

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.



Патогенез возникновения отслойки хориона и внутриматочных гематом на ранних сроках беременности: обзор современных научных данных

Х.Г. Султангаджиева

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62

Для контактов: Хадижат Гасановна Султангаджиева, e-mail: sultangadzhieva90@mail.ru

Резюме

Цель исследования: систематизация научных данных о частоте и патогенетических механизмах возникновения ретрохориальных и ретроамниотических гематом на ранних сроках беременности, включая данные последних лет.

Материалы и методы. Использованы литературные источники электронных баз данных PubMed, Embase, eLibrary и научные статьи в рецензируемых журналах с открытым доступом; использовали ключевые слова на русском и на английском языках: ретрохориальная гематома, ретрохориальное кровоизлияние, субамниотическая гематома, исходы беременности при субхориальной гематоме, ангиогенез, эмбриогенез, плацентогенез; retrochorial haematoma, retrochorial hemorrhage, subamniotic haematoma, pregnancy outcomes in subchorial haematoma, angiogenesis, embryogenesis, placentogenesis. В анализ включали источники за последние 30 лет. Из анализа исключали публикации, посвященные многоплодной беременности, внематочной беременности; источники, авторы которых не фокусировались на патогенетических основах отслойки хориона.

Результаты. В возникновении отслойки хориона играют роль следующие факторы: внутриматочные мальформации, бактериально-вирусная инфекция, хронический эндометрит, иммунологические причины, нарушения свертывающей системы крови у матери (геморрагические диатезы, генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром, хронические формы ДВС-синдрома), выраженная артериальная гипертензия и привычное невынашивание в анамнезе у матери.

Заключение. Знание патогенетических механизмов отслойки хориона необходимо для дифференцированного подхода к диагностике и последующего успешного сохранения беременности.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, ретрохориальное кровоизлияние, субамниотическая гематома, исходы беременности при субхориальной гематоме, ангиогенез, эмбриогенез, плацентогенез

Статья поступила: 31.10.2019; **в доработанном виде:** 29.11.2019; **принята к печати:** 20.12.2019.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Султангаджиева Х.Г. Патогенез возникновения отслойки хориона и внутриматочных гематом на ранних сроках беременности: обзор современных научных данных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):354–368. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.354-368.

Pathogenesis of chorionic detachment and intrauterine hematomas in early pregnancy: a literature review

Khadizhat G. Sultangadzhieva

Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Corresponding author: Khadizhat G. Sultangadzhieva, e-mail: sultangadzhieva90@mail.ru

Abstract

Aim: to systematize scientific data on the frequency and pathogenesis of retrochorial and retroroamniotic hematomas in early pregnancy, including the recently published data.

Materials and methods. We used sources from the electronic databases PubMed, Embase, eLibrary and articles in peerreviewed open access journals. The search was conducted using the keywords in Russian and English: retrochorial hematoma, retrochorial hemorrhage, subamniotic hematoma, pregnancy outcomes in subamniotic haematoma, pregnancy outcomes in subchorial haematoma, angiogenesis, embryogenesis, placentogenesis. The analysis included sources from the recent 30 years. We excluded publications on multiple pregnancies, ectopic pregnancy, and other sources that did not focus on the pathogenesis of chorionic detachment.

Results. The following factors play a role in the occurrence of chorionic detachment: intrauterine malformations, bacterial/viral infection, chronic endometritis, immunological factors, maternal coagulation disorders (hemorrhagic diathesis, genetic thrombophilia, antiphospholipid syndrome, chronic forms of DIC), severe arterial hypertension, and habitual miscarriages.

Conclusion. Knowledge of the pathogenetic mechanisms of chorionic detachment is necessary for a differential diagnosis and subsequent successful preservation of pregnancy.

Key words: retrochorial haematoma, retrochorial hemorrhage, subamniotic haematoma, pregnancy outcomes, subchorial haematoma, angiogenesis, embryogenesis, placentogenesis

Received: 31.10.2019; **in the revised form:** 29.11.2019; **accepted:** 20.12.2019.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation: Sultangadzhieva Kh.G. Pathogenesis of chorionic detachment and intrauterine hematomas in early pregnancy: a literature review. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):354–368. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.354-368.

