



УДК: 618-2:618-36:618-29+618-396-036-3

**С.О. Дубровина, А.М. Маклюк, В.А. Линде, И.В. Маркарян**

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ РАННИХ СРОКОВ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии  
344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: s.dubrovina@gmail.com*

Цель: на основании изучения патогенетических аспектов угрозы прерывания беременности ранних сроков разработать прогностические маркеры невынашивания беременности.

Материалы и методы: сывороточные уровни ИЛ-2 и -6, CRH, активин А, ФНО- $\alpha$ , СЭФР, sFlt, ФРП исследованы с помощью ELISA у 24 беременных с угрозой аборта и неблагоприятным исходом (IV группа), у 35 - с благоприятным исходом угрозы прерывания беременности (II группа), у 21 - с неразвивающейся беременностью (III группа) и 26 - с неосложненной беременностью (контрольная группа). Использованы AtteStat 7.3, MedCalc, Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0, критерии Спирмена и Вилкоксона.

Результаты: ИЛ-2 и 6 ниже, активин А и ФНО- $\alpha$  выше без статистически значимых различий в первой группе по сравнению со всеми остальными группами. Только ФНО- $\alpha$  во II группе статистически ниже по сравнению с I группой. Во всех группах sFlt ниже по сравнению с группой контроля. СЭФР и CRH были ниже во II и III группах и выше в IV группе по сравнению с I первой группой. ФРП был выше в III группе и ниже во II и IV группах по сравнению с I группой.

Заключение: в первом триместре беременности у женщин с угрозой аборта с неблагоприятным исходом в сыворотке крови различия исследуемых параметров по сравнению с неосложненной беременностью и угрозой аборта с благоприятным исходом обуславливают потери беременности.

*Ключевые слова:* невынашивание беременности, ангиогенез, интерлейкины, ФНО- $\alpha$ .

**S.O. Dubrovina, A.M. Maklyuk, V.A. Linde, I.V. Markaryan**

## **PATHOGENETIC ASPECTS OF THE FIRST TRIMESTER MISCARRIAGE**

*Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics  
43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail s.dubrovina@gmail.com*

Purpose: To examine the profile of cytokines and hormones in maternal serum of first-trimester pregnancies complicated by threatened abortion (TACP).

Materials and Methods: Serum levels of interleukin-2 and -6, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), corticotropin-releasing hormone (CRH), activin A, VEGF, sFlt, PGF were measured, by ELISA, in 24 women with TACP and adverse outcome (group IV) and compared with the corresponding levels of 35 women with TACP and successful outcome (group II) and 21 miscarriage (group III) and 26 women with first-trimester uncomplicated pregnancy (group I) who served as controls. AtteStat 7.3, MedCalc, Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0, Spirmen or Wilcoxon test were used for analysis.

Results: IL-2 and -6 were detected lower and TNF-alpha and activin A were detected higher with no significant difference in group I, compared to all other groups. Only TNF-alpha in group II were detected lower with significantly levels, compared to I group. sFlt in all groups was detected lower, compared to I group. VEGF and CRH were detected lower in II and III groups and higher in IV group, compared to I group. PGF was detected higher in III group and lower in II and IV groups, compared to I group.

Summary: In first-trimester TACP with adverse outcome, alteration of maternal angiogenic factors, activin A, IL and CRH levels, compared to first-trimester uncomplicated pregnancy and TACP with threatened abortion with successful outcome, is relevant to the occurrence of miscarriages.

*Keywords:* missed abortion, interleukin, TNF-alpha, angiogenesis.



## Введение

Среди клинически диагностированных беременностей частота невынашивания достигает 25%, причем на долю первого триместра приходится от 50 до 80% потерь [1].

Поэтому так высока степень интереса к патогенетическим аспектам невынашивания беременности ранних сроков. Однако для понимания процессов, происходящих при осложнениях беременности, необходимо иметь представление об имплантации в норме.

В первом триместре развитие беременности происходит при пониженном содержании кислорода. Маточно-плацентарный кровоток стартует с 11-ти недель, начинаясь с периферии и распространяясь к центру. В этот период из просветов спиральных артерий исчезают скопления клеток цитотрофобласта, играющих роль своеобразных заслонов – plugs [2]. По мнению E. Jauniaux и G.J. Burton (2005), аномалия плацентации ассоциирована с такими заболеваниями, как преэклампсия, пузырный занос, а главное с прерыванием беременности и угрожающим абортom, наиболее частым осложнением первого триместра [3].

