УДК: 618.39-07

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

© Т.А. Плужникова¹, Е.К. Комаров²

¹СПбГУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Центр профилактики и лечения невынашивания беременности; ²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

- Задачи работы состояли в анализе встречаемости ведущих причин невынашивания беременности, в том числе привычного, а также в оценке эффективности прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием в анамнезе, наблюдавшихся в специализированном Центре в 2014 г. Установлено, что основными причинами невынашивания у наблюдавшихся лиц являются наличие генитальной инфекции (до 60 %), мутации и полиморфизм генов тромбофилии (до 95 %) и АФС (у 3,2 %), эндокринные заболевания с вторичной недостаточностью желтого тела или первичная НЛФ с нарушением секреторной трансформации эндометрия (до 34,6 %), хронический эндометрит (до 66 %). Приведены данные о роли инсулинорезистентности в патогенезе невынашивания и эффективности применения метформина на прегравидарном этапе у лиц с предиабетом. Представлены клиническая харктеристика пациенток, методы обследования и этиопатогенетической прегравидарной терапии. При проведении ретроспективного анализа течения и исходов беременности у 354 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе установлено, что у 92 % пациенток беременность завершилась родами живыми детьми, что является показателем высокой эффективности системы оказания специализированной помощи женщинам с привычным невынашиванием в условиях Центра.
- **Ключевые слова:** невынашивание беременности; патогенез невынашивания; андрогены при невынашивании; инсулинорезистентность; прегравидарная подготовка.

SIGNIFICANCE OF PREGRAVID PREPARATION OF WOMEN WITH MISCARRIAGES IN THE PAST

© T.A. Pluzhnicova¹, E.K. Komarov²

¹Maternity hospital N 1, Center of prophylaxis and treatment of miscarriage, Saint Petersburg, Russia; ²D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

- Aims of this article consists in analysis of the rate of the most important reasons of miscarriages and in estimation of effectiveness of pregravid therapy of wemen with miscarriages in the past who were patients of Center in 2014. The most important reasons were the infection of genital tract (60 %), inherited thrombophilia (95 %) and AFS (3,2 %), endocrine diseases with secondary or initial insufficiency of corpus luteum (35 %), chronic endometritis (60 %). There were presented results of the investigation of the significance of insulin resistance in the pathogenesis of miscarriages and the efficiency of the treatment with metformin patients with prediabetes. There were analysed the course and results of pregnancy in 354 women with miscarriages in the past. In 92 % of women the pregnancy complete by delivery of alive baby. This results demonstrate the effectiveness of pregravid preparation of women with miscarriages in the past.
- **Key words:** miscarriages; pathogenesis; androgens; insulin resistans; pregravid preparation.

Введение

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. К сожалению, частота данной патологии беременности до сих пор остается высокой и составляет 15–20% от всех желанных беременностей [1, 10, 11]. Особого внимания заслуживает проблема привычного невынашивания. По данным Сидельниковой В.М., частота привычного невынашивания в популяции составляет от 2–5% от числа всех беременностей, в структуре невынашивания частота привычного невынашивания

достигает 20%. Привычное невынашивание — это полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы [6, 10]. Решить проблему привычного невынашивания можно только при тщательном обследовании пациенток вне беременности, проведении реабилитационной терапии на прегравидарном этапе и рациональном ведении при последующей беременности. Для оказания специализированной помощи женщинам с невынашиванием беременности в октябре 1989 года был создан в Санкт-Петербурге городской центр профилактики и лечения невынаши-

вания беременности. Практическая деятельность центра заключается в обследовании пациенток с привычным невынашиванием вне беременности, этиопатогенетическом лечении, подготовке к предстоящей беременности и ее ведении; в обследовании и лечении беременных с невынашиванием в анамнезе; в анализе результатов обследования и лечения пациенток с невынашиванием беременности; в разработке и внедрении в практику новых методов диагностики и лечения невынашивания беременности; в проведении обучающих семинаров для врачей женских консультаций города и в проведении научно-исследовательской работы по актуальным проблемам невынашивания беременности. Задача работы состояла в оценке частоты этиопатогенетических причин невынашивания беременности у пациенток, наблюдавшихся в центре профилактики и лечения невынашивания беременности, а также в оценке эффективности проводимой прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

