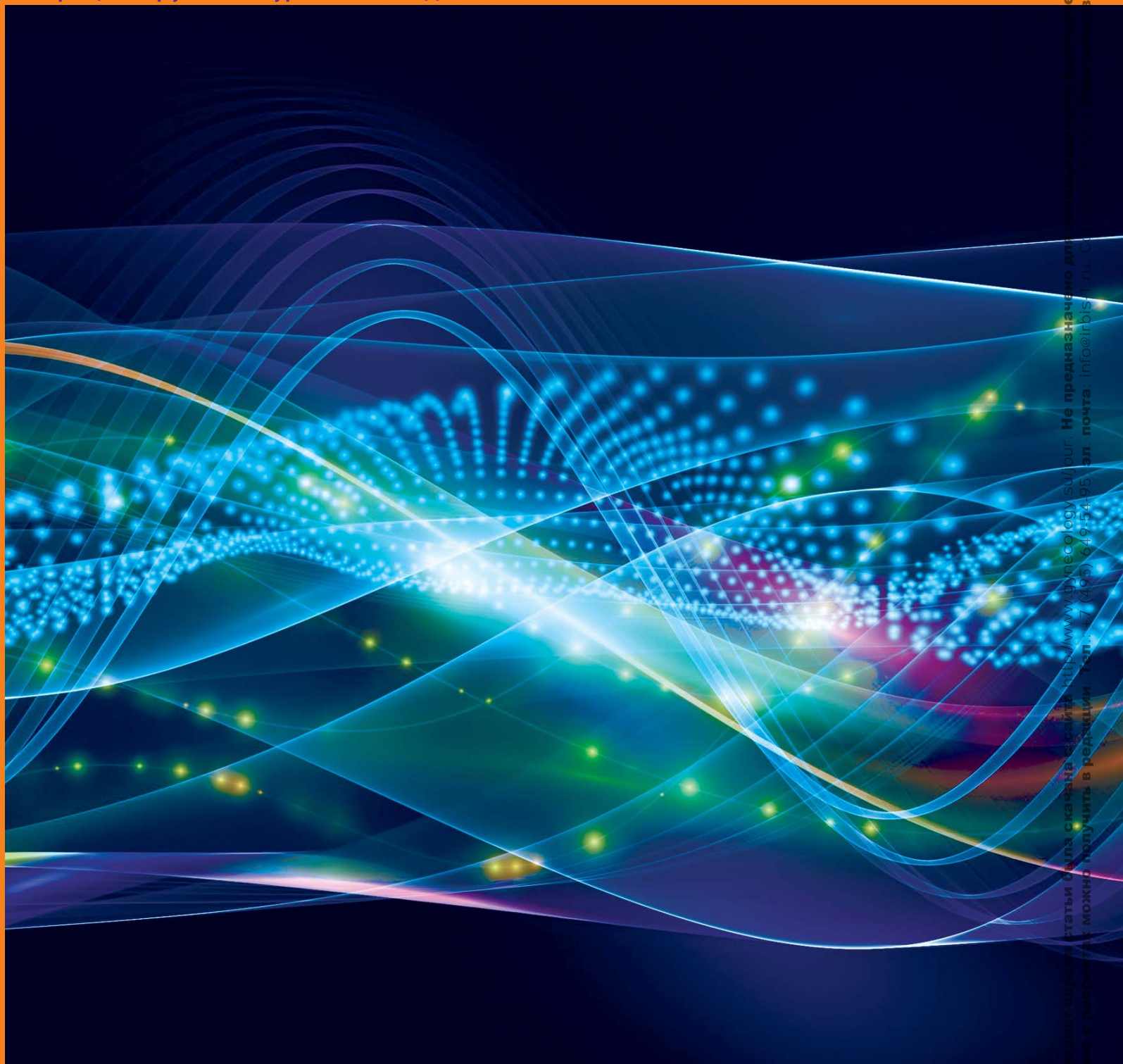


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о реprints можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@igbis.ru. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ХОРИОНИЧЕСКОМУ ГОНАДОТРОПИНУ ЧЕЛОВЕКА