Первичным стимулом для начала ангиогенеза является гипоксия, индуцирующая образование гипоксического фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), который является ключевым для экспрессии нескольких факторов роста, включая VEGF-A [4].

Множество исследователей уже больше десятилетия обращаются к вопросу, как васкуляризация и регулирующие ее факторы вовлечены в патогенез осложнений первого триместра беременности, таких как самопроизвольный аборт.

По мнению P. Vuorela (2000), дифференцированная экспрессия антигенов СЭФР и его рецепторов коррелирует с повторяющимися самопроизвольными абортами [5]. В 2009 году M. Plaisier (2009) опубликованы противоположные данные о том, что для невынашивания беременности характерно снижение плотности сосудов в DB и DP (decidua basalis – децидуальная базальная и decidua parietalis – париетальная децидуальная оболочка), при этом васкулярная поверхность и просвет сосудов были значительно больше по сравнению с контролем [6]. Кроме того, доказана связь факторов роста с различиями в васкуляризации при невынашивании беременности по сравнению с нормой. Чем ближе ткань находится к имплантируемому эмбриону, тем больше экспрессия ангиогенных факторов по сравнению с контролем. Исключение составляет фактор роста плаценты (ФРП), который ведет себя по-разному в DP, DB и децидуальном секреторном эндометрии. Авторы делают вывод о том, что ФРП, являясь важным регулирующим фактором, наиболее изобилующим в децидуальной оболочке в первом триместре неосложненной беременности, не вовлечен, тем не менее, в патогенез невынашивания беременности ранних сроков. То, что статистически значимые различия наблюдаются именно между рецепторами факторов роста, приводит к убеждению о важности не столько самих факторов роста, сколько регулирующей роли рецепторов на уровень факторов роста.

Таким образом, различия в паттернах васкуляризации, лежащие в основе патогенеза самопроизвольных прерываний беременности, идентичны подобным различиям между ранним и поздним первым триместром беременности в норме. Это свидетельствует о слишком раннем созревании сосудов при осложнениях беременности, что способствует преждевременному началу поступле-

ния материнской крови в межворсинчатое пространство. В итоге повышается концентрация кислорода с последующим крайним оксидативным стрессом, который несет ответственность за изменение архитектоники сосудов и экспрессию ангиогенных факторов.

Внутриматочная инфекция – установленная причина осложнений беременности [7, 8], последствиями которой является хориоамнионит, активация выработки децидуальными и плацентарными клетками на фетоплацентарной поверхности провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерферон  $\gamma$ , интерлейкины (ИЛ)-6 и -8 [9].

Цитокины вовлечены как в процесс имплантации и развития беременности, так и таких осложнений беременности, как невынашивание [10]. J.W. Gargano в 2008 году опубликованы данные, основанные на исследовании 3019 беременных женщин, о том, что снижение концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови во II триместре беременности – проспективный маркер гистологически подтвержденного хориоамнионита [11]. Согласно исследованиям S.N. Perni, во время первого триместра беременности повышение ИЛ-1 $\beta$ , вероятно, является залогом успешной имплантации предположительно за счет повышения защиты против патогенов микроорганизмов, представленных в матке до зачатия и во время имплантации [12]. В то же время, N. Vitoratos полагает, что концентрации ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови женщин с неразвивающимися беременностями значительно выше по сравнению с группами женщин с неосложненным течением беременности и благоприятными исходами угрожающего прерывания беременности инфекционного генеза [13].

Активин А представляет собой критический компонент раннего воспалительного ответа, воздействующий на ключевые модуляторы воспалительного процесса, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 [14]. С другой стороны, существует мнение, что снижение его концентрации коррелирует с угрозой прерывания беременности и самопроизвольным абортom [15].

Было выявлено, что концентрация CRH значительно повышена в случаях спонтанных абортов [16]. Однако, согласно другим исследованиям, гонадотропин не определяется в сыворотке крови при неразвивающейся беременности.

Таким образом, молекулярные механизмы, происходящие на фетоплацентарной поверхности, связанные со спонтанным абортom, до конца не изучены.