За последние 20 лет работы в Центре оказана специализированная медицинская помощь 16 903 женщинам с репродуктивными потерями в анамнезе, из них 11641 пациентке вне беременности и 5262 пациенткам — при беременности. Ежегодно в Центр обращается более 1500 пациенток, в том числе в 2014 г. — 1621 пациентка с самопроизвольной потерей беременности в анамнезе. Представлены результаты обследования 882 пациенток, планирующих беременность, и 308 пациенток с состоявшимися родами. Более половины из них наблюдались по поводу привычного невынашивания. За последние годы изменился возрастной состав пациенток с тенденцией снижения числа женщин оптимального репродуктивного возраста 18-29 лет с 60 до 30%, с увеличением числа женщин в возрасте 30-39 лет с 35 до 60% и с увеличением почти в 3 раза числа женщин в возрасте 40 лет и старше с 4 до 11%. Частично именно этим объясняется высокая частота (до 84%) экстрагенитальных заболеваний у обследованных лиц, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы (28-43%), мочевыделительной системы (20-30%), заболеваний щитовидной железы (29-37%). Также у обследованных лиц отмечена высокая частота (до 77%) гинекологических заболеваний — хронического эндометрита (до 69%), воспалительных заболеваний придатков матки (до 15%), миомы матки (до 18%).

Обследование пациенток проводится в соответствии с принятой в настоящее время классификацией ведущих причин привычного невынаши-

вания беременности (В.М. Сидельникова, 2010) и наряду с общеклиническим, гинекологическим и эхографическим методами включает гормональный, бактериологический, иммунологический, генетический методы, а также гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия

Результаты и их обсуждение

Частой причиной невынашиваний беременности является генитальная инфекция, частота которой достигает 49 %, в связи с чем всем пациенткам проводится бактериологическое обследование генитального тракта: посев из цервикального канала на флору, мазок на биоценоз, методом ПЦР проводится диагностика на хламидии, микоплазму и уреаплазму. Определяются антитела к вирусам герпеса и цитомегалии. Оценивается интерфероновый статус. У пациенток с невынашиванием беременности в генитальном тракте преобладают микробные ассоциации условно-патогенной флоры. Чаще выявляются бактериально-вирусные ассоциации. В цервикальном канале наиболее часто выделяются условные патогены: возбудители уреаплазменной инфекции (17,5-32,9%), E. coli (12,5–26,2%), Enterococcus sp. (19,4–19,8), грибы рода Candida (13,3–22,3%), Streptococcus В $(\hat{8},4-1\bar{1},7\%)$. Наличие у пациенток с невынашиванием беременности смешанной урогенитальной инфекции диктует необходимость комбинированного применения антибиотиков, антимикотиков, иммуномодуляторов и пробиотиков. Исследование, проведенное в Центре, показало, что выявление и лечение урогенитальной инфекции на прегравидарном этапе у женщин с привычным невынашиванием снижает частоту выявления инфекции в цервикальном канале при наступлении беременности на 33,0%. У женщин, получивших прегравидарную подготовку (103 пациентки), частота выявления инфекции в цервикальном канале при беременности составила 27,2% (до беременности — 60,2%). Тогда как у беременных без прегравидарной подготовки (42 пациентки) частота выявления инфекции в цервикальном канале составила 52,4%. У беременных с прегравидарной подготовкой не было хламидийной инфекции (в группе без подготовки 2,2%), трихомониаза (в группе без подготовки 1,1%), уреаплазменная инфекция выявлялась в 3 раза реже — 11,8% (во второй группе 31,5%). Бактериальный вагиноз был выявлен у 2,5% женщин (во второй группе 6,7%).