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (Днепропетровск, Украина)

Резюме

Цель – изучить роль циркуляции антител к ХГЧ в течении гестационного процесса у беременных женщин с невынашиванием беременности. **Материалы и методы.** Выборку составили 40 женщин с сенсibilизацией к ХГЧ и угрозой невынашивания беременности (основная группа), а также 20 беременных женщин с отсутствием антител к ХГЧ, но с аналогичной клинической картиной (группа сравнения) в возрасте от 19 до 39 лет. Кроме исследований, регламентированных приказами МЗ Украины, с индивидуального согласия женщины дополнительно проведено исследование у 35 пациенток (21 женщина основной группы и 14 женщин из группы сравнения) содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и TNF- α), а также уровня лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ и CD19+5+ в сыворотке крови методом ИФА. **Результаты.** Выявлена достоверная корреляционная связь между наличием повышенного уровня антител к ХГЧ и эпизодами образования ретрохориальных гематом в I триместре беременности, гиперкоагуляционным синдромом, уровнями ИЛ-6 и TNF- α . Доказано, что наличие циркулирующих антител к ХГЧ приводит к тромбофилическим изменениям, что в совокупности является основным фактором риска развития осложнений гестации и тромбоэмболических осложнений. **Заключение.** Подтверждено, что симптоматическая терапия в процессе беременности, осложненной угрозой выкидыша, не является патогенетически обоснованной и приносящей положительный результат. Важным моментом является влияние на иммунный компонент на этапе прегравидарной подготовки. Это объясняет необходимость индивидуализации терапевтических подходов к ведению женщин с привычным невынашиванием беременности, которые будут учитывать иммунологические причины невынашивания беременности.

Ключевые слова

Невынашивание беременности, сенсibilизация к ХГЧ, гиперкоагуляционные изменения.

Статья поступила: 01.07.2016 г.; в доработанном виде: 29.08.2016 г.; принята к печати: 26.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 18-23.

EXPERIENCE OF CONDUCTING PREGNANCY AT THE SENSITIZATION TO THE HORMONAL GONADOTROPHIN OF THE PERSON

Dubossarskaya Z.M., Duka Y.M.

Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Summary

Objective. Studying of a role of circulation of antibodies to HG during gestational process at pregnant women about pregnancy not incubation was the purpose. **Materials and Methods.** Selection was made by 40 women with a sensibilization to HG and pregnancy not incubation threat (the main group), and 20 pregnant women with lack of antibodies to HG, but with a similar clinical picture (group of comparison) aged from 19 till 39 years. Except the researches regulated by Orders of the Ministry of Health of Ukraine from individual consent of the woman research at 35 patients (21 women of the main group and 14 women from group of comparison) the maintenance of pro-inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α), and also the level of lymphocytes with a phenotype of CD56+16+ and CD19+5 + in blood serum by IFA method is in addition conducted. **Results.** Reliable correlation communication between presence of the increased level of antibodies to HG and episodes of formation of hematomas behind a horion in I-st pregnancy trimester, a hypercoagulative syndrome, the IL-6 levels and TNF- α is revealed. Thus it is proved that existence of the circulating antibodies to HG leads to thrombosis changes that major factors of risk of development of complications of a gestation and thromboembolic complications. **Conclusion.** It is confirmed that symptomatic therapy in the course of the pregnancy complicated by threat of an abortion isn't pathogenetic reasonable and effective. An important point is influence on an immune component at a stage of preconception. It explains need of individualization of therapeutic approaches to maintaining women with habitual not incubation of pregnancy which will consider the immunological reasons of not incubation of pregnancy.

Key words

Pregnancy loss, sensitization to HG, hypercoagulative changes.

Received: 01.07.2016; **in the revised form:** 29.08.2016; **accepted:** 26.09.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Dubossarskaya Z.M., Duka Y.M. Role of gene polymorphisms in genesis of gestational complications at pregnant women with obesity. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 3: 18-23 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Dzerzhinskogo, 9, Dnepropetrovsk, Ukraina, 49044.

