

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • том 13 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jirbis-1.ru.



Возможности прогнозирования развития преэклампсии с ранних сроков беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий

Е.Г. Пицхелаури, А.Н. Стрижаков, Н.А. Богачева, Т.Е. Кузьмина, И.А. Федюнина

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Елена Германовна Пицхелаури, e-mail: Elena-dok@rambler.ru

Резюме

Цель исследования: выявление новых прогностических критериев развития преэклампсии (ПЭ) у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для своевременной профилактики ПЭ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 85 пациенток, вступивших в программу ВРТ. Все пациентки обследованы на наличие нарушений в системе гемостаза (генетическая тромбофилия, хроническая гиперкоагуляция), всем проведено исследование сыворотки крови по определению уровня гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в наиболее критические сроки (4–6, 12–14, 22–24 и 30–32 нед) формирования фетоплацентарного комплекса.

Результаты. Самые низкие значения ГМ-КСФ выявлены у пациенток с наличием нарушений в системе гемостаза. Так, у беременных с последующим развитием ПЭ уже с 4–6 нед отмечено снижение уровня ГМ-КСФ: при генетической тромбофилии – на 79,4 %, при гиперкоагуляции – на 63,6 % ниже физиологического.

Заключение. Определение ГМ-КСФ в сыворотке крови и выявление нарушений в системе гемостаза у беременных после ВРТ имеет важное значение в прогнозировании развития ПЭ: расширяет представления о патогенезе ПЭ, дает возможность с I триместра отнести пациентку к группе высокого риска по развитию данного осложнения беременности, что в свою очередь позволит осуществлять патогенетически обоснованную профилактическую терапию с ранних сроков гестации.

Ключевые слова: беременность, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, генетическая тромбофилия, хроническая гиперкоагуляция, преэклампсия

Статья поступила: 21.01.2019; **в доработанном виде:** 14.06.2019; **принята к печати:** 07.08.2019.

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: Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Богачева Н.А., Кузьмина Т.Е., Федюнина И.А. Возможности прогнозирования развития преэклампсии с ранних сроков беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):305–312. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.305-312.

Early predicting of preeclampsia in pregnant women after assisted reproductive technologies

Elena G. Pitskhelauri, Alexander N. Strizhakov, Nataliya A. Bogacheva,
Tatyana E. Kuzmina, Irina A. Fedyunina

Sechenov University, 8 bild. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Elena G. Pitskhelauri, e-mail: Elena-dok@rambler.ru

Abstract

Aim: to identify new prognostic criteria of potential preeclampsia (PE) in pregnant women after assisted reproductive technologies (ART) for timely PE prophylaxis.

Materials and methods. A prospective study of 85 patients who entered the program of ART was conducted. All patients were examined for possible hemostatic abnormalities (genetic thrombophilia and chronic hypercoagulation) and also for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the serum during the most critical periods (4–6, 12–14, 22–24 и and 30–32 weeks) of the fetoplacental complex formation.

Results. The lowest level of GM-CSF was observed in patients with hemostatic disorders. Thus, in pregnant women who later developed PE, there was a decrease in GM-CSF level below the physiological: in those diagnosed with genetic thrombophilia – by 79.4 %, and those with hypercoagulation – by 63.6 %.

Conclusion. The determination of serum GM-CSF and identification of hemostatic abnormalities in pregnant women after ART has a prognostic importance for potential PE. This result is significant for the understanding of the pathogenesis of PE and also has a practical value: it allows the doctor to attribute the patient to a high risk group from the first trimester of her pregnancy and start preventive therapy rather early.

Key words: pregnancy, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, genetic thrombophilia, chronic hypercoagulation, preeclampsia

Received: 21.01.2019; **in the revised form:** 14.06.2019; **accepted:** 07.08.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Bogacheva N.A., Kuzmina T.E., Fedyunina I.A. Early predicting of preeclampsia in pregnant women after assisted reproductive technologies. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcja = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):305–312. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.305-312.