Из обобщенных данных литературы известно, что среди причин невынашивания беременности около 55–62% обусловлены наследственной или преобретенной тромбофилией. По данным

 Таблица 1

 Частота мутаций и полиморфизмов генов тромбофилии у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе

	Срочные роды	Преждевременные роды	Самопроизвольный выкидыш
MTHFR: C/T T/T	44,9	56,3	40,7
	6,1	6,3	14,8
PAJ-1: 4G/4G 4G/5G	32,7	6,3	40,7
	39,8	43,8	51,9
Фактор 1: G/A A/A	38,8	43,8	22,2
	10,2	0	11,1
PIIIa: A1/A2 A2/A2	31,6	25,0	14,8
	3,1	0	0
V-фактор	2,0	0	11,1

А. Д. Макацария [7], у пациенток с синдромом потери плода тромбофилия различного происхождения встречается в 71,3 % случаев, у женщин с привычным невынашиванием частота АФС составляет 8,5-11,5%. В связи с этим у всех пациентов с привычными потерями беременности проводится исследование содержания в крови антифосфолипидных антител (антитела к β2-гликопротеину, к аннексину-V и др.). Из 196 пациенток, родивших в 2014 году, АФС выявлен у 6 женщин (3,1%). Терапия АФС проводится с учетом гемостазиологических изменений: дезагреганты, антикоагулянты, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3), энзимотерапия, иммуноглобулин в/в, плазмоферез. Глюкокортикоиды назначаются малыми дозами при наличии системных заболеваний. Для оценки влияния наследственных факторов риска тромбоза при привычном невынашивании проводится обследование на гены тромбофилии: фактор V-Leiden, G20210A в гене протромбина, полиморфизм в гене MTHFR C677T, полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1, полиморфизм РЈА-1 в гене GpIIIa, полиморфизм G/A455 в гене фактора 1. Определяется уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови, коагулограмма, агрегация тромбоцитов, РФМК и Д-димер. Проводится коррекция выявленных нарушений в системе гемостаза. По нашим данным, частота выявления наследственных факторов риска у пациенток с привычным невынашиванием составляет 94,9% (из 150 обследованных у 141). Анализ частоты мутации и полиморфизмов в генах тромбофилии у женщин с невынашиванием представлен в таблице 1. Из таблицы видно, что в группах, где беременность закончилась срочными и преждевременными родами, не выявлено существенной разницы по частоте выявления полиморфизмов в генах тромбофилии. Во всех группах, независимо от исхода беременности, наиболее часто выявляется полиморфизм в гене MTHFR, связанный с гипергомоцистеинемией. Отмечена высокая частота полиморфизма в гене PAI-1 (92,6%) и мутации V-фактора Leiden (11,1%) у женщин, беременность которых закончилась самопроизвольным выкидышем.

Невынашивание беременности, в том числе привычное, наблюдается у пациентов с эндокринными и гормонально опосредованными заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипотиреоз различного генеза, диффузный токсический зоб, неклассическая форма ВГКН, гиперпролактинемия опухолевого или функционального генеза, СПЯ, ожирение. В целом частота гормональных причин невынашивания беременности оценивается в пределах 15%. Как правило, отсутствие компенсации основного заболевания сопровождается у больных вторичным нарушением гормональной функции яичников — чаще всего формированием НЛФ в результате угнетения функциональной активности желтого тела. Кроме того, развитие НЛФ возможно в результате торможения фолликулогенеза. В частности, у пациенток с различными формами гиперандрогенемии и сохраненной овуляторной функцией с отставанием развития фолликула невынашивание беременности наблюдалось в 36% случаев [4]. У пациенток с невынашиванием может наблюдаться и изолированная гипофункция желтого тела как проявление первичной недостаточности яичников. В связи с этим всем пациенткам с невынашиванием проводится гормональное обследование с оценкой содержания в крови половых гормонов (пролактин, прогестерон, эстрадиол, по показаниям ФСГ и ЛГ), тиреоидных гормонов (ТТГ, св. Т4, а/тТПО), андрогенов (17-ОНР, св. тестостерон, А4, ДЭА-С, **DH-тестостерон**).

Для оценки функционального состояния эндометрия проводится гистологическое исследование биоптатов эндометрия. В результате проведенного обследования пациенток с невынашиванием заболевания щитовидной железы выявлены в 21,1% случаев, в том числе АИТ с гипотиреозом в 14%. Микропролактинома гипофиза установлена у 13 женщин, неклассическая форма ВГКН — у 9 женщин, сахарный диабет 2 типа — у 7 женщин. В 34,6% случаев при биопсии эндометрия установлена недостаточность секреторной трансформации эндометрия как проявление НЛФ.