E-mail: rduka@ukr.net (Duka Y.M.).

Введение

Тактика ведения беременности у больных с привычным невынашиванием представляет собой актуальную проблему современного акушерства. Особую важность приобретает пренатальное наблюдение, своевременная диагностика и коррекция выявляемых нарушений с целью предотвращения выкидыша или рождения глубоко недоношенного ребенка [2,3,6].

Согласно существующим в настоящее время представлениям, помимо генетических и, частично, инфекционных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, реализация повреждающего действия

других факторов (анатомических, эндокринных, иммунологических) состоит в создании неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, что ведет к истощению резервных возможностей хориона и остановке развития (эмбриогенеза). Подобное явление, при котором гибель эмбриона предшествует экспульсии плодного яйца, в мировой литературе получило название неразвивающаяся беременность (missed abortion) [1,2,3,6].

В настоящее время известно, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности связано с иммунологическими нарушениями

ями. Ведущее место в этиологии потерь беременности и особенно привычных потерь беременности принадлежит иммунологическим нарушениям, алло- и ауто-иммунным. Вот почему невынашивание беременности нередко называют маркером аутоиммунной патологии. При аутоиммунных процессах мишенью для агрессии иммунной системы становятся собственные ткани материнского организма. В этой ситуации плод страдает вторично в результате повреждения сосудов развивающейся плаценты [1,3,6].

При аутоиммунной к ХГЧ, особенно при высоком уровне антител к ХГЧ, отмечается высокая частота нарушений имплантации и плацентации, которая сменяется замедлением темпа созревания плаценты. Патогенетические механизмы развития плацентарной дисфункции при аутоиммунной к ХГЧ выражаются в преимущественном поражении синцитиотрофобласта ворсин и развитии дистрофических и некротических изменений в децидуальной ткани, снижении инвазивных свойств цитотрофобласта и нарушении гестационной перестройки спиральных артерий. Атрофические изменения в синцитиотрофобласте ворсин приводят к недостаточности первой волны инвазии трофобласта, что, в свою очередь, ведет к недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий. Активируется внутрисосудистое свертывание крови вначале на локальном уровне спиральных артерий, затем переходит на общий кровоток матери [1,3,4,6].

Независимо от формы аутоиммунного процесса в органах и тканях, где происходит непосредственный контакт антигена с антителом, развиваются воспалительные процессы, которые сопровождаются избыточным локальным тромбообразованием. При значительном объеме аутоиммунного повреждения в периферическом кровотоке в системе гемостаза возникают изменения, характеризующиеся как хроническая форма ДВС-синдрома [3,6].

Таким образом, клинически механизмы отторжения плодного яйца проявляются достаточно универсально (несмотря на разнообразие причинных факторов): первичная отслойка трофобласта, хориона или плаценты от децидуальной оболочки – наиболее часто встречающийся вариант; развитие локальной воспалительной реакции (хорионит, плацентит); первичный запуск простагландинового каскада (сократительной активности миометрия); механизм, идентичный нормальному родовому процессу, как правило, за счет бактериальных эндотоксинов при спорадическом невынашивании беременности [3,6].

Принимая во внимание тот факт, что циркуляция антител к ХГЧ может приводить к субклиническим абортам, что, в свою очередь, маскирует бесплодие неясного генеза, считаем актуальной **целью** данного исследования – изучение роли наличия циркулирующих антител к ХГЧ у беременных женщин в возникновении угрозы невынашивания беременности и негативных акушерских исходов в анамнезе, как основы