**Цель исследования:** на основании изучения патогенетических аспектов угрозы прерывания беременности ранних сроков разработать прогностические маркеры невынашивания беременности.

**Задачи исследования**

1. Исследовать концентрации активина А, интерлейкинов 2 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови у женщин с физиологически протекающей беременностью, при угрожающем прерывании и неразвивающейся беременности ранних сроков.
2. Изучить концентрацию кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) в сыворотке крови у женщин с физиологически протекающей беременностью, при угрожающем прерывании и неразвивающейся беременностью ранних сроков.
3. Определить концентрации факторов роста (СЭФР, ФРП) и растворимой формы рецептора СЭФР (sFlt-1) в сыворотке крови у женщин с физиологически протекающей беременностью, при угрожающем



прерывании и неразвивающейся беременностью ранних сроков.

4. На основании анализа полученных данных выявить прогностические маркеры развития угрозы прерывания и невынашивания беременности ранних сроков инфекционного генеза.

### Материалы и методы

Для решения поставленных задач было проведено обследование беременных женщин в сроке до 12 недель с угрозой прерывания беременности или с неразвивающейся беременностью инфекционного генеза, а также пациенток с физиологическим течением беременности. Общий объем выборки составил 102 человека. Все обследованные ретроспективно разделены на 4 клинические группы. В I группу (контрольная) вошли беременные с физиологическим течением гестации (n=26), наблюдавшиеся по программе «Акушерский мониторинг». II группа сформирована из беременных с угрозой прерывания, беременность у которых была сохранена (n=35). III группу - пациентки, поступившие в гинекологическое отделение с диагнозом «неразвивающаяся беременность» (n=21). IV группа сформирована из женщин (n=24), поступивших в гинекологическое и отделение патологии беременности с признаками угрозы прерывания, у которых, несмотря на проводимую сохраняющую терапию, беременность не состоялась в развитии. Пациенткам, находившимся на стационарном лечении в гинекологическом и отделении патологии беременности, проводилась терапия согласно отраслевым (2006) и национальным стандартам (2006), в комплекс терапии входили спазмолитические препараты (дротаверина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид), сочетанная гормонотерапия (дидрогестерон от 20-40 мг/сутки, гонадотропин хорионический 500-1500 ЕД с учетом срока беременности), антифибринолитики (транексановая кислота) по показаниям. Необходимо подчеркнуть, что пациентки II и IV группы получали одинаковую схему терапии. Диагностика угрозы прерывания беременности основывалась на данных акушерского обследования и ультразвукового исследования.

Определение содержания цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Реакцию проводили согласно рекомендациям производителя. ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , с использованием наборами фирмы BENDER

MEDSYSTEMS (Европа), уровень исследуемых параметров выражали в пг/мл. Определение содержания активина А проводилось с использованием наборов ОВ1 (США), уровень выражали в нг/мл, определение содержания – сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и ФПП с использованием наборов BIOSOURCE (USA), уровень выражали в пг/мл, определение содержания – sFlt-1 (sVEGFR-1) с использованием наборов фирмы BENDER MEDSYSTEMS (Европа) по прилагаемой к наборам инструкции, уровень выражали в нг/мл. Определение содержания кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) проводилось с использованием наборов BACHEM GROUP (USA) по прилагаемой к наборам инструкции, уровень выражали в нг/мл. Учет реакции проводили на многофункциональном программируемом счетчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением 1420 Multilabel Counter (Финляндия).

Статистическая обработка исходных рядов признаков осуществлялась с использованием лицензионных пакетов AtteStat 7.3, MedCalc, Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0. Анализ полученных данных предусматривал последовательное выполнение нескольких этапов.

1. Проверка распределения исходных переменных на нормальность критерием Колмогорова-Смирнова.
2. Рассчитывались дескриптивные статистики – медиана, 1-й и 3-й квартили (Me; 25, 75 %).
3. Статистическую значимость различий между группами определяли по показателю Спирмена, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .
4. Для измерения тесноты связи между показателями были рассчитаны коэффициенты корреляции (r).
5. Для сравнения межгрупповых различий использовали парный критерий Вилкоксона.
6. С целью определения диагностической чувствительности и специфичности анализируемых параметров анализировались Рос-кривые.