Введение / Introduction

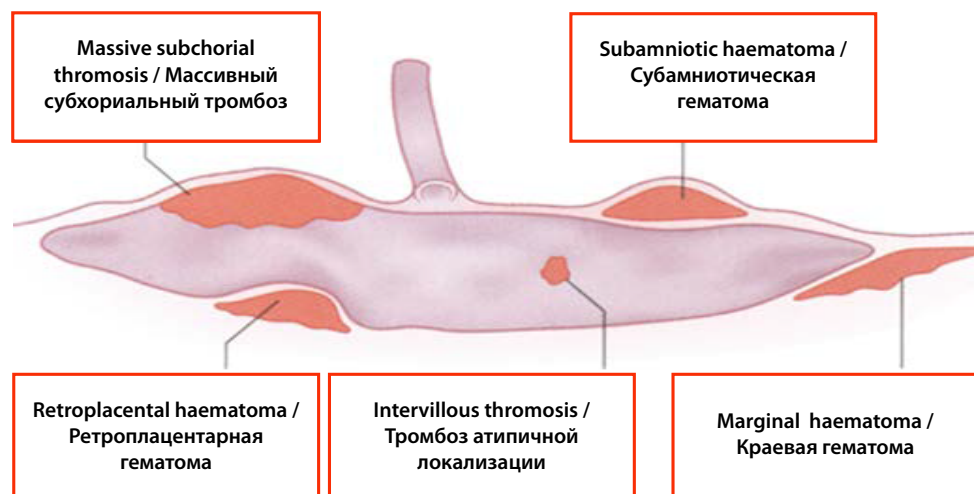
Одной из причин угрозы прерывания беременности на ранних сроках являются внутриматочные гематомы. Выделяют 3 разновидности внутриматочных гематом в соответствии с их локализацией (**рис. 1**): ретрохориальные – расположенные между миометрием и пластинами хориона, ретроплацентарные – между плацентой и миометрием, субамниотические – между плацентой и амниотической оболочкой [1].

Ретрохориальная гематома – это следствие частичной отслойки плодного яйца от хориона с последующим скоплением крови между хориальной мембраной и стенкой матки. Также выделяют массивную ретрохориальную гематому (занос Бреуса), которая очень часто имеет неблагоприятный прогноз для исхода беременности [2].

«Золотым стандартом» диагностики внутриматочных гематом является ультразвуковое исследование

(УЗИ). Ретрохориальная гематома в I триместре беременности является наиболее распространенной патологией, обнаруживающейся у женщин с симптомами угрожающего выкидыша. По данным УЗИ, в зависимости от исследуемой группы пациенток, частота встречаемости гематом на ранних сроках беременности меняется от 4 до 22 % [3]. Из внутриматочных гематом чаще встречается ретрохориальная гематома – на нее приходится 18 % всех случаев кровотечений в I триместре. В общей акушерской популяции заболеваемость ретрохориальной гематомой колеблется от 1,7 до 3,1 % [4, 5]. По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в Турции в 2014 г., частота ретрохориальной гематомы у женщин с симптомами угрозы прерывания беременности составляет 18,2 % [3].

В современной акушерско-гинекологической практике проблема невынашивания беременности, одними



Fleischer A.C., Abramowicz J.S., Goncalves I.F. et al. Fleischer's Sonography in Obstetrics and Gynecology: Textbook and Teaching Cases. 8th ed. New-York: McGraw-Hill Education, 2018. 1488 p.

Рисунок 1. Локализация внутриматочных гематом.
Figure 1. Location of intrauterine hematomas.

из проявлений которого являются ретрохориальные и ретроамниотические гематомы, не теряет своей актуальности. Несмотря на различные исследования, посвященные этиологии и патогенезу внутриматочных гематом, всё же остается множество нерешенных вопросов об их влиянии на исход беременности, диагностике, необходимости назначения терапии и целесообразности пролонгирования беременности.

Цель исследования: систематизация научных данных о частоте и патогенетических механизмах возникновения ретрохориальных и ретроамниотических гематом на ранних сроках беременности, включая данные последних лет.