Всем пациенткам с эндокринной патологией проводилась соответствующая терапия с достижением компенсации гормональных нарушений, а при планировании беременности применялись прогестагены (обычно дюфастон в дозе 20 мг в сутки с 16 по 25 день цикла). Исследование, проведенное в Центре, показало, что в группе женщин, у которых беременность протекала с эклампсией (29 пациенток), гестагены на прегравидарном этапе получали только 27,6%. В группе женщин, у которых беременность протекала без отеков и эклампсии (198 пациенток), получали гестагены при планировании беременности 74,6%. Недостаточные секреторные изменения эндометрия могут наблюдаться и при нормальной секреции прогестерона яичниками в ситуациях нарушения рецептивности эндометрия: при генитальном инфантилизме, миоме матки, при наличии антител к прогестерону, при грубых внутриматочных вмешательствах, при хроническом эндометрите (ХЭ).

У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе частота ХЭ составляет 52%, у пациенток с привычным невынашиванием достигает 70% [12, 13]. В последние годы в диагностике ХЭ используется иммуногистохимический метод исследования, позволяющий достоверно выявить наличие топического воспаления и оценить степень его активности [8]. Автором установлено, что в патогенезе неспецифического ХЭ определенную роль играет постинфекционный аутоиммунный синдром, проявляющийся повышением содержания в крови антител к белкам эндометрия (АЭА) и провоспалительных цитокинов, продуцентами которых являются Th-1 (ФНО-а и ИФН-у), увеличением инфильтрации эндометрия СD16+ и CD56+ NK-клетками, В-клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR, а также нарушением экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии. Для выявления аутоиммунного компонента ХЭ проводится исследование содержания в сыворотке крови антиэндометриальных антител — АЭА [3]. В 2012 г. было проведено исследование встречаемости ХЭ, частоты аутоиммунного компонента и эффективности его лечения у пациенток с невынашиванием, в том числе привычным (87%), беременности [9]. Было установлено, что встречаемость ХЭ у обследованных лиц составляет 66%. Более чем у половины из них (52,4%) установлен аутоиммунный компонент (АИК) воспаления. У больных ХЭ с АИК при гистологическом исследовании достоверно чаще наблюдается отставание секреторной трансформации эндометрия при полноценной гормональной активности желтого тела с продукцией нормального количества прогестерона. Не исключено, что АЭА могут оказывать самостоятельное влияние на гормон-рецепторные взаимодействия, нарушая морфофункциональное состояние эндометрия. Комплексная терапия ХЭ с применением физиотерапевтических методов, энзимотерапии, НПВП, гестагенов и иммуномодуляторов приводит к элиминации АЭА, улучшению состава эндометриальных лимфоцитов (у 80% женщин с ХЭ и у 70% больных ХЭ с АИК), восстановлению секреторной трансформации эндометрия (у 75% женщин с ХЭ и у 67% больных ХЭ с АИК). Нормализация фенотипического состава эндометриальных лимфоцитов наблюдается у 24-28% женшин с ХЭ.

В последние годы появились данные о существенной роли метаболических нарушений, в частности инсулинорезистентности (ИР), в невынашивании беременности. При отсутствии полного симптомокомплекса метаболического синдрома достоверным методом диагностики ИР является проведение пробы на толерантность к глюкозе (ПТГ) с определением уровня инсулина в крови натощак и после нагрузки глюкозой и определение индекса ИР — HOMA-IR [2, 5]. Показано, что у лиц с нарушением репродуктивной функции, в том числе с невынашиванием в анамнезе, состояние ИР встречается в 66.7% случаев при избыточной и в 15% случаев при нормальной массе тела. В патогенезе влияния ИР на репродуктивную функцию существенное значение имеет избыточное образование свободного тестостерона в результате пониженной продукции печенью ГСПС. Как избыток андрогенов, так и наличие ИР угнетают фолликулогенез и тормозят рост лидирующего фолликула: установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем инсулина и ФСГ в крови, а также уровнем инсулина и размером доминантного фолликула. При обследовании 61 пациентки с невынашиванием беременности в анамнезе (в том числе с привычным невынашиванием в 67% случаев) наличие ИР установлено у 47 пациенток (77%). У 14 из них наблюдалась нарушенная толерантность к глюкозе — НТГ, у 33 женщин ПТГ была нормальной [5]. При гистологическом исследовании эндометрия почти в половине (45%) случаев наблюдалось отставание секреторной трансформации эндометрия при нормальном содержании прогестерона в крови. Это указывает на самостоятельное ингибирующее влияние ИР на рецепторный аппарат эндометрия.