### Результаты и обсуждение

Уровень ИЛ-2 в группе контроля составил 14,195 (4,800;38,045) нг/мл, во II группе – 24,150 (5,315;35,035) нг/мл, в III группе – 20,730 (12,273; 26,59) нг/мл, у женщин IV группы – 27,900 (15,580;39,02) нг/мл. ИЛ-6 определялся на уровне 0,989 (0,770;1,153) нг/мл в I группе, во II группе – 1,040 (0,755;1,555) нг/мл, в III группе – 0,790 (0,508;1,224) нг/мл, в IV пациенток – 1,046 (0,795;1,320) нг/мл (рисунок 1).

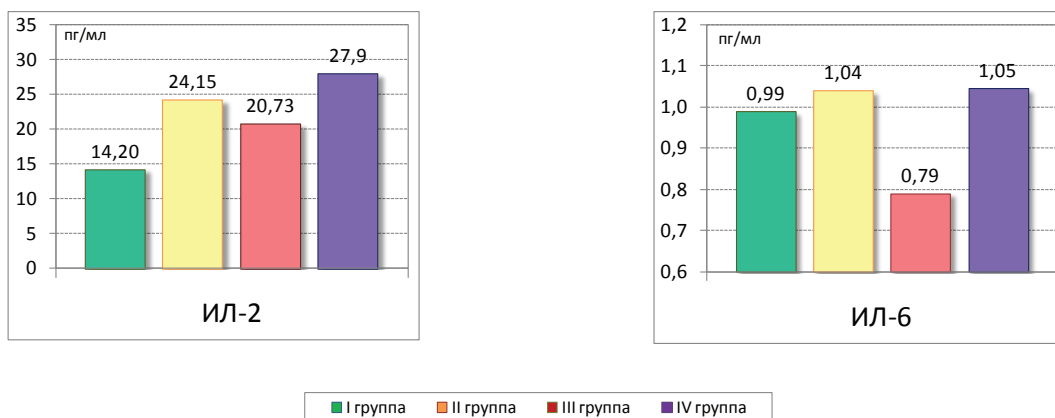


Рисунок 1. Содержание ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотке крови женщин обследуемых клинических групп



Хотя при сравнении содержания интерлейкинов в сыворотке крови достоверных отличий между контрольной группой и группами патологий не было выявлено, следует отметить факт повышения ИЛ-2 при угрозе прерывания беременности с благоприятными исходами по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Объяснить это, возможно, защитной реакцией организма в ответ на инфекционный процесс.

Для пациенток с установленной неразвивающейся беременностью характерны более низкие цифры ИЛ-2 в сыворотке крови по сравнению с пациентками с благоприятными исходами угрожающего прерывания беременности, но выше, чем при нормальной протекающей беременности.

Что касается угрозы прерывания беременности I триместра воспалительного генеза с неблагоприятными исходами, то наиболее высокие цифры интерлейкина-2 характерны именно для этих пациенток. Вероятно, наибольшее повышение ИЛ-2 связано с наличием выражен-

ного воспалительного процесса, приводящего, в конечном итоге, к прекращению развития беременности.

Подобные тенденции имеет и ИЛ-6, за исключением группы пациенток с неразвивающейся беременностью, где отмечается даже уменьшение концентрации в сыворотке крови этого интерлейкина по сравнению с группой нормы.

Таким образом, при развитии воспалительного процесса в I триместре беременности формируется ответная реакция организма на воспалительный процесс, выражающаяся в повышении концентрации интерлейкинов 2 и 6 в сыворотке крови. При этом в случаях неблагоприятного исхода угрожающего самопроизвольного аборта отмечается более выраженная реакция. Когда же беременность прекратила свое развитие, концентрация интерлейкинов снижается, что возможно объяснить снижением выраженности общей реакции и преобладанием локальных, ограниченных процессов в полости матки и миометрии. Результаты определения содержания ФНО-α в сыворотке крови женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Содержание ФНО-α (пг/мл) в сыворотке крови женщин обследуемых клинических групп**

Цитокин	Клинические группы			
	I группа (n=18)	II группа (n=35)	III группа (n=18)	IV группа (n=17)
ФНО-α	29,230 (15,365;33,330)	3,635* (0,204; 28,025)	23,020 (6,664; 33,040)	8,025 (0,349; 31,435)

Условные обозначения статистически обоснованных различий p<0,01

\* - с показателями женщин I группы

Обращает на себя внимание снижение уровня данного показателя во всех группах по сравнению с контролем, причем наименьшее значение отмечается при угрозе прерывания с благоприятным исходом, а именно в 8 раз ниже, чем при физиологически протекающей беременности.

