 женщин с угрожающим выкидышем в I триместре и привычным невынашиванием беременности ранних сроков. Контрольную группу составила 31 беременная без признаков угрозы прерывания беременности на момент обследования и привычного невынашивания в анамнезе.

Клинические методы исследования включали изучение общесоматического, акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей репродуктивной функции, антропометрических характеристик, течения данной беременности, родов. У новорожденных анализировали весоростовые показатели, оценку по шкале Апгар, длительность пребывания в родильном доме, необходимость реабилитации в других лечебных учреждениях.

Использовали стандартные лабораторные методы, иммунологическое исследование (определение волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител, антител к хорионическому гонадотропину), проводились оценка инфекционного статуса (определение уровня иммуноглобулинов классов IgM к *Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, Chlamydia trachomatis,* IgA к *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum* методом иммуноферментного анализа), ультразвуковое исследование плода и плаценты.

Внутриклеточный синтез цитокинов моноцитами определяли с помощью моноклональных антител методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACScanto.

Математические методы обработки данных включали статистический анализ, методы клинической эпидемиологии (расчет относительного риска — ОР, 95% доверительного интервала — ДИ) с использованием системы OpenEpi (OpenSource.org). Различия относительных показателей определяли с использованием критериев Стьюдента, Фишера, χ^2 и считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Нами выявлено, что средний возраст женщин основной группы был достоверно выше, чем в контрольной группе, и составил соответственно 30,62±0,51 и 26,52±0,75 года ($p<0,001$). Пациентки с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще, чем пациентки контрольной группы, были не замужем (соответственно 15% и 0; ОР 1,47; 95% ДИ 1,29—1,67; $p<0,05$) или состояли в повторном браке (20% и 0; ОР 1,56; 95% ДИ 1,35—1,81; $p<0,001$), что может свидетельствовать о роли социальных факторов в генезе привычного невынашивания беременности. Беременные основной группы достоверно чаще по сравнению с таковыми контрольной группы отмечали воздействие низкой температуры (6,25% и 0; ОР 1,48; 95% ДИ 1,3—1,6; $p<0,02$), нервно-психическое напряжение (41,25 и 22,22%; ОР 1,28; 95% ДИ 1,02—1,6; $p<0,05$) в ходе выполнения профессиональной деятельности. При этом продолжительность воздействия неблагоприятных профессиональных факторов у женщин основной группы была достоверно больше (5,93±0,6 года в основной группе и 3,63±0,63 года в контрольной группе; $p<0,02$). При изучении образа жизни установлено, что пациентки с привычным невынашиванием беременности по сравнению с пациентками контрольной группы реже соблюдали режим дня (42,5 и 77,78%; ОР 1,55; 95% ДИ 1,2—1,99; $p<0,001$), чаще курили (13,75 и 2,78%; ОР 1,38; 95% ДИ 1,11—1,72; $p<0,05$), употребляли алкогольные напитки (35 и 13,9%; ОР 1,35; 95% ДИ 1,08—1,68; $p<0,02$).

При изучении семейного анамнеза у матерей пациенток с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще наблюдались мертворождения (6,25 и 0%; ОР 1,48; 95% ДИ 1,3—1,68; $p<0,02$). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза наступление первой беременности у женщин основной группы отмечалось в более раннем возрасте, чем у пациенток контрольной группы (21,84±0,38 и 23,42±0,57; $p<0,05$), при этом она реже завершалась своевременными родами (28,75 и 88,89%; ОР 1,64; 95% ДИ 1,26—2,14; $p<0,001$) по сравнению с женщинами контрольной группы. При наступлении данной беременности беременные основной группы обращались в женскую консультацию в более раннем сроке, чем пациентки контрольной группы (7,05±0,23 и 9,5±0,25 нед; $p<0,001$).

При анализе структуры гинекологических заболеваний у беременных с привычным невынашиванием достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлялись маркеры острой микоплазменной (17,07% и 0; ОР 1,38; 95% ДИ 1,16—1,65; $p<0,02$), острой герпетической (21,95% и 0; ОР 1,44; 95% ДИ 1,19—1,74; $p<0,01$), острой цитомегаловирусной инфекции (12,2% и 0; ОР 1,39; 95% ДИ 1,17—1,65; $p<0,05$), сальпингоофорит (25 и 8,33%; ОР 1,35; 95% ДИ 1,08—1,67; $p<0,05$), эндометрит (35 и 2,78%; ОР 1,62; 95% ДИ 1,34—1,95; $p<0,001$), миома матки (17,5% и 0, ОР 1,55; 95% ДИ 1,34—1,78; $p<0,001$), внематочная беременность (7,5% и 0; ОР 1,49; 95% ДИ 1,3—1,69; $p<0,01$).