На прегравидарном этапе наряду с этиотропным лечением 22 пациенткам с наличием ИР проведена диетотерапия, а 11 пациенткам — диетотерапия в сочетании с метформином. Установлено, что проведение диетотерапии или диетотерапии в сочетании с метформином не влияет на частоту большинства осложнений беременности, в том числе на частоту гестоза и кесарева сечения. Однако частота угрожающего выкидыша до 12 недель беременности у пациенток, получавших метформин (24%), наблюдалась в два раза реже, чем у пациенток, получавших только диетотерапию (42,9%). Это может быть обусловлено угнетением продукции свободных андрогенов [14], восстановлением функционального состояния эндометрия с повышением его рецептивности [15]. а также с торможением продукции IL-6 и активности хронического воспаления [16]. Впервые показано, что применение метформина не только при беременности, но и на прегравидарном этапе может предотвратить формирование макросомии у потомства пациенток с предиабетом.

Для диагностики маточных причин невынашивания беременности применяются: УЗИ, ГСГ, МРТ, гистероскопия и лапароскопия. По данным В. М. Сидельниковой, 15% потерь беременности обусловлены патологией матки, как ведущей причиной невынашивания беременности. Условно выделяют следующие маточные причины невынашивания беременности: аномалии развития матки; нарушения в матке за счет внутриматочных синехий; наличие в матке фибромиом, эндометриоза, эндометриальных полипов; истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Частота пороков развития матки составляет, по данным Центра, 3,6-7,0%. Наиболее частым пороком развития матки при невынашивании беременности является внутриматочная перегородка. Для подготовки к беременности таким пациенткам показано удаление перегородки гистерорезектоскопия в сочетании с лапароскопическим контролем. Кроме того, у большинства женщин пороки развития матки сочетаются с гормональными нарушениями с формированием НЛФ-цикла. При планировании беременности таким пациенткам назначается циклическая гормональная терапия на 2-3 цикла. При наличии миомы матки неблагоприятный исход беременности чаще бывает при межмышечной и подслизистой локализации узлов. Часто миома матки сочетается с эндометриозом, с хроническим эндометритом и течение беременности зависит от локализации плаценты по отношению к узлам опухоли. При наличии миоматозного узла в диаметре 4 см и более проводится миомэктомия. При подготовке к беременности назначается дюфастон во вторую фазу менструального цикла. При выявлении синехий в полости матки проводится гистероскопия и резектоскопия с последующей циклической гормональной терапией в течение 2-3 циклов. У таких пациенток часто выявляется «тонкий эндометрий». Для подготовки к беременности применяется метаболическая терапия, препараты, улучшающие кровоток в матке, физиотерапия. Беременность рекомендуется на фоне приема дюфастона. Диагноз ИЦН чаще устанавливается ретроспективно, при наличии потери беременности во втором и третьем триместре. Различают органическую и функциональную ИЦН. Органическая ИЦН связана с посттравматическими повреждениями шейки матки. Функциональная ИЦН чаще возникает при эндокринных нарушениях, при неспецифической дисплазии соединительной ткани. По мнению ряда авторов, точная постановка диагноза ИЦН возможна только во время беременности. В период подготовки к беременности при патологии матки проводится инфекционный скрининг урогенитального тракта, гормональная коррекция (дюфастон, бусерелин-депо, линдинет и др.), хирургическая коррекция, метаболическая терапия и энзимотерапия. Хирургическую коррекцию ИЦН проводят при беременности оптимально в 14-16 недель, с предварительным бактериологическим обследованием генитального тракта, с антибактериальной терапией. Частота выявления ИЦН в центре колеблется в разные годы от 12,2 до 23,1%.