Таким образом, при угрозе прерывания беременности отмечается понижение концентрации фактора некроза опухоли в начале или во время спонтанного прерывания беременности по сравнению с неосложненным течением беременности.

Уровень активина А составил 1,850 (1,330;4,530) нг/мл в I группе, во II группе – 1,250 (0,571;2,050) нг/мл, в III группе – 1,270 (0,640;2,820) нг/мл, в IV группе – 0,674 (0,338;1,373) нг/мл. Несмотря на то, что при анализе содержания активина А в сыворотке крови у обследуемых пациенток достоверных отличий между контрольной группой и группами патологий не выявлено, обращает внимание снижение уровня этого цитокина во всех группах с осложнениями беременности. Причем наименьшие цифры активина А отмечены при неразвивающейся беременности.

Таблица 2

**Содержание СЭФР (пг/мл) и ФРП (пг/мл) в сыворотке крови пациенток обследуемых клинических групп**

Факторы роста	Клинические группы			
	I группа (n=18)	II группа (n=35)	III группа (n=18)	IV группа (n=17)
СЭФР	17,815 (10,030;27,570)	1,880* (0,203;14,980)	12,935 (0,349;50,375)	21,400** (13,210;37,680)
ФРП	31,020 (27,840;48,600)	9,600* (4,035;16,480)	34,780** (16,360;50,200)	26,480°° (9,300;83,070)

Условные обозначения статистически обоснованных различий p<0,01

\* - с показателями женщин I группы

\*\* - с показателями женщин II группы

Условные обозначения статистически обоснованных различий p<0,05

°° - с показателями женщин II группы

При анализе концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови установлено, что у женщин II группы его уровень достоверно ниже в 9,5 раз

по сравнению с группой с физиологическим течением гестации (таблица 2). В то же время, в IV группе аналогичный показатель достоверно выше в 13,4 раза в сравнении со



II группой. Обращает на себя внимание тот факт, что при неблагоприятном исходе, несмотря на проводимую терапию угрожающего состояния беременности, концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови до начала терапии имеет тенденцию к повышению по сравнению с нормой в отличие от пациенток с благоприятным исходом угрожающих явлений беременности, когда до начала лечения СЭФР максимально низкий в сравнении с неосложненным течением беременности.

Анализ содержания плацентарного фактора роста в сыворотке крови показал, что у пациенток, беременность которых протекала с клиническими признаками угрозы прерывания, при этом с благоприятным исходом, уровень ФРП был достоверно ниже в 2,3 раза по сравнению с таковым в группе с физиологическим течением беременности (таблица 2).

В то же время в сыворотке крови беременных IV группы с неблагоприятными исходами угрожающих явлений уровень фактора роста плаценты был до лечения в 2,7 раза выше, чем во II группе с благоприятными исходами угрозы прерывания.

Резкое снижение sFlt-1 в сыворотке крови отмечено у всех пациенток исследуемых групп по отношению к контрольной группе (таблица 3). Полученные результаты указывают, что физиологическое развитие беременности происходит при высоком уровне sFlt-1 в сыворотке крови. Угроза прерывания беременности с неблагоприятными исходами и неразвивающаяся беременность протекают при низких значениях данного показателя, а при угрозе прерывания с сохранением беременности отмечается тенденция к снижению.

Таблица 3

### Содержание sFlt-1 (нг/мл) в сыворотке крови женщин обследуемых клинических групп

Факторы роста	Клинические группы			
	I группа (n=18)	II группа (n=35)	III группа (n=18)	IV группа (n=17)
sFlt-1	0,558 (0,440;0,692)	0,389** (0,292;0,657)	0,220 <sup>oo</sup> (0,130;0,612)	0,214* (0,187;0,266)

Условные обозначения статистически обоснованных различий  $p < 0,01$

\*- с показателями женщин I группы

\*\* - с показателями женщин IV группы

Условные обозначения статистически обоснованных различий  $p < 0,05$

<sup>oo</sup> - с показателями женщин I группы

Итогом данного фрагмента явилось убеждение, что благоприятным прогнозом для беременности ранних сроков, осложненной угрозой прерывания воспалительного генеза, является резкое снижение факторов роста при незначительном снижении рецептора СЭФР.