для последующей разработки прогностической модели возникновения у них акушерских осложнений.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное когортное исследование 40 женщин с сенсбилизацией к ХГЧ, которые находились на стационарном лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «ДОС» и родоразрешались на базе акушерских отделений вышеуказанного лечебного учреждения. Группу сравнения составили 20 женщин с отсутствием антител к ХГЧ. Кроме регламентированных Приказами МЗ Украины №417 методов исследования все беременные были обследованы, согласно Приказу МЗ №624 на наличие антител к ХГЧ. Оценивался в динамике уровень IgM и IgG с частотой 1 раз в мес. Индекс антител расценивался как: <0,85 – отрицательный результат; 0,85-1,15 – сомнительный; ≥1,15 – положительный результат. Дополнительно, с индивидуального согласия женщины, у 35 пациенток (21 женщина основной группы и 14 женщин из группы сравнения) проведено исследование содержания провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли – α (TNF-α), а также уровня лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ и CD19+5+ в сыворотке крови. Для определения уровней TNF-α использовали набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа закрытого акционерного общества «Вектор Бест» (Россия) с применением моно- и поликлональных антител к TNF-α. Допустимые нормативные колебания декларировались в пределах 0-6 пг/мл. Для определения концентрации ИЛ-6 также был использован набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа закрытого акционерного общества «Вектор Бест» (Россия). Диапазон нормальной концентрации, взятый за основу, составлял 0-6 пг/мл.

Средний возраст беременных в I группе составил 29,8±0,4 (95% ДИ: 29,7-31,4) лет, во II группе – 29,5±0,45 (95% ДИ: 29,4-31,2) лет (p=0,460 между группами по t-критерию). Средний гестационный возраст на момент взятия на учет – 5,34±0,59 (95% ДИ: 5,22-6,06) нед. и 5,42±0,61 (95% ДИ: 5,33-6,11) нед. соответственно по группам (p=0,327 по t-критерию). Нами не было выявлено достоверных отличий между группами ни по паритету беременности: 2,5 [1,0; 4,0] беременностей в основной группе против 2,0 [1,0; 3,0] – в контрольной группе (p=0,232 по U-критерию), ни по паритету будущих родов – 1,0 [1,0; 2,0] против 1,0 [1,0; 1,0] соответственно (p=0,086 по U). То есть по этим показателям выделенные клинические группы были статистически сравнимыми (p>0,05).

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ

Statistica v.6.1 (StatSoft, Inc, США) [5]. Результаты для количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному закону по критерию Колмогорова-Смирнова, представлены в виде количества наблюдений (n), средней арифметической (M), стандартной ошибки ($\pm m$), 95% доверительного интервала для средней (95% ДИ), в других случаях приводятся медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%]. Сравнение статистических характеристик в разных группах и в динамике проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев: проверка равенства дисперсий – по критерию Фишера (F); достоверность различий средних – по критериям Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), Вилкоксона (T), относительных показателей – по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в т.ч. с поправкой Йетса (Yates). Для оценки взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Критическое значение уровня значимости (p) принималось $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При сборе анамнеза считали необходимым изучить структуру предрасполагающих факторов развития аутоенсибилизации к ХГЧ у женщин, согласно предложенным П.А. Кирющенковым в 2006 г. критериям [6]. Отягощенный аллергологический анамнез имел место у 25 (62,5%) беременных с сенсибилизацией к ХГЧ; указание на хронический тонзиллит отмечено в 18 (45%) случаях; искусственное прерывание беременности в анамнезе – у 16 (40%) пациенток из этой группы; использование ранее гонадотропных препаратов с целью стимуляции овуляции – у 12 (30%) беременных. Выявлена достоверная корреляционная связь между наличием циркуляции антител у женщин и нарушением менструального цикла ($r=0,19$; $p=0,007$), его длительностью ($r=0,16$; $p=0,047$). Указание на гипогонадотропную аменорею имело место у 8 (20%) женщин, недостаточность лютеиновой фазы на этапе прегравидарного обследования отмечена у 12 (30%) пациенток. Данные анамнеза могли косвенно свидетельствовать в пользу формирования сенсибилизации к ХГЧ.

У 9 (22,5%) женщин основной и у 3 (15%) пациенток группы сравнения беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ($p=0,322$ по χ^2). Однако лишь в одном случае в первой клинической группе и в одном – во второй использование ВРТ объяснялось отсутствием маточных труб.