Материалы и методы / Materials and methods

Использованы литературные источники электронных баз данных PubMed, Embase, eLibrary и научные статьи в рецензируемых журналах с открытым доступом; использовали ключевые слова на русском и на английском языках: ретрохориальная гематома, ретрохориальное кровоизлияние, субамниотическая гематома, исходы беременности при субхориальной гематоме, ангиогенез, эмбриогенез, плацентогенез; retrochorial haematoma, retrochorial hemorrhage, subamniotic haematoma, pregnancy outcomes in subchorial haematoma, angiogenesis, embryogenesis, placentogenesis. В анализ включали источники за последние 30 лет. Из анализа исключали публикации, посвященные многоплодной беременности, внематочной беременности; источники, авторы которых не фокусировались на патогенетических основах отслойки хориона.

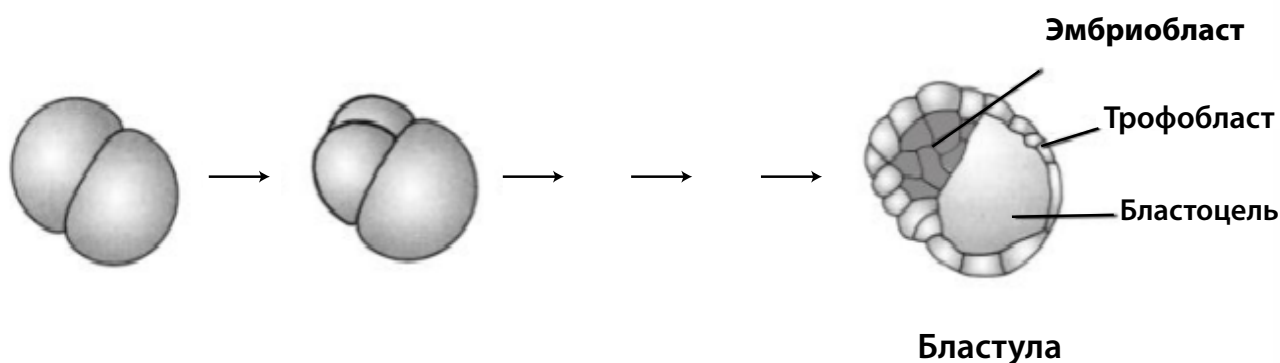
Результаты и обсуждение / Results and discussion

Патогенез / Pathogenesis

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения ретрохориальной гематомы, до сих пор неизвестны. К сожалению, в современной литературе мало публикаций на эту тему. Большинство исследований – это ретроспективные или нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов. Во многих работах результаты представлены без соответствующих статистических сравнений, и влияние внутриматочных гематом на исходы беременности неоднозначно. Этиология также мало изучена. Предполагают, что в возникновении отслойки хориона играют роль следующие факторы: внутриматочные мальформации, бактериально-вирусная инфекция, хронический эндометрит, иммунологические причины, нарушения свертывающей системы крови у матери (гемофилии, генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром, хронический ДВС-синдром), выраженная артериальная гипертензия и привычное невынашивание в анамнезе у матери.

Чтобы понимать, как возникают внутриматочные гематомы, в первую очередь надо иметь представление, как происходит закладка эмбриона и установление маточно-плацентарного кровообращения при физиологической беременности.

После оплодотворения яйцеклетки в процессе ее дробления возникают морула, бластула и бластоциста. По мере продвижения по маточной трубе плодное яйцо из стадии морулы переходит в стадию бластоцисты (рис. 2).



Chamberlain G., Steer P.J. Turnbull's Obstetrics. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 2001. 880 p.

Рисунок 2. Дробление оплодотворившейся яйцеклетки.
Figure 2. Fertilized Egg division.

В полости матки бластоциста приближается к месту nidации (имплантации), локализация которого имеет свои закономерности и в значительной степени определяется местными особенностями эндометрия. Эндометрий состоит из различного типа клеток, включая люминальные и железистые эпителиальные клетки, строму со стромальными фибробластами, межклеточный матрикс, иммунные клетки и кровеносные сосуды. Фибробласты и лейкоциты являются разновидностью стромальных клеток. Образование псевдодецидуальных клеток из фибробластов происходит под влиянием прогестерона во второй (секреторной) фазе менструального цикла. При приближении имплантации интерстициальные коллагеновые волокна свободно рассасываются, и межклеточная матрица становится менее вязкой. В функциональном слое эндометрия сосудистая стенка становится более проницаемой, и за счет этого наблюдается местный тканевый отек, изменяется состав межклеточного матрикса. Стромальный компонент эндометрия