Введение / Introduction

С каждым годом частота наступления беременностей в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается, однако большинство циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) все еще остаются неудачными. Вероятность наступления беременности при расчете на перенос одного эмбриона даже в идеальных условиях составляет 25–30 % [1]. Неудачные попытки имплантации при переносе эмбриона вызваны многими факторами. Успех имплантации зависит и от качества эмбрионов и от морфофункционального состояния эндометрия [2]. Нарушение рецепторного аппарата эндометрия приводит к неполноценной имплантации человеческого эмбриона, что является наиболее значимой причиной

репродуктивных неудач ВРТ и занимает в их структуре до 70 % [3]. Выявлено отрицательное влияние на рецептивность эндометрия контролируемой стимуляцией суперовуляции во время циклов ВРТ. Это определяется высоким уровнем эстрадиола, приводящим к активации воспалительного каскада за счет гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, что обуславливает выраженные морфологические изменения в эндометрии. Возникающая асинхронность между переносом эмбрионов и состоянием эндометрия обуславливает неудачи в циклах ВРТ [1].

Во взаимодействии бластоцисты с эндометрием в момент имплантации важное значение занимает гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Проведенные исследования

на модельных объектах показали, что данный фактор играет большую роль в выполнении репродуктивной функции. ГМ-КСФ улучшает развитие фолликулов, участвует в высвобождении гистамина во время овуляции, экспрессируется в эндометрии в середине менструального цикла, является фактором роста для трофобласта и других клеток плаценты, а также, по данным некоторых авторов, вовлечен в патогенез преэклампсии (ПЭ) [4].

Важную роль в период имплантации и беременности также играют натуральные киллеры – NK-клетки (англ. – natural killer cells). NK-клетки эндометрия продуцируют высокие уровни цитокинов – интерферона (ИФН- γ), интерлейкина (ИЛ-10), ГМ-КСФ, фактора некроза опухоли (ФНО) и не обладают цитотоксической активностью к клеткам трофобласта. В свою очередь клетки трофобласта вырабатывают человеческие лейкоцитарные антигены HLA-E, HLA-C, HLA-G. Они взаимодействуют с NK-клетками децидуальной ткани, и это оказывает влияние на замещение клеток эндотелия в спиральных артериях клетками трофобласта, что также играет важную роль в ремоделировании спиральных артерий и инвазии трофобласта [5, 6]. При нормально протекающей беременности NK-клетки оказывают влияние на замещение клеток эндотелия в спиральных артериях клетками трофобласта, и это позволяет спиральным артериям обеспечивать постоянно увеличивающуюся потребность в кровотоке. Последствиями нарушения данных процессов могут быть такие осложнения беременности, как самопроизвольный выкидыш или ПЭ.

Роль гемостаза в имплантации занимает очень важное место. Проведение гормональной терапии в циклах ВРТ может приводить к нарушению баланса между факторами коагуляции и фибринолиза, что способствует гиперкоагуляции, образованию микротромбов в области инвазии бластоцисты, эндотелиопатиям, возникновению локальных геморрагий. Это в свою очередь вызывает нарушение инвазии трофобласта, недостаточную трансформацию спиральных артерий, нарушение секреции ангиогенных факторов, ведет к развитию ПЭ, внутриутробной задержке роста плода, а также к образованию ретрохориальных гематом и потере беременности [7–9].

Ввиду этого цитокины и ангиогенные факторы роста могут являться маркерами в прогнозировании развития осложнений беременности уже с ранних ее сроков. При этом актуальным является наступление и вынашивание беременности у пациенток с нарушением в системе гемостаза в программах ВРТ.

Цель исследования: выявление новых прогностических критериев развития ПЭ у беременных после ВРТ для своевременной профилактики ПЭ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование 85 пациенток, вступивших в

программу ВРТ. Исследование проводилось в рамках подготовки и обследования пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, давали письменное информированное согласие. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: первородящие до 35 лет; трубно-перитонеальный и мужской фактор бесплодия; неотягощенный соматический анамнез; количество циклов ЭКО < 3; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность; факторы бесплодия, кроме трубно-перитонеального и мужского.