Первичное невынашивание беременности было более характерно для женщин II группы – 11 (55%) против 16 (40%) женщин в группе I, а вторичное невынашивание чаще регистрировалось у женщин основной группы – 22 (55%) против 7 (35%) женщин группы сравнения ($p=0,050$ по χ^2). Неудачи ЭКО имели место у 8 (20%) пациенток основной группы, в то время как в группе контроля подобный факт не отмечен.

Беременные двух групп во время госпитализации в стационар жаловались на ноющие боли внизу живота – 28 (70,0%) женщин I группы и 18 (90%) группы II ($p=0,462$ по критерию χ^2); кровянистые выделения из половых путей – 22 (55%) и 7 (35%) женщин соответственно ($p=0,154$ по χ^2); сочетание двух клинических симптомов наблюдалось у 17 (42,5%) и 8 (40,0%) пациенток обеих клинических групп ($p=0,017$ по χ^2).

Отмечен низкий уровень ХГЧ у женщин с циркулирующими в крови антителами к данному гормону, прирост которого в течение 48 ч составлял лишь 21%, в отличие от наблюдаемого в группе контроля – 66% и более, в связи с тем, что антитела к ХГЧ препятствуют образованию ХГЧ-рецепторного комплекса и блокируют его биологический эффект. Показатели уровней ХГЧ коррелировали с низкими значениями прогестерона в крови, что свидетельствовало в пользу недостаточной плацентарной перфузии, приводящей к развитию фетоплацентарной дисфункции.

В основной группе индекс IgM в I триместре в среднем составил $1,42 \pm 0,08$ в сопоставлении со значениями $0,67 \pm 0,07$ в группе контроля; IgG – $1,22 \pm 0,04$ против $0,56 \pm 0,03$. Данный показатель коррелировал с эпизодами образования позадиоблоочечных и ретрохориальных гематом в сроках беременности 5-8 нед. ($r=0,04$; $p<0,05$); в 74% случаев высокий уровень антител к ХГЧ ассоциировался с активацией внутрисосудистого свертывания крови у этих беременных ($r=0,038$; $p<0,05$). Основным дополнительным механизмом в патогенезе репродуктивных потерь и неудач являлась активация лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ и CD19+5+ на системном уровне. Уровень лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ составил $17,4 \pm 0,05\%$ в I клинической группе против $9,6 \pm 0,03\%$ – во II клинической группе ($p<0,05$); а CD19+5+ – $19,6 \pm 0,03\%$ против $7,4 \pm 0,04\%$ ($p<0,05$). Процесс активации CD56+16+ клеток регулируется гормонами беременности и местными реакциями, происходящими в процессе трофобластической инвазии. Этими лимфоцитами синтезируются провоспалительные цитокины, которые нарушают процессы имплантации, вызывают некроз децидуальной ткани [6].

Нами был проведен анализ данных патогистологического исследования (ПГИ) материала, который был получен при проведении инструментальной ревизии полости матки по поводу несостоявшегося выкидыша у 16 (40%) женщин в I группе и 11 (55%) женщин II группы с первичным невынашиванием беременности, а также 22 (55%) в I группе и 7 (35%) во II со вторичным невынашиванием.

При проведении ПГИ чаще всего регистрировался некроз ворсин хориона, лейкоцитарная инфильтрация. Проведенное исследование подтвердило существующий научный факт [6].

Повышение активности CD19+5+ В-лимфоцитов имеет своим следствием усиление продукции аутоантител к гормонам, в т.ч. к ХГЧ. Данный факт имел

подтверждение и в нашей работе, так как была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем CD19+5+ В-лимфоцитов и ростом антител к ХГЧ ($r=0,287$; $p=0,013$).

Таким образом, можно предположить, что имел место агрессивный характер локальных иммунных реакций, препятствующий нормальной nidации плодного яйца и последующему развитию беременности.