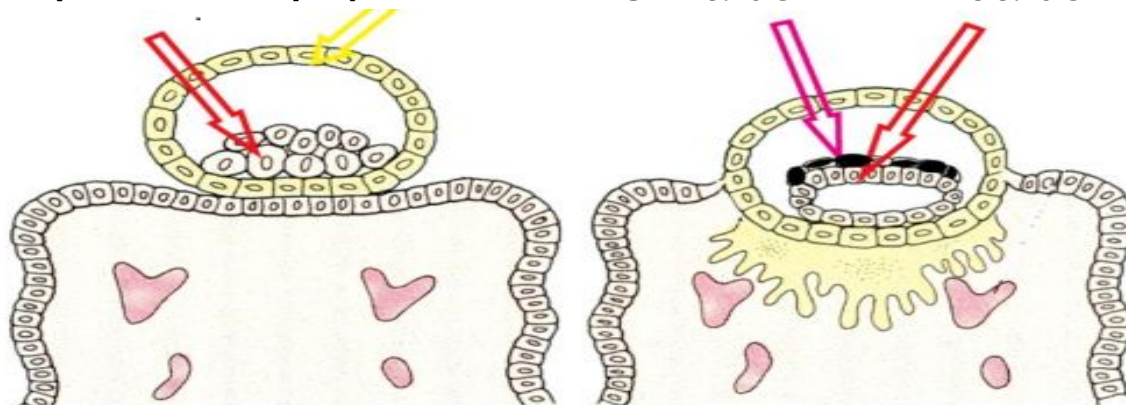
подвергается морфологической и структурной трансформации и становится восприимчив к имплантации. Происходит так называемая «децидуализация» эндометрия.

Полагают, что непосредственно перед имплантацией бластоциста выделяет преимплантационный фактор (англ. Preimplantation Factor, PIF), фактор роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor, VEGF), а также информационную (матричную) РНК (англ. Messenger RNA, mRNA) и протеин к VEGF – это дает возможность эмбриону более выражено осуществлять ангиогенез для успешной плацентации. И создаются необходимые условия для дальнейшего развития плаценты [6].

Начинается погружение бластоцисты в эндометрий, функциональный слой которого к этому времени уже претерпел изменения и называется децидуальной оболочкой. Чаще всего имплантация бластоцисты наблюдается в области передней или задней стенки матки. Имплантационный процесс, длительность кото-

Эмбриобласт Трофобласт

Эпибласт Гипобласт



Adjaye J., Huntriss J., Herwig R. et al. Primary differentiation in the human blastocyst: comparative molecular portraits of inner cell mass and trophectoderm cells. Stem Cells. 2005;23(10):1514–25.

Рисунок 3. Дифференцировка бластоцисты.
Figure 3. Differentiation of a blastocyst.

рого составляет около двух дней, сопровождается выраженным гемодинамическим сдвигом местного характера.

Оплодотворившаяся яйцеклетка погружается в децидуальную оболочку матки, и после начинается процесс закладки и дифференцировки важнейших органов и систем эмбриона, а также образуются зародышевые оболочки [7]. Происходит дифференцировка клеток бластоцисты на трофобласт и эмбриобласт (рис. 3).