Методы обследования

Всех пациенток обследовали на наличие генетической тромбофилии и хронической гиперкоагуляции. Проведено выявление генетических форм тромбофилии (фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, дефицит протеинов C и S, дефицит анти-тромбина III), определение маркеров антифосфолипидного синдрома; измерены значения фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, агрегационной активности тромбоцитов, Д-димера. Также выполнено ультразвуковое исследование с доплерометрией на ранних сроках гестации (исследовали кровотоки в маточных, спиральных артериях, в желточном мешке, в межворсинчатом пространстве, индекс венозного протока).

У всех пациенток измеряли уровень ангиогенного фактора ГМ-КСФ в наиболее критические сроки (4–6, 12–14, 22–24, 30–32 нед) формирования фетоплацентарного комплекса с целью выявления маркера для ранней диагностики возможных осложнений беременности.

Медикаментозная терапия

При проведении цикла ЭКО в протоколе стимуляции назначали менотропин в дозе от 100 до 225 МЕ в зависимости от овариального резерва, подкожно ежедневно, начиная со 2–3-го дня менструального цикла. При достижении как минимум 2 лидирующих фолликулов диаметра 18 мм вводили хорионический гонадотропин человека в дозе 10 тыс. МЕ внутримышечно. После переноса эмбриона осуществляли поддержку лютеиновой фазы микронизированным прогестероном в дозе 200 мг 2 раза в день, интравагинально, ежедневно.

Группы сравнения

Все беременные были сопоставимы по возрасту, особенностям анамнеза и репродуктивной функции.

Пациентки были подразделены на 3 группы в зависимости от полученных данных. В первую группу вошли 50 (58,8 %) женщин с нормально протекавшей беременностью; у 25 (29,4 %) пациенток второй группы развилась ПЭ умеренной степени, у 10 (11,8 %) пациенток третьей группы – ПЭ тяжелой степени. Диагноз ПЭ был установлен на основании клинко-лабораторных данных (повышение артериального давления, наличие отеков, протеинурии). У 15 беременных выявлена триада симптомов (у 9 пациенток с умеренной ПЭ и у 6 пациенток с тяжелой ПЭ); у оставшихся 20 беременных отмечено либо сочетание гипертензии и отеков, либо отеков и протеинурии.

Тактика при возникновении угрозы прерывания беременности

При возникновении угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, ПЭ пациенткам проводили коррекцию нарушений системы гемостаза, а также симптоматическую терапию, основанную на современных принципах лечения выявленной патологии в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 №572н, клиническими рекомендациями по акушерству и гинекологии с применением современных методов обследования в акушерстве.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как данные были распределены нормально, для сравнения показателей групп пациентов использовали критерий Стьюдента. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Отличия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для характеристики информативности исследования уровня ГМ-КСФ в сыворотке крови проводили расчет его специфичности (специфичность = истинно отрицательные результаты / [ложноположительные результаты + истинно отрицательные результаты] $\times 100$) и чувствительности (чувствительность = истинно положительные результаты / [ложноотрицательные результаты + истинно положительные результаты] $\times 100$).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза установил, что первобеременных было 56 (65,6 %), повторобеременных – 29 (34,1 %). Среди повторобеременных самопроизвольный выкидыш в анамнезе произошел у 13 (44,8 %) пациенток: у 9 (31,0 %) с генетической тромбофилией и у 4 (13,8 %) без нарушений гемостаза. У 18 (62,1 %) пациенток предыдущая бере-

менность протекала на фоне угрозы прерывания, у 14 (48,3 %) – на фоне ПЭ, у 6 (20,7 %) – с фетоплацентарной недостаточностью. Через естественные родовые пути в доношенном сроке родоразрешены 26 (89,6 %) женщин, кесарево сечение было произведено только у 3 (10,3 %) по перинатальным показаниям.

Длительная гормональная терапия при применении ВРТ является дополнительным фактором риска формирования осложнений беременности, так как приводит к прямой активации системы гемостаза, а также провоспалительному статусу и хроническому диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром).