Исследование, проведенное в Центре, показало, что проведение патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки у женщин с привычным невынашиванием приводит к снижению гестационных осложнений и общей частоты неблагоприятных исходов в 3,7 раза. Проведен ретроспективный анализ течения и исходов беременности у 354 женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. Первую группу составили 215 беременных, получивших прегравидарную подготовку, вторую группу — 139 беременных без прегравидарной подготовки (впервые обратились в Центр при беременности, рис. 1). Отмечено, что в группе женщин с прегравидарной подготовкой частота выявления генитальной инфекции была в 1,7 раза меньше, чем во второй группе (в 1 группе $37,2\pm3,3\%$; во 2 группе $62,3\pm3,3\%$). Частота хронической плацентарной недостаточности в 4 раза реже, чем во второй группе (в 1 группе $1,4\pm0,8\%$; во 2 группе $5,8\pm1,9\%$). Беременность закончилась преждевременными родами в группе

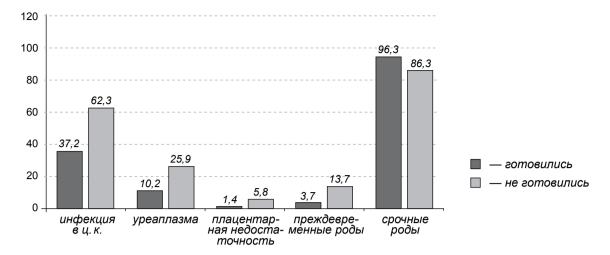


Рис. 1. Течение и исход беременности у женщин с привычным невынашиванием с учетом прегравидарной подготовки

с прегравидарной подготовкой только у $3.7 \pm 1.3\%$, тогда как во второй группе преждевременные роды были у $13.7 \pm 2.9\%$. Все дети живы.

Статья представлена О.Н.Беспаловой, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», Санкт-Петербург

Литература

- 1. Акушерско-гинекологическая помощь. Руководство для врачей. М.; 2000.
- 2. Комаров Е.К., Михнина Е.А., Великанова Л.И., Эллиниди В.Н., Добротворцева О.А., Аникеева Н.В. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогенемии у женщин с нарушением репродуктивной функции. Проблемы репродукции. 2005; № 5: 25–30.
- 3. Комаров Е. К., Михнина Е. А., Хохлов П. П. Иммунохимический метод количественного определения антител к эндометриальному антигену в сыворотке крови. Пособие для врачей. СПб.; 2007.
- Комаров Е.К., Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Эллиниди В.Н., Добротворцева О.А. Состояние репродуктивной функции, местного и системного иммунитета у женщин с гиперандрогенемией и полноценным овуляторным менструальным циклом. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; № 2: 42–8.
- Комаров Е.К., Плужникова Т.А. Роль метформина в прегравидарной подготовке пациенток с предиабетом и с нарушенной толерантностью к глюкозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; № 3: 18–25.
- 6. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности. Мир медицины. 1998; № 11–12: 43–6.
- 7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. РМЖ. 2006; спец. вып.: 2–10.
- Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Автореф. дис... д-ра мед наук. СПб.; 2009.

- 9. Плужникова Т.А., Комаров Е.К. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; № 2: 52–5.
- Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.; 2000.
- 11. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.; 2010.
- 12. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит.М.; 2010.
- 13. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 2007.
- Kurzthaler D., Hadziomerovic-Pekic D., Wildt L., Seeber B. E. Metformin induces a prompt decrease in LH — stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. Reprod Biol Endocrinol. 2014; 12 (1): 98.
- Mohsen I.A., Elkattan E., Nabil H., Khattab S. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography. J Clin Ultrasound. 2012; [Pub Med].
- Xinghua Xu, Chigany Du, Qingmei Zheny, Lina Peng, Yuanynan Sun. Effect of metformin on serum Interleikin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systemic review. BMC Womens Health. 2014; (14): 93.

References

- Akushersko-ginekologicheskaja pomoshh' [Obstetric and gynecological care]. Rukovodstvo dlja vrachej.M.; 2000. (in Russian).
- Komarov E.K., Mihnina E.A., Velikanova L.I., Jellinidi V.N., Dobrotvorceva O.A., Anikeeva N.V. Rol' insulinorezistentnosti v patogeneze giperandrogenemii u zhenshhin s narusheniem reproduktivnoj funkcii [Role of insulin resistance in the pathogenesis of hyperandrogenemia in women with reproductive disorders]. Problemy reprodukcii. 2005; N 5: 25–30 (in Russian).