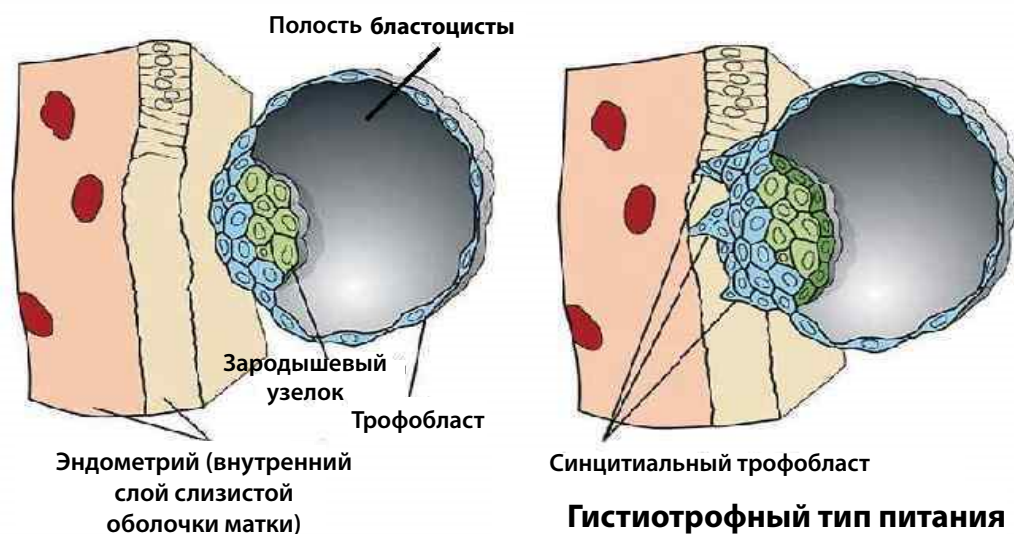
Трофобласт, в свою очередь, разделяется на 2 слоя: внутренний (цитотрофобласт) и наружный (симпласто- или синцитиотрофобласт). Клетки внутреннего слоя (цитотрофобласта) составляют основную массу образующейся в I триместре беременности плаценты. Клетки наружного слоя (синцитиотрофобласта) сливаются в единую многоядерную массу. Экспрессия протеолитических ферментов этими клетками способствует разрушению базального слоя эндометрия и образованию выростов (в дальнейшем – ветвящиеся ворсины). Далее образовавшиеся ворсины трофобласта погружаются в эпителий эндометрия, в нижележащую соединительную ткань и в эпителий сосудов слизистой оболочки матки. Таким образом, трофобласт вступает во взаимодействие с гемоциркуляторным руслом матери. В течение двух недель трофобласт питает зародыш продуктами распада тканей (гистиотрофное питание) (рис. 4).

После двух недель завершается взаимодействие зародыша с гемоциркуляторным руслом матери, и обмен веществ обеспечивается веществами крови матери (гематотрофное питание).

Вместе с имплантацией образуются и зародышевые листки (англ. germ layers). Процесс образования зародышевых листков называется гастрულიцией. Первая

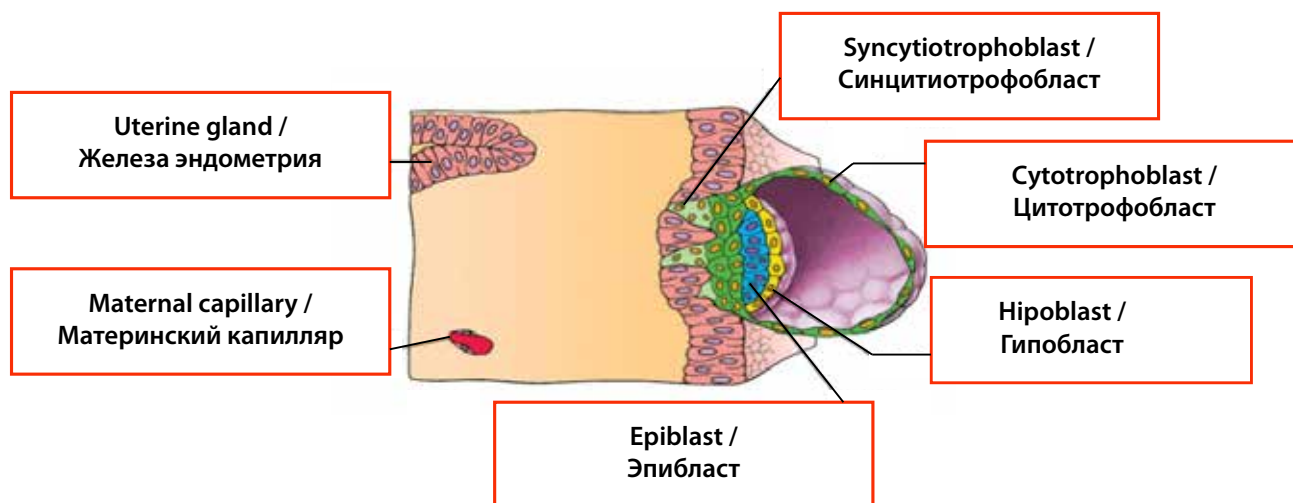
стадия гастрულიции – деламинация происходит на 7-й день жизни эмбриона (рис. 5). Клетки эмбриобласта дифференцируются в 2 узелка: эктобластический (эпибласт) и эндобластический (гипобласт).