Гиперкоагуляция, обусловленная как генетическими тромбофилиями или антифосфолипидным синдромом, имевшимися у 55 % пациенток с бесплодием, так и нарушениями в системе гемостаза на фоне гормональной терапии в циклах стимуляции суперовуляции, выявляемые в 34 % (хроническая форма ДВС-синдрома), играет большую роль в патогенезе осложнений беременности после ЭКО. При этом наблюдали выраженные изменения показателей гемостаза, значительно отличавшиеся от гиперкоагуляции при физиологической беременности (табл. 1).

Эти нарушения в системе гемостаза у пациенток после ВРТ приводят к увеличению количества осложнений беременности, таких как ПЭ различной степени тяжести, что требует дополнительного обследования и более тщательного наблюдения за ее развитием.

В нашем исследовании установлено, что в первой группе пациенток изменений в системе гемостаза не наблюдали, во второй группе (ПЭ умеренной степени) данные нарушения выявлены у 15 (60 %) пациенток, в третьей группе (ПЭ тяжелой степени) – у 8 (80 %) пациенток (рис. 1).

Таким образом, у пациенток с нарушениями в системе гемостаза отмечалось достоверно более тяжелое течение ПЭ в сравнении со здоровыми беременными. Кроме того, развитие ПЭ у пациенток с наличием нарушений в системе гемостаза отмечалось с более ранних сроков беременности.

При исследовании содержания ГМ-КСФ в сыворотке крови было выявлено его нарастание с увеличением срока беременности. В группах беременных с ПЭ также обнаружен стойкий рост данного показателя, однако его уровень был достоверно ниже (табл. 2) по сравнению с неосложненной беременностью. При этом у беременных с последующим развитием умеренной и тяжелой ПЭ уже с 4–6 нед наблюдали снижение значений данного фактора на $48,5 \pm 2,1$ пг/мл при развитии умеренной ПЭ и на $77,5 \pm 34,0 \pm 2,6$ пг/мл при развитии тяжелой ПЭ по отношению к физиологическому ($155,2 \pm 2,3$ пг/мл) уровню ($p < 0,05$). Та же тенденция отмечена на протяжении всей беременности: на сроке 12–14 нед установлено снижение уровня ГМ-КСФ по отношению к физиологическому при развитии умеренной и тяжелой ПЭ на

Таблица 1. Показатели гемостаза в I триместре беременности после вспомогательных репродуктивных технологий ($M \pm m$).

Table 1. Hemostasis parameters in the first trimester of pregnancy after assisted reproductive technologies ($M \pm m$).

Показатель Parameter	Группы пациенток Groups of patients		
	С генетической тромбофилией Genetic thrombophilia	С гиперкоагуляцией Hypercoagulation	Без нарушений гемостаза No hemostatic disorders
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	24,9 $\pm$ 0,5	23,3 $\pm$ 0,9	26,0 $\pm$ 1,2
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	10,3 $\pm$ 0,3	8,6 $\pm$ 0,3*	11,2 $\pm$ 0,2
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	22,0 $\pm$ 0,5	15,0 $\pm$ 3,0*	22,0 $\pm$ 2,0
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	5,4 $\pm$ 0,4*	6,2 $\pm$ 0,3*	4,5 $\pm$ 0,2
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	76,0 $\pm$ 4,0*	73,0 $\pm$ 3,2*	88,0 $\pm$ 2,5
Д-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	1254,0 $\pm$ 55,8*	816,0 $\pm$ 12,6*	< 500
Растворимые фибрин-мономерные комплексы Soluble fibrin-monomer complexes	Положительный Positive	Положительный Positive	Отрицательный Negative

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой пациенток без нарушений гемостаза.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with patients without hemostatic disorders.