Уровень ИЛ-6 в основной группе колебался в пределах 0,952-27,603 пг/мл, а в группе сравнения – 0,251-4,658 пг/мл и характеризовался высокой степенью вариабельности у пациенток с сенсибилизацией к ХГЧ – коэффициенты вариации (С) составляли 133,2% и 41,4% соответственно ($p<0,001$ по F-критерию). При этом установлена прямая зависимость концентрации ИЛ-6 от уровня IgM – коэффициент корреляции $r=0,19$ ($p<0,05$). Средний уровень ИЛ-6 у пациенток основной группы в 1,8 раза превышал такой у беременных группы сравнения.

Колебания TNF- α выглядели следующим образом: 0,166-9,60 пг/мл в основной группе и 0,132-4,821 пг/мл в группе сравнения, с высокими показателями вариабельности в обеих группах – $C=196,4\%$ и $C=142,4\%$ ($p=0,607$ по F-критерию). Повышенный уровень TNF- α у женщин с сенсибилизацией к ХГЧ ассоциировался с первичным бесплодием ($r=0,28$, $p<0,05$).

При исследовании показателей системы гемостаза в I триместре беременности у женщин обеих групп выявлены определенные особенности (см. табл. 1).

Показатели фибриногена и Д-димера при взятии на учет не превышали нормативные значения.

У беременных I клинической группы с уровнем антител $\geq 1,15$ (15 пациенток I клинической группы) начиная с I триместра беременности был применен иммуноглобулин человека нормальный (далее – иммуноглобулин) в сроке 5-7 нед. в дозе 2,5 г (50 мл №3 через день) в сочетании с антикоагулянтной терапией. У остальных пациенток с сенсибилизацией к ХГЧ с учетом показателей гемостазиограммы применялась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. После

проведенной терапии оценивали изменения показателей уровней антител к ХГЧ.

Через 2 нед. после последнего применения иммуноглобулина уровень IgM к ХГЧ у данной категории беременных снизился до значения нормы и в среднем составил $0,69\pm 0,05$. Снижение значений уровня IgG к ХГЧ отмечалось медленнее, однако к концу 4-й нед. после применения иммуноглобулина также пришел в норму и составил $0,64\pm 0,06$, что свидетельствовало в пользу эффективности проведенной терапии. Параллельно отмечалось клиническое улучшение состояния беременных.

Таким образом, данные уровня антител во II триместре беременности сравнивались уже в трех группах, так как женщины после терапии иммуноглобулином были выделены в подгруппу Ib, а остальные беременные из первой клинической группы без терапии иммуноглобулином составили подгруппу Ia.

Во II триместре беременности произошли существенные сдвиги в индексе антител к ХГЧ у женщин с сенсибилизацией из подгруппы Ia: IgM – $1,38\pm 0,06$ в сопоставлении с значениями $0,58\pm 0,06$ в группе контроля и $0,78\pm 0,04$ в подгруппе Ib; IgG – $1,54\pm 0,05$ против $0,61\pm 0,04$ и $0,94\pm 0,06$ соответственно. Данный показатель коррелировал со значениями уровней свободного эстриола, как маркера функции плаценты ($r=0,034$; $p<0,05$), и с гиперкоагуляционным синдромом у этих беременных ($r=0,041$; $p<0,05$). Выявленные корреляции обосновали назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у этих пациенток под контролем гемостазиограммы, количества и функции тромбоцитов. Трех женщинам из подгруппы Ib был проведен повторный курс терапии иммуноглобулином в сроке беременности 25-28 нед., что совпадало с данными о пиковых уровнях продукции антител к ХГЧ.