Эктобластический пузырек затем превращается в амниотическую полость, а эндобластический – в желточный мешок. Таким образом, на этой стадии развития различают двухслойный зародышевый диск. Эпибласт формирует дно амниотической полости, а гипобласт формирует верхнюю часть желточного мешка. Образование внезародышевой мезодермы происходит из выселившихся клеток эпибласта. Также из внезародышевой мезодермы образуется губчатая структура, образованная тяжами клеток. В процессе дальнейшего развития внезародышевая мезодерма обрастает стенки амниотического и желточного пузырька, формируется амниотическая оболочка (внутренняя сторона выстлана внезародышевой эктодермой, наружная – внезародышевой мезодермой) и желточный мешок (внутренняя сторона выстлана внезародышевой энтодермой, наружная сторона – внезародышевой мезодермой). Из массы скопившихся клеток эктобласта и эндобласта, которые располагаются между желточным и амниотическим пузырьком, формируется зародыш, из клеток которого в дальнейшем развивается эмбрион. При дальнейшем развитии зародыша за счет миграции клеток происходит формирование мезенхимы – это соединительная ткань эмбриона, и она заполняет пространство между зачатками органов и зародышевыми листками. На раннем сроке беременности происходит мезенхимальная дифференцировка. Одна группа клеток переходит на периферию к трофобласту, а другая скапливается вокруг амниотического и желточного пузырька. Последствием этого является форми-



Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. 1391 p.

Рисунок 4. Адгезия и инвазия трофобласта.
Figure 4. Adhesion and invasion of a trophoblast.

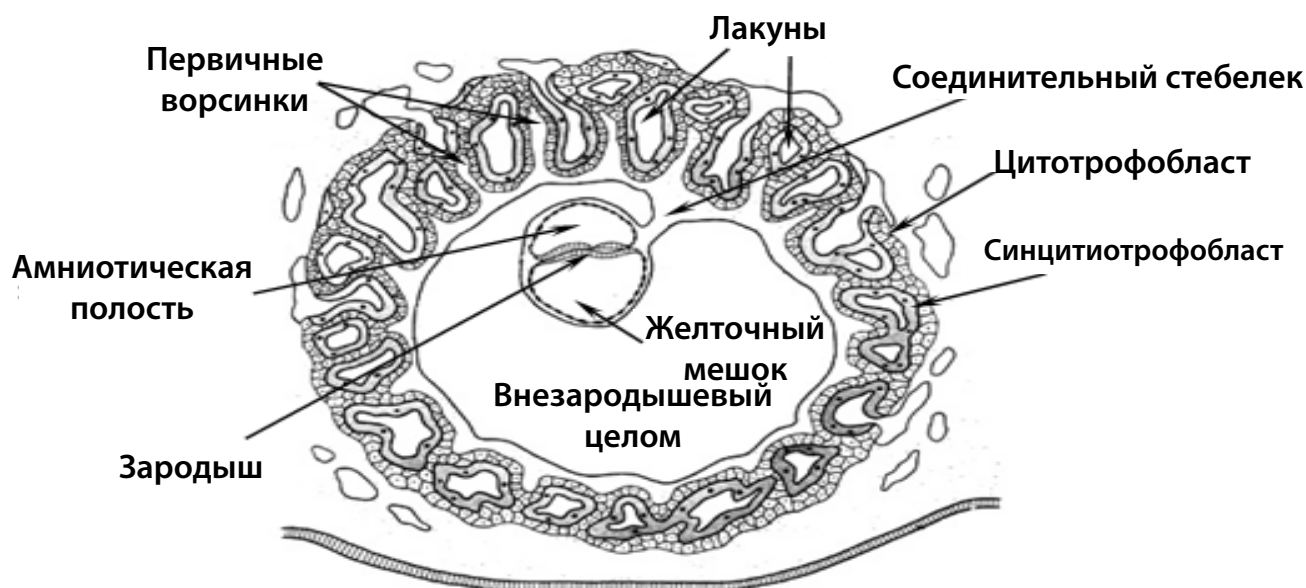


Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. 1391 p.