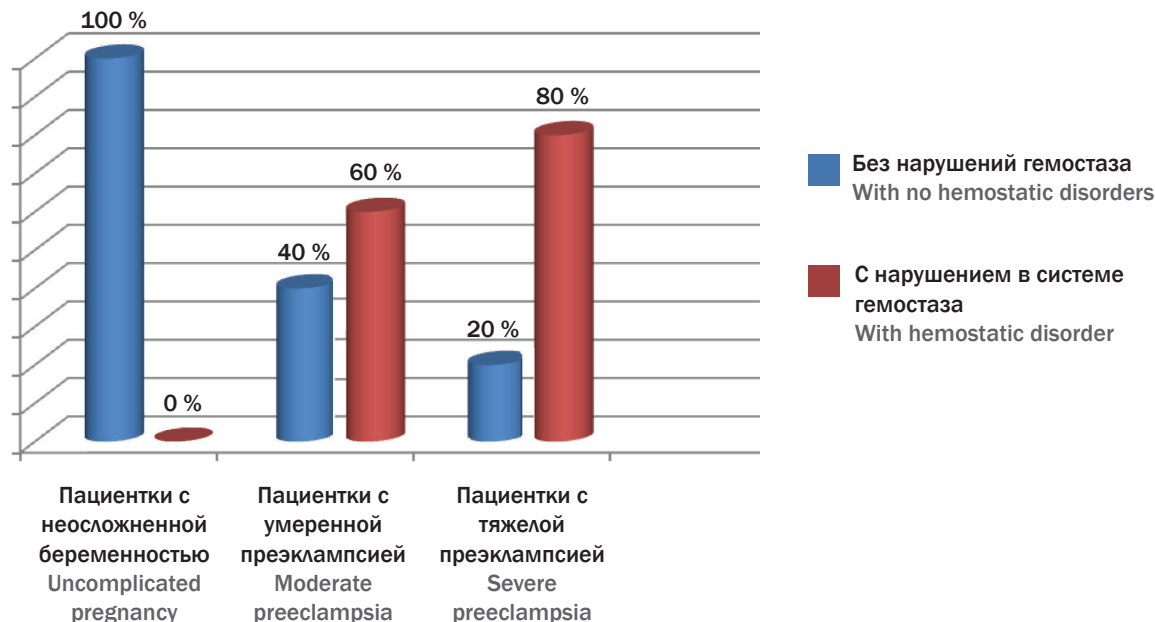


Рисунок 1. Частота нарушений в системе гемостаза у обследованных беременных.

Figure 1. The incidence rate of hemostatic disorders in the examined women.

52,1 % и 75,6 %, в 22–24 нед – на 40,4 % и 77,2 %, в 30–32 нед – на 42,9 % и 77,8 % соответственно (рис. 2). Статистическая обработка результатов показала, что данное исследование обладает высокой чувствитель-

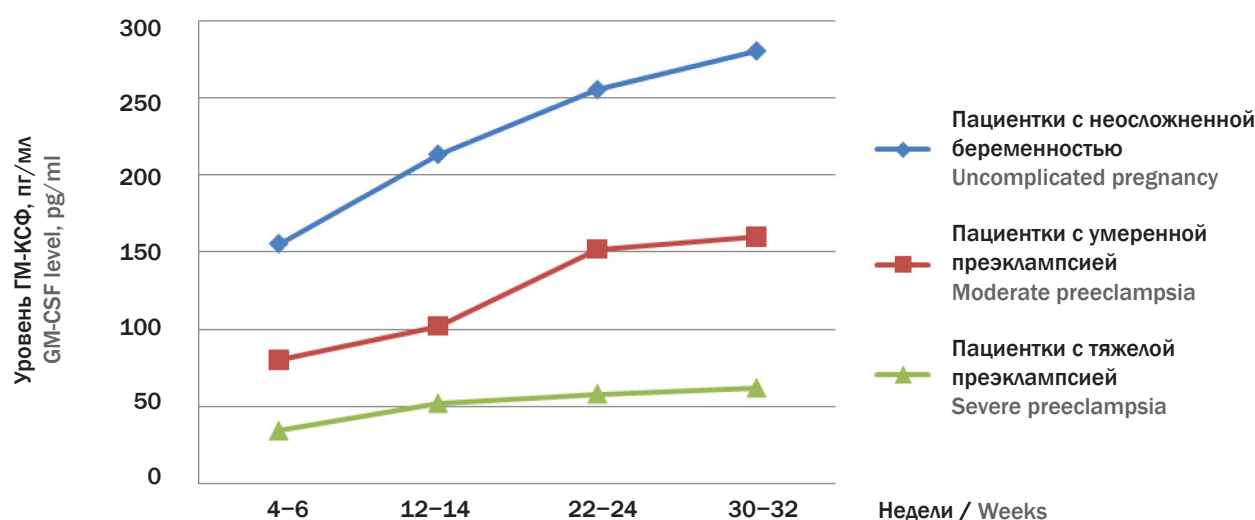
ностью (95,7 %) и специфичностью (72,2 %). Таким образом, определение уровня ГМ-КСФ является прогностически значимым фактором и обладает высокой диагностической ценностью в развитии ПЭ.