Для неблагоприятного исхода угрозы прерывания беременности до начала лечения характерно повышение

концентрации кортикотропин-рилизинг гормона в сыворотке крови по сравнению с физиологически протекающей беременностью. В случаях с благоприятным исходом угрозы прерывания беременности CRH, напротив, снижается (таблица 4). Таким образом, изменения CRH носят однонаправленный характер с сосудисто-эндотелиальным фактором роста.

Таблица 4

### Содержание CRH (нг/мл) в сыворотке крови женщин обследуемых клинических групп

Гормон	Клинические группы			
	I группа (n=18)	II группа (n=35)	III группа (n=18)	IV группа (n=17)
CRH	19,820 (18,080;20,810)	15,950* (14,410;17,745)	18,410** (17,210;21,470)	21,420** (17,795;22,70)

Условные обозначения статистически обоснованных различий  $p < 0,01$

\*- с показателями женщин I группы

\*\* - с показателями женщин II группы

При сравнении данных, полученных в группе с неосложненным течением беременности, с результатами II группы выявлено, что идеальным маркером для дифференцировки групп норма/угроза является уровень ФРП  $\leq 21,38$  пг/мл. Чувствительность его составляет 88,57% (95% CI = 73,3 - 96,8) при высокой специфичности - 94,44% (95% CI = 72,7 - 99,9). Предсказательная ценность положительного теста 96,9% (95% CI = 83,8 - 99,9), предсказательная ценность отрицательного теста составляет 81,0% (95% CI = 58,1 - 94,6).

На основании изложенного математического анализа на доклиническом уровне проявлений угрозы прерывания беременности с высокой долей вероятности при уровне ФРП  $\leq 21,38$  пг/мл можно предполагать угрозу прерывания беременности, которая при проведении сохраняющей терапии будет купирована.

При сравнении исследуемых параметров групп с неосложненным течением беременности и угрозой прерывания с неблагоприятным исходом идеальным маркером для дифференцировки групп является уровень



sFlt-1  $\leq 0,392$  нг/л. Чувствительность его составляет 88,24% (95% CI = 63,6 - 98,5) при удовлетворительной специфичности - 77,78% (95% CI = 52,4 - 93,6). Предсказательная ценность положительного теста 78,9% (95% CI = 54,4 - 93,9), предсказательная ценность отрицательного теста составляет 87,5% (95% CI = 61,7 - 98,4).

На основании математического анализа на доклиническом уровне проявлений угрозы прерывания беременности с высокой долей вероятности при уровне sFlt-1  $\leq 0,392$  нг/мл можно предполагать угрозу прерывания беременности, при которой проведение сохраняющей терапии будет, тем не менее, неэффективным.

Одной из планируемых задач исследования был поиск маркеров, позволяющих прогнозировать исходы угрозы прерывания беременности I триместра.

При сравнении данных, полученных в группах II и IV, выявлено, что идеальным маркером для дифференцировки является соотношение сразу нескольких уровней исследуемых параметров. Во-первых, СЭФР и sFlt-1. При значениях этого соотношения  $> 20,23$  чувствительность составляет 94,1% и специфичность 68,6%. Во-вторых, кортикотропин-релизинг гормона и sFlt-1. При значениях этого соотношения  $> 59,768$  чувствительность составляет 82,4% и специфичность 82,9%. В-третьих, sFlt-1и ФРП. При значениях этого соотношения  $\leq 0,01$  чувствительность составляет 70,6% и специфичность 97,1%. И наконец, ИЛ-6 и СЭФР. При значениях этого соотношения  $\leq 0,116$  чувствительность составляет 94,1% и специфичность 65,7%.

Таким образом, еще до начала лечения можно предполагать неблагоприятный исход беременности. Тем не менее, отказ от сохраняющей терапии на основании убеждения о том, что уже на начальных этапах имплантации есть глубокие изменения, приводящие к невынашиванию

беременности, можно считать этаназией для эмбриона, что, безусловно, недопустимо.