При оценке антропометрических показателей нами выявлено, что индекс массы тела у женщин основной группы составил 24,21±0,46 кг/м^2 и был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы — 21,7±0,55 кг/м^2 ($p<0,001$). Отношение окружности талии к окружности бедер у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе составило 0,85±0,007, у женщин контрольной группы — 0,80±0,01 ($p<0,001$).

Гиперандрогенемия была диагностирована у 33,7% пациенток основной группы, аномалии развития матки — у 7,5%, антифосфолипидный синдром — у 8,9% (**табл. 1**).

При оценке инфекционного статуса нами выявлено, что у женщин основной группы по сравнению с пациент-

Таблица 1. **Показатели лабораторного обследования женщин основной группы**

Показатель	Основная группа (n=80) абс. (%)
Гиперандрогенемия	27 (33,7)
Антифосфолипидный синдром	5 (8,9)
Волчаночный антикоагулянт	2 (2,94)
Антитела к ХГч	12 (29,3)
Аномалии развития матки	6 (7,5)

ками контрольной достоверно чаще определялись маркеры острого инфицирования (64,8 и 44,4%; ОР 1,29; 95% ДИ 1,0—1,65; p<0,05), в частности, IgA к *Mycoplasma hominis* (17,5 и 2,63%; ОР 1,46; 95% ДИ 1,2—1,78; p<0,01). При этом у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием достоверно чаще по сравнению с показателями контрольной группы выявлялись маркеры острой бактериальной микст-инфекции (6,8% и 0; ОР 1,44; ДИ 1,28—1,62; p<0,01).

С помощью использования моноклональных антител было оценено относительное количество IL-10 и TNF-α моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе **(табл. 2)**.

Нами выявлены достоверно более низкие показатели относительного количества IL-10 моноцитов у женщин основной группы по сравнению с параметрами контрольной группы. При оценке относительного количества TNF-α моноцитов нами установлены достоверно более высокие значения данного показателя в основной группе женщин по сравнению с показателем в контрольной группе.

В ходе анализа течения настоящей беременности выявлено, что среди гестационных осложнений у пациенток основной группы достоверно чаще, чем в контрольной группе, наблюдался угрожающий ранний выкидыш (100 и 22,58%; p<0,001), угрожающий поздний выкидыш (42,68 и 3,22%; p<0,001). При этом угрожающий выкидыш был диагностирован у 63,75% пациенток основной группы, начавшийся выкидыш — у 36,25%. Отслойка плодного яйца при ультразвуковом исследовании определялась у 12,5% женщин с привычным невынашиванием. Угрожающие преждевременные роды наблюдались в 33,33% случаев в основной группе и в 6,45% — в контрольной (p<0,01). Достоверно чаще у беременных с привычным невынашиванием встречалось предлежание плаценты (8,93% и 0; p<0,01). Преждевременные роды у женщин основной группы наблюдались достоверно чаще, чем в контрольной группе (25,5% и 0; p<0,001). При анализе способа родоразрешения установлено, что у 60,7% женщин основной группы произведено кесарево сечение, тогда как в контрольной — у 36,67% (p<0,05). При этом показаниями к операции служили рубец на матке после оперативного вмешательства, экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, острая гипоксия плода, клинически узкий таз, неэффективность медикаментозного лечения преэклампсии, аномалий родовой деятельности, экстрагенитальной патологии.

При оценке весоростовых показателей новорожденных выявлено, что в основной группе женщин по сравнению с контрольной достоверно меньшими были масса тела (3137,2±86,7 и 3443±87,72 г; p<0,02) и длина (50,37±0,53 и 52,13±0,42 см; p<0,02). При анализе оценки по шкале Апгар установлено, что новорожденные родильниц основной группы имели достоверно более низкую оценку как на 1-й (7,04±0,22 и 7,69±0,1 балла; p<0,02), так и на 5-й минуте (8±0,22 и 8,69±0,1 балла; p<0,01) после рождения по сравнению с новорожденными контрольной группы. Нами выявлено достоверно более длительное время пребывания детей (6,83±0,49 и 5,2±0,22 дня; p<0,02) и женщин (6,25±0,2 и 5,2±0,22 дня; p<0,001) основной группы по сравнению с контрольной в родильном доме. При этом новорожденные женщин основной группы достоверно чаще нуждались в лечении в условиях детской реанимации (9,26% и 0; p<0,01).

Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с данными ряда авторов, что неблагоприятные социально-бытовые, профессиональные факторы, психоэмоциональное напряжение, наличие вредных привычек существенно влияют на течение беременности, увеличивая частоту самопроизвольных выкидышей. Возможно, психосоциальный стресс, наблюдающийся при различных ситуациях, влияет на процессы материнской адаптации к беременности, препятствует формированию иммунологической толерантности [19], приводит к ингибированию выработки прогестерона и к возникновению дефекта иммунной толерантности у матери, что ведет впоследствии к отторжению плода [20].

Наши данные согласуются с результатами других исследований, что ожирение и инсулинорезистентность являются факторами риска привычного невынашивания беременности [6, 7]. При этом возможными патогенетическими звеньями являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперандрогения. Хотя данные лабораторные изменения могут не сопровождаться выраженной клинической симптоматикой, нарушение гормонального фона может способствовать невынашиванию беременности. Известен также синтез TNF-α висцеральной жировой тканью.

В последние годы появились доказательства связи неблагоприятных исходов беременности с состоянием микробиоты урогенитального тракта, в частности, микоплазменная инфекция играет доминирующую роль в невынашивании беременности [1, 4, 16]. Установлено, что

Таблица 2. **Характеристика внутриклеточной продукции IL-10 и TNF-α моноцитами периферической крови у пациенток основной группы**

Показатель	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=30)	p
IL10 моноцитов, %	32,36±1,07	65,48±1,14	<0,001
TNF-α моноцитов, %	65,11±1,15	42,54±1,81	<0,001

наличие урогенитальной инфекции приводит к развитию аутоиммунных нарушений, антифосфолипидного синдрома, повышению синтеза провоспалительных TNF-α и снижению продукции противовоспалительных IL-10 цитокинов [10, 13], что является неблагоприятным фактором для прогрессирования беременности.

Выводы

1. Выявление анамнестических, клинических факторов риска и их коррекция на этапе планирования и ранних сроках гестации позволят прогнозировать неблагоприятное течение беременности и обеспечить индивидуальный подход к выбору тактики ведения женщин с привычным невынашиванием беременности.

2. Факторами риска привычного невынашивания беременности являются более старший репродуктивный возраст (старше 30 лет), незарегистрированные семейные отношения, повторный брак, длительное воздействие неблагоприятных профессиональных факторов, наличие вредных привычек (курение, употребление алкогольных напитков), отягощенный семейный и гинекологический анамнез.

3. Более высокие индекс массы тела и отношение окружности талии к окружности бедер у женщин основной группы свидетельствуют о возможной роли инсулинорезистентности как фактора нарушения углеводного и липидного обменов в генезе привычного невынашивания.