Таблица 2. Уровень гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в сыворотке крови беременных (пг/мл) на разных сроках беременности ($M \pm m$).**Table 2.** The level of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (pg/ml) in serum samples from women at different stages of pregnancy ($M \pm m$).

Группы пациенток Groups of patients	Недели беременности Weeks of pregnancy			
	4–6	12–14	22–24	30–32
С неосложненной беременностью Uncomplicated pregnancy	155,2 $\pm$ 2,3	213,13 $\pm$ 2,34#	255,0 $\pm$ 2,1#	280,0 $\pm$ 2,6#
С развитием преэклампсии умеренной степени Development of moderate preeclampsia	80,0 $\pm$ 2,1*	102,0 $\pm$ 3,2*#	152,0 $\pm$ 1,2*#	160,0 $\pm$ 2,9*#
С развитием преэклампсии тяжелой степени Development of severe preeclampsia	34,0 $\pm$ 2,6*	52,1 $\pm$ 2,1*#	58,2 $\pm$ 2,4*#	62,1 $\pm$ 2,5*#

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой пациенток с неосложненной беременностью; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с предыдущим этапом исследования.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with the group of patients with uncomplicated pregnancy; # $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with the previous period of pregnancy.

**Рисунок 2.** Уровень гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в сыворотке крови обследованных беременных.**Figure 2.** The level of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in serum samples from the examined pregnant women.

Снижение уровня данного фактора ≤ 100 пг/мл в 4–6 нед беременности является достоверным фактором риска развития ПЭ тяжелой степени.

Также установлено, что наиболее низкие значения ГМ-КСФ отмечали именно у пациенток с наличием нарушений в системе гемостаза. Так, у беременных с последующим развитием ПЭ уже с 4–6 нед установлено снижение уровня ГМ-КСФ: при генетической тромбофилии – на 79,4 %, при гиперкоагуляции – на 63,6 % ниже физиологического (табл. 3).

По данным литературы достаточно хорошо изучено влияние основных активаторов ангиогенеза в органах репродуктивной системы женщин, таких как сосуди-

сто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PLGF) и их растворимый рецептор VEGFR-1. Так, описана роль вышеуказанных ангиогенных факторов роста в развитии и прогнозировании синдрома задержки роста плода и ПЭ [10, 11]. Однако данные о прогностическом значении ГМ-КСФ в развитии осложнений беременности практически отсутствуют. Кроме того, имеется недостаточно данных об особенностях изменения этих факторов на ранних сроках беременности в циклах ВРТ, особенно на фоне нарушений в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции. В восполнении этого пробела и состоит новизна нашего исследования.

Таблица 3. Уровень гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (пг/мл) в сыворотке крови обследованных беременных ($M \pm m$).

Table 3. The level of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (pg/ml) in serum samples from the examined pregnant women ($M \pm m$).

Группы пациенток Groups of patients	Недели беременности Weeks of pregnancy			
	4–6	12–14	22–24	30–32
Без нарушений гемостаза No hemostatic disorders	155,2 $\pm$ 2,3	213,13 $\pm$ 2,34#	255,0 $\pm$ 2,1#	280,0 $\pm$ 2,6#
С гиперкоагуляцией Hypercoagulation	56,0 $\pm$ 0,4*	74,0 $\pm$ 0,6*#	80,0 $\pm$ 0,5*#	84,5 $\pm$ 0,4*#
С генетической тромбофилией Genetic thrombophilia	32,0 $\pm$ 0,3*	50,0 $\pm$ 0,5*#	56,2 $\pm$ 0,4*#	60,1 $\pm$ 0,4*#

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой пациенток с неосложненной беременностью; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с предыдущим этапом исследования.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with the group of patients with uncomplicated pregnancy; # $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with the previous period of pregnancy.