Рисунок 5. Имплантация на 7-й день цикла.
Figure 5. Implantation on the 7th day of the cycle.

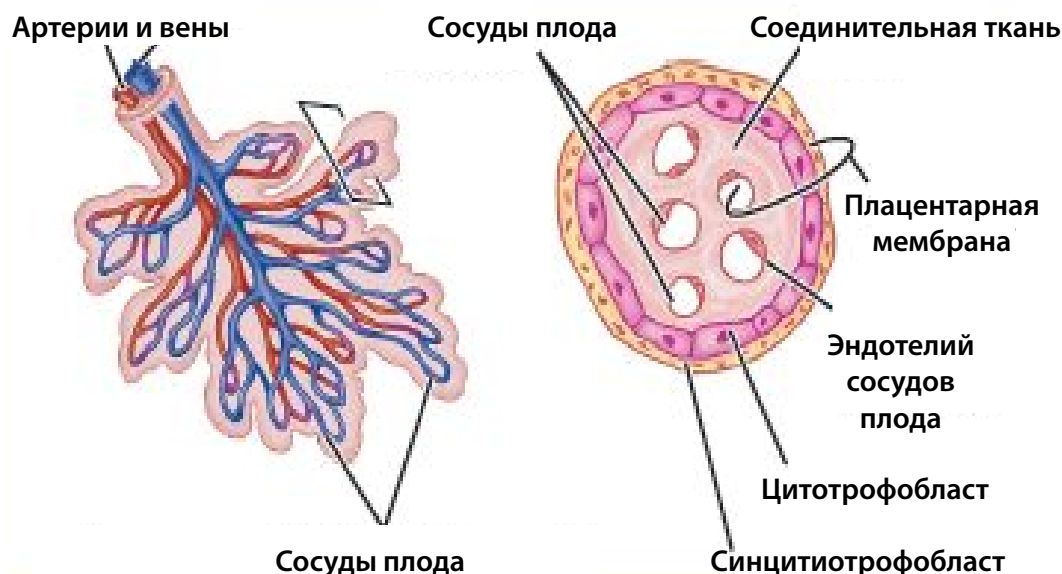
рование двухслойной стенки амниотического и желточного пузырька, а сам зародыш делится на экто-, эндо- и мезодерму. Эти 3 зародышевых листка являются основой для закладывания в течение беременности всех органов и тканей эмбриона и плода. Появляющаяся в эмбриобласте внезародышевая мезодерма на 2–3-й неделе развития подрастает к трофобласту и образует вместе с ним вторичные эпителиомезенхимальные ворсинки (рис. 6).

С этого момента трофобласт трансформируется в хорион, или ворсинчатую оболочку. Формирование первичных ворсин на поверхности хориона происходит на 2-й неделе эмбриогенеза; первичные ворсины образованы только из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Формирование вторичных ворсин происходит путем врастания внезародышевой мезодермы хориона внутрь ворсин. Третичные ворсины образуются на 3-й неделе эмбриогенеза за счет



Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. 1391 p.

Рисунок 6. Дифференцировка эмбриобласта.
Figure 6. Embryoblast differentiation.



Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. 1391 p.

Рисунок 7. Строение ворсины хориона.

Figure 7. Chorionic villus structure.

вторичных ворсин, расположенных в области прикрепления амниотической ножки к хориону, и далее образуются первые кровеносные сосуды и компоненты крови. Разрастаясь и разветвляясь, третичные ворсины образуют ветвистый хорион (chorion frondosum) (**рис. 7**). На оставшемся участке хориона ворсины в последующем деформируются и исчезают, и эту часть хориона называют гладким хорионом (chorion laeve). Гладкий хорион входит в состав стенки плодного яйца, а из ветвистого хориона (**рис. 8**) образуется плодная часть плаценты.