4. Наличие острой урогенитальной инфекции у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе приводит к нарушению регуляции иммунной системы, в частности, выработки цитокинов, и, тем самым, к невынашиванию и другим осложнениям настоящей беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Аполихина И.А., Шнейдерман М.Г., Тетерина Т.А., Горбунова Е.А.* Причины невынашивания беременности. Гинекология 2013; 15: 5: 60—65. [Apolikhina I.A., Shneiderman M.G., Teterina T.A., Gorbunova E.A. Reasons of recurrent miscarriage. *Ginekologiya* 2013; 15: 5: 60—65. (In Russ)].
2. *Медведев Б.И., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.* Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте. Акушерство и гинекология 2012; 4: 2: 97—102. [Medvedev B.I., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Somatic diseases and the social status of women at spontaneous abortion. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 4: 2: 97—102. (In Russ)].
3. *Радзинский В.Е.* Ранние сроки беременности. Москва: МИА 2005; 348. Radzinskii V.E. *Rannie sroki beremennosti*. [Early terms of pregnancy]. Moscow: MIA 2005; 348. (In Russ).
4. *Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.* Невынашивание беременности. Москва: МИА 2010; 536. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynashivanie beremennosti*. [Recurrent miscarriage]. Moscow: MIA 2010; 536. (In Russ).
5. *Friebe A., Arck P.* Causes for spontaneous abortion: what the bugs «gut» to do with it? Int J Biochem Cell Biol 2008; 40: 11: 2348—2352.
6. *Li Z.L., Xiang H.F., Cheng L.H., Cao Y.X., Wei Z.L., Liu C., Hu J.J., Pan F.M.* Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a meta analysis. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2012; 47: 12: 915—919.
7. *Maryam K., Bouzari Z., Basirat Z., Kashifard M., Zadeh M.Z.* The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. BMC Res Notes 2012; 5: 133.
8. *Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т.* Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология 2012; 4: 4—9. [Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Van'ko L.V., Khodzhaeva Z.S., Musienko E.V., Sukhikh G.T. Pro- and antiangiogenic factors in the pathogenesis of early pregnancy losses. Part 2. Ratio of pro- and antiangiogenic serum factors in early pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 4: 4—9. (In Russ)].
9. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Туманова В.А., Савельев С.В., Титченко Л.И., Баринова И.В., Пырсикова Ж.Ю., Барыкина О.П., Аксенов А.А., Артюков И.А., Виноградов А.В., Барабанов В.Л., Дубинина В.Ю., Романова С.А.* Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология 2006; 1: 13—16. [Krasnopol'skii V.I., Logutova L.S., Tumanova V.A., Savel'ev S.V., Titchenko L.I., Barinova I.V., Pyrsikova Zh.Yu., Barykina O.P., Aksenova A.A., Artyukov I.A., Vinogradov A.V., Barabanov V.L., Dubinina V.Yu., Romanova S.A. Clinical, ultrasonic and morphological characteristics of chronic placentary insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2006; 1: 13—16. (In Russ)].
10. *Крошкина Н.В., Малышкина А.И., Можаева Т.А.* Особенности функционального состояния клеток макрофагального ряда у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков. Вестник Уральской медицинской академической науки 2010; 2: 1: 154—155. [Kroshkina N.V., Malyshkina A.I., Mozhaeva T.A. Features of a functional condition of cages of a makrofagal row at women with recurrent miscarriage of early terms. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* 2010; 2: 1: 154—155. (In Russ)].
11. *Левкович М.А., Линде В.А., Андреева В.О., Плахотя Т.Г., Нефедова Д.Д.* Иммуногормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология 2012; 8: 1: 10—14. [Levkovich M.A., Linde V.A., Andreeva V.O., Plakhotya T.G., Nefedova D.D. Immunogormonalnye of interaction in genesis of recurrent miscarriage of early terms. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 8: 1: 10—14. (In Russ)].
12. *Малышкина А.И., Можаева А.И., Воронин Д.Н.* Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках. Российский иммунологический журнал 2010; 4: 407—408. [Malyshkina A.I., Mozhaeva A.I., Voronin D.N. Features of reactions of congenital immunity at women with threat of interruption of pregnancy on early terms. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* 2010; 4: 407—408 (In Russ)].
13. *Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.Н.* Иммунологическая загадка беременности. Иваново: Издательство МИК 2005; 276. Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S.,

Kudryashova A.V., Posiseeva L.V., Panova I.A., Malyshkina A.I., Fetisova I.N. *Immunologicheskaya zagadka beremennosti*. [Immunological pregnancy riddle]. Ivanovo: Izdatel'stvo MIK 2005; 276. (In Russ).

14. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология 2012; 1: 128—136. [Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immune factors in an etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1: 128—136. (In Russ)].
15. *Федорова Н.И., Тетруашвили Н.К., Файзуллин Л.З., Карнаухов В.Н., Сухих Г.Т.* Свободная эмбриональная ДНК в плазме крови как предиктор самопроизвольных потерь беременности у женщин с привычным выкидышем. Акушерство и гинекология 2012; 6: 9—14. [Fedorova N.I., Tetruashvili N.K., Faizullin L.Z., Karnaukhov V.N., Sukhikh G.T. Free embryonic DNA in blood plasma as a predictor of spontaneous losses of pregnancy at women with recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 6: 9—14. (In Russ)].
16. *Check J.H.* A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4 — role of infection. Clin Exp Obstet Gynecol 2010; 37: 4: 252—255.
17. *Посисеева Л.В., Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Перетятко Л.П., Фетисова И.Н.* Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности. Иваново: ОАО «Издательство «Иваново» 2008; 238. Posiseeva L.V., Malyshkina A.I., Boiko E.L., Sotnikova N.Yu., Peretyatko L.P., Fetisova I.N. *Reabilitatsiya reproduktivnogo zdorov'ya supruzheskikh par s nevynashivaniem beremennosti.* [Rehabilitation of reproductive health of married couples with recurrent miscarriage]. Ivanovo: OAO «Izdatel'stvo «Ivanovo» 2008; 238. (In Russ).
18. *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В.* Потеря беременности. Москва: МИА 2007; 224. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. *Poterya beremennosti*. [Pregnancy loss]. Moscow: MIA 2007; 224. (In Russ).
19. *Beeckman K., van De Putte S., Putman K., Louckx F.* Predictive social factors in relation to preterm birth in a metropolitan region. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 7: 787—792.
20. *Fest S., Zenclussen A.C., Joachim R., Hagen E., Demuth H.U., Hoffmann T.* 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. Scand J Immunol 2006; 63: 1: 42—49.