Закключение / Conclusion

Таким образом, определение ГМ-КСФ в сыворотке крови и выявление нарушений в системе гемостаза у беременных после ВРТ имеет важное прогностическое значение в развитии ПЭ: расширяет представления о

патогенезе ПЭ, дает возможность с I триместра беременности отнести пациентку к группе высокого риска по развитию данного осложнения беременности, что позволит осуществлять патогенетически обоснованную профилактическую терапию с ранних сроков гестации.

Литература:

- Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;(4):51–60.
- Altmäe S., Martínez-Conejero J.A., Salumets A. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(3):178–87. DOI: 10.1093/molehr/gap102.
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):29–36. DOI: 10.17116/rosakush201616529-36.
- Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Pathol*. 2010;177(5):2472–82. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091247.
- Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*. 2011;141(6):715–24. DOI: 10.1530/REP-10-0360.
- Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med*. 2004;200(8):951–5. DOI: 10.1084/jem.20041783.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: МИА, 2007. 224 с.
- Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. М.: МИА, 2007. 1064 с.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. и др. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(4):5–11.
- Холин А.М., Иванец Т.Ю., Ходжаева З.С., Гус А.И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(5):42–8.

References:

- Boyarsky K.Yu., Gaydukov S.N., Palchenko N.A. Modern view on the problem of receptivity and thin endometrium in ART programs (literature review). [Sovremennyy vzglyad na problemu receptivnosti i tonkogo endometriya v programmah VRT (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2013;(4):51–60. (In Russ.).
- Altmäe S., Martínez-Conejero J.A., Salumets A. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(3):178–87. DOI: 10.1093/molehr/gap102.
- Melkozherova O.A., Bashmakova N.V., Yesareva A.V. Communication problems of the embryo and endometrium: markers of disorders and mechanisms of influence. [Problemy kommunikacii embriona i endometriya: markery narushenij i mekhanizmy vliyaniya]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(5):29–36. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616529-36.
- Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Pathol*. 2010;177(5):2472–82. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091247.
- Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*. 2011;141(6):715–24. DOI: 10.1530/REP-10-0360.
- Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med*. 2004;200(8):951–5. DOI: 10.1084/jem.20041783.

7. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. Pregnancy loss. [Poterya beremennosti]. Moskva: MIA, 2007. 224 s. (In Russ.).
8. Timokhina E.V. Fetal growth retardation syndrome: pathogenesis, prognosis, obstetric tactics. [Sindrom zaderzhki rosta ploda: patogenez, prognozirovanie, akusherskaya taktika]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2012. 48 s. (In Russ.).
9. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic: molecular genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications: a guideline for physicians. [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike: molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenij: rukovodstvo dlya vrachej]. Moskva: MIA, 2007. 1064 s. (In Russ.).
10. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I. et al. The modern approach to the prognosis and early detection of the intrauterine growth retardation. [Prognozirovanie i rannaya diagnostika sindroma zaderzhki rosta ploda]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014;13(4):5–11. (In Russ.).
11. Kholin A.M., Ivanets T.Yu., Khodzhaeva Z.S., Gus A.I. Screening of early preeclampsia in the first trimester of pregnancy on the basis of combined estimate of maternal serum placental growth factor and uterine artery Doppler. [Skринing rannej preeklampsii v I trimestre beremennosti na osnove kombinirovannoj ocenki materinskogo syvorotochnogo placentarnogo faktora rosta i dopplerometrii matochnykh arterij]. Akusherstvo i ginekologiya. 2015;(5):42–8. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Пицхелаури Елена Германовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: Elena-dok@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Богачева Наталия Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5175-350X>.

Кузьмина Татьяна Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-5383>.

Федюнина Ирина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-5338>.

About the authors:

Elena G. Pitskhelauri – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: Elena-dok@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

Alexander N. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Nataliya A. Bogacheva – PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5175-350X>.

Tatyana E. Kuzmina – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-5383>.

Irina A. Fedyunina – PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-5338>.