Использование нормального иммуноглобулина человека в комплексном ведении женщин с привычным невынашиванием беременности и антенатальными потерями позволило сохранить беременность до сроков получения жизнеспособных плодов у 87%

Показатель	Клинические группы		Достоверность различий между группами по U-критерию
	I – основная (n=40)	II – сравнения (n=20)	
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	22,6 \pm 1,2	28,0 \pm 1,6	<0,05
Тромбиновое время разведения (ТВ), с	17,6 \pm 0,6	18,1 \pm 0,5	
РФМК, мг/л	0,47 \pm 0,08	0,32 \pm 0,02	<0,05
Показатель NR (скрининг ВА)	1,02 \pm 0,06	1,040 \pm 0,05	
Агрегация тромбоцитов, с	14,0 \pm 1,6	16,4 \pm 0,9	
Фибринолитическая активность, %	9,6 \pm 1,1	11,4 \pm 0,9	<0,05
Степень ретракции, %	53,6 \pm 0,8	54,0 \pm 0,9	

Таблица 1. Средние показатели гемостазиограммы у беременных женщин тематических групп в I триместре беременности (M \pm m).

пациенток, которым до внедрения его в практику, несмотря на использования всего комплекса этиотропных и патогенетически значимых средств, беременность пролонгировать не удавалось.

Выводы:

1. Симптоматическая терапия в процессе беременности, осложненной угрозой выкидыша, не является патогенетически обоснованной и не всегда приносит положительный результат. Важным моментом является влияние на иммунный компонент на этапе прегравидарной подго-

товки, что позволит снизить уровень иммунной агрессии на плодное яйцо и получить положительные перинатальные результаты.

2. Учитывая тот факт, что следствием аутоиммунного повреждения в периферическом кровотоке являются изменения в системе гемостаза, характеризующиеся как хроническая форма ДВС-синдрома, лечебная программа, направленная на сохранение беременности у женщин с угрозой выкидыша на фоне циркулирующих антител к ХГЧ, должна включать антикоагулянтную терапию.

Литература:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. М. 2013; 348-362.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Акиншина С.В., Панфилова О.Ю., Мищенко А.Л., Передеряева Е.В., Пшеничникова Т.Б.,

Хизроева В.Х. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике. М. 2010; 888 с.

3. Макацария А.Д., Червенана Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М. 2015; 920 с.
4. Менжинская И.В., Безнощенко О.С., Кирющенко П.А., Ванько Л.В. Клиническое значение аутоантител к гонадотропным гормонам при нарушениях

репродуктивной функции у женщин. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 47-51.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2002; 312 с.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М. 2011; 534 с.

References:

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E., Savel'eva G.M. Obstetrics: national leadership [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo (in Russian)]. Moscow. 2013; 348-362.
2. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Akin'shina S.V., Panfilova O.Yu., Mishchenko A.L., Perederyaeva E.V., Pshenichnikova T.B.,

Khizroeva V.Kh. System syndrome in obstetric practice [Sistemnye sindromy v akushersko-ginekologicheskoi praktike (in Russian)]. Moscow. 2010; 888 s.

3. Makatsariya A.D., Chervenaka F.A., Bitsadze V.O. High Risk Pregnancy [Beremennost' vysokogo riska (in Russian)]. Moscow. 2015; 920 s.
4. Menzhinskaya I.V., Beznoshchenko O.S., Kiryushchenkov P.A., Van'ko L.V. Akusherstvo

i ginekologiya. 2011; 1: 47-51.

5. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software package [Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA (in Russian)]. Moscow. 2002; 312 s.
6. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage [Nevynashivanie beremennosti (in Russian)]. Moscow. 2011; 534 s.

Сведения об авторах:

Дубоссарская Зинаида Михайловна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Адрес: ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, Украина, 49044. E-mail: perinat.dma@gmail.com.

Дука Юлия Михайловна – д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Адрес: ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, Украина, 49044. E-mail: rduka@ukr.net.

About the authors:

Dubossarskaya Zinaida Mikhailovna – MD, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and perinatology, Faculty of postdegree formation of Public institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine». Address: ul. Dzerzhinskogo, 9, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49044. E-mail: perinat.dma@gmail.com.

Duka Yuliya Mikhailovna – MD, associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and perinatology, Faculty of postdegree formation of Public institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine». Address: ul. Dzerzhinskogo, 9, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49044. E-mail: rduka@ukr.net.