### Выводы

1. Состояние угрозы прерывания беременности ранних сроков характеризуется повышением концентрации интерлейкинов 2 и 6 и снижением уровней ФНО- $\alpha$  и активина А в сыворотке крови по сравнению с физиологически протекающей беременностью.
2. Для неблагоприятного исхода угрозы прерывания беременности раннего характера повышение концентрации кортикотропин-релизинг гормона в сыворотке крови по сравнению с физиологическим течением гестации. В случаях благоприятных исходов концентрация кортикотропин-релизинг гормона снижается.
3. При благоприятном исходе угрозы прерывания беременности ранних сроков уровни ФРП и СЭФР достоверно ниже по сравнению с физиологическим течением. Для неблагоприятных исходов характерно достоверное повышение СЭФР и незначительное снижение уровня ФРП. Физиологическое течение беременности происходит при высоком уровне sFlt-1 в сыворотке крови. Неразвивающаяся беременность и неблагоприятный исход угрозы прерывания протекают при низких значениях данного показателя, а при угрозе прерывания с сохраненной беременностью отмечается тенденция к снижению sFlt-1.
4. Определение в сыворотке крови концентраций факторов роста (СЭФР, ФРП, sFlt-1), кортикотропин-релизинг гормона (CRH), ИЛ-2, ИЛ-6, активина А и ФНО- $\alpha$  позволяет прогнозировать развитие угрозы прерывания беременности ранних сроков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин //Акуш. и гин. - 2001. - №1. - С. 19-23.
2. Jauniaux E., Burton G.J. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss //Placenta. - 2005. - Vol. 26. - P. 114-123.
3. Aplin J.D. Hypoxia and human placental development //J. Clin. Invest.- 2000.- Vol. 105, №5.- P. 559-560.
4. Geva E., Ginzinger D.G., Zaloudek C.J. et al. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiotensin-1, and angiotensin-2 //J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2002.- Vol. 87, №9.- P. 4213-4224.
5. Vuorela P., Carpen O., Tulppala M., Halmesmaki E. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage / P. // Mol. Hum. Reprod. - 2000. - Vol. 6. - P. 276-282.
6. Plaiser M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions //Human reproduction. - 2009. - Vol. 24, N 1. - P. 185-197.
7. Arechavaleta-Velasco F., Koi H., Strauss J.F., Parry S. Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? //J. Reprod. Immunol. - 2002. - Vol. 55. - P. 113-121.
8. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth, and the fetal inflammatory response syndrome //J. Nutr. - 2003. - Vol. 133. - P. 16668- 16673.
9. Crocker I., Barratt P. S., Kaur M., Baker P.N. The in-vitro characterization of induced apoptosis in placental cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts //Placenta. - 2001. - Vol. 22. - P. 822.
10. Chaouat G., Dubanchet S., Ledee N. Cytokines: Important for implantation? //J. Assist. Reprod. Genet. - 2007. - Vol. 24. - P. 491-505.
11. Gargano J.W., Holzman C., Senagore P. et al. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth //J. Reprod. Immunol. - 2008. - Vol. 79. - P. 100-110.
12. Perni S.C., Vardhana S., Tuttle S.L. et al. Fetal interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, intra-amniotic interleukin-1beta levels, and history of spontaneous abortion //Am. J. Obstet. Gynecol. -2004. - Vol. 191, N 4. - P. 1318-1323.
13. Vitoratos N., Papadias C., Economou E. et al. Elevated circulating IL-1 $\beta$  and TNF-alpha, and unaltered IL-6 in first-trimester pregnancies complicated by threatened abortion with an adverse outcome //Mediators of Inflammation. - 2006. - Article ID 30485, P. 1-6.
14. Phillips D.J., Jones K.L., Clarke I.J. et al. Activin A: from sometime reproductive factor to genuine cytokine //Vet. Immunol. Immunopathol. - 2005. - Vol. 108, N 1/2. - P. 23-27.
15. Florio P., Severi F.M., Bocchi C. et al. Single serum activin a testing to predict ectopic pregnancy //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92. - P. 1748-1753.
16. Minas V., Jeschke U., Kalantaridou S.N. et al. Abortion is associated with increased expression of FasL in decidual leukocytes and apoptosis of extravillous trophoblasts: a role for CRH and urocortin //Molecular Human Reproduction. -2007. - Vol. 13, N 9 - P. 663-673.

ПОСТУПИЛА: 25.11.2010