- Komarov E.K., Mihnina E.A., Hohlov P.P. Immunohimicheskij metod kolichestvennogo opredelenija antitel k jendometrial'nomu antigenu v syvorotke krovi [An immunochemical method for the quantitative determination of antibodies to endometrial antigen in serum]. Posobie dlja vrachej. SPb.; 2007. (in Russian).
- 4. Komarov E.K., Mihnina E.A., Davydova N.I., Jellinidi V.N., Dobrotvorceva O.A. Sostojanie reproduktivnoj funkcii, mestnogo i sistemnogo immuniteta u zhenshhin s giperandrogenemiej i polnocennym ovuljatornym menstrual'nym ciklom [The state of reproductive function, local and systemic immunity in women with hyperandrogenemia and full ovulatory menstrual cycle]. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2011; N 2: 42–8. (in Russian).
- Komarov E.K., Pluzhnikova T.A. Rol' metformina v pregravidarnoj podgotovke pacientok s prediabetom i s narushennoj tolerantnost'ju k gljukoze [Role of Metformin in pregravid preparation of patients with pre-diabetes and with impaired glucose tolerance]. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2015; N 3: 18–25. (in Russian).
- Kosheleva N. G., Pluzhnikova T. A. Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]. Mir mediciny. 1998; N 11–12: 43–6. (in Russian).
- Makacarija A.D., Bicadze V.O. Antifosfolipidnyj sindrom, geneticheskie trombofilii v patogeneze osnovnyh form akusherskoj patologii [Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology]. RMZh. 2006; special'nyj vypusk: 2–10. (in Russian).
- Mihnina E.A. Morfofunkcional'noe sostojanie jendometrija u zhenshhin s besplodiem i nevynashivaniem beremennosti [Morpho-functional status of the endometrium in women

- with infertility and miscarriage]. Avtoref. dis... d-ra med nauk. SPb.; 2009. (in Russian).
- Pluzhnikova T.A., Komarov E.K. Diagnostika i lechenie hronicheskogo jendometrita u zhenshhin s nevynashivaniem beremennosti v anamneze [Diagnosis and treatment of chronic endometritis in women with miscarriage in anamnesis]. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2012; N 2: 52–5. (in Russian).
- 10. Sidel'nikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti [Habitual pregnancy loss]. M.; 2000. (in Russian).
- 11. Sidel'nikova V.M., Suhih G.T. Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]. M.; 2010. (in Russian).
- 12. Suhih G.T., Shurshalina A.V. Hronicheskij jendometrit [Chronic endometritis]. M.; 2010. (in Russian).
- 13. Shurshalina A.V. Hronicheskij jendometrit u zhenshhin s patologiej reproduktivnoj funkcii [Chronic endometritis in women with pathology of reproductive function]. Avtoref. dis... d-ra med.nauk. M.; 2007. (in Russian).
- Kurzthaler D., Hadziomerovic-Pekic D., Wildt L., Seeber B.E. Metformin induces a prompt decrease in LH — stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. Reprod Biol Endocr. 2014; 12 (1): 98.
- Mohsen I.A., Elkattan E., Nabil H., Khattab S. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography. J Clin Ultrasound. 2012; [Pub Med].
- Xinghua Xu, Chigany Du, Qingmei Zheny, Lina Peng, Yuanynan Sun. Effect of metformin on serum Interleikin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systemic review. BMC Womens Health. 2014; (14): 93.

■ Адреса авторов для переписки -

Плужникова Тамара Александровна — к. м. н., заведующая. «Центр профилактики и лечения невынашивания беременности», СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». 192283, Россия, Санкт-Петербург, В. О.,12 линия, д. 39. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Комаров Евгений Константинович — д. м. н., ведущий научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ ott.ru.

Pluzhnicova Tamara Aleksandrovna — chief of "Center of prophylaxis and treatment of miscarriage", SPbSBI "Maternity hospital N 1". 192283, St. Petersburg, 12th line of Vasilevskiy island, 39, Russia. E-mail: plutam@mail.ru.

Komarov Evgeny Konstantinovich — Ph.D., senior staff scientist. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. E-mail: iagmail@ ott.ru.