Эндоваскулярные клетки цитотрофобласта, происходящие из базальной пластинки, вторгаются в стенки спиральных артерий, замещая материнские мышечные и эндотелиальные клетки клетками трофобласта, превращая артерии в кровеносные сосуды большого диаметра с низким сопротивлением. Инвазия трофобласта в эндометриальные и миометральные фрагменты сосудов матки имеет волнообразный характер, который регулируется фактором гипоксии, и происходит замещение фибриноидом всех слоев стенок спиральных артерий. Таким образом, происходит



Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. 1391 p.

Рисунок 8. Ветвистый хорион.

Figure 8. Branched Chorion.

изменение узких спиральных артерий на широкие маточно-плацентарные артерии. Такой процесс обеспечивает полную автономию маточно-плацентарных сосудов от влияния сосудосуживающих агентов матери и полноценное кровоснабжение плода.

В течение всего гестационного периода в плаценте с различной интенсивностью протекают 2 процесса: ангиогенез – образование новых сосудов из уже существующих и васкулогенез – образование сосудов из клеток-предшественников ангиобластов. Процессы васкулогенеза в формирующейся плаценте начинаются в конце 3-й недели беременности. С помощью маркеров ангиобластов и эндотелиоцитов в течение физиологической беременности выделено 7 стадий формирования микроциркуляторного русла в ворсинах плаценты человека. Известно, что первые ангиобласты в стромах ворсин хориона появляются на 20–21-е сутки после оплодотворения. На 4-й неделе происходит одновременный васкулогенез в ворсинах плаценты, в стенке хориального мешка и в тканях эмбриона. Первый триместр неосложненной беременности включает 4 этапа васкуляризации ворсин хориона, в течение которых сначала преобладает васкулогенез, с 5-й недели – ветвящийся ангиогенез, интенсивность которого усиливается по 7-ю недели беременности. С 8-й недели происходит снижение интенсивности ветвящегося ангиогенеза, и незначительное увеличение площади эндотелиоцитов, а также увеличение площади стромы ворсин. К 16-й неделе формирование плаценты уже полностью завершено. Во II–III триместрах физиологической беременности изолированные группы и тяжи ангиобластов не обнаружены, динамика васкуляризации и ворсин плаценты происходит только за счет ангиогенеза. С 18-й недели преобладают процессы неветвящегося ангиогенеза [8].

В последние годы большое значение придают сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF), который во многом определяет процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта. VEGF представляет собой гликопротеин массой 40–50 кДа из семейства структурно связанных димерных белков, стимулирующих рост и пролиферацию клеток эндотелия. Многие типы клеток, включая клетки опухоли, макрофаги, тромбоциты, кератиноциты, почечные мезангиальные клетки, способны продуцировать VEGF [9]. VEGF влияет не только на сосудистую систему, но и на физиологические процессы формирования костной ткани, гемопоэза, заживления ран, формирования и развития плаценты. VEGF в основном экспрессируется на поверхности клеток синцитиотрофобласта и эндотелиальными клетками сосудов плаценты; является мощным ангиогенным фактором и впервые был описан как важнейший фактор роста сосудистых эндотелиальных клеток. Уровень VEGF в периферической крови был значительно выше у гипертензивных беременных по сравнению с небеременными, но значительно ниже, чем

у здоровых беременных. Снижение VEGF при гипертензии предполагает, что VEGF нарушает дифференциацию и пролиферацию клеток и повреждает физиологическую трансформацию спиральных артериол [10].

Роль иммунной системы в успешном сохранении беременности имеет решающее значение. Плод в организме матери несет чужеродные отцовские антигены, но беременность не прерывается благодаря комплексному иммунному механизму матери, который проявляется во время беременности. Баланс между клетками плода и иммунной системой матери формирует толерантность, необходимую для удачного развития беременности. Помимо поддержания иммунной толерантности, несколько других компонентов иммунной системы выполняют свои назначенные роли в подготовке к имплантации, а также во время беременности [11, 12]. Контроль за соблюдением баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов обеспечивают клетки иммунной системы через экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При исследовании в фетоплацентарном пространстве были обнаружены естественные киллеры (англ. Natural killer cells, NK), макрофаги, дендритные клетки [13–15]. Эти клетки способствуют инвазии трофобласта в эндометрий, правильному формированию и функционированию плаценты, а также регулируют процесс апоптоза и ангиогенеза плаценты. Воспаление является ответной реакцией на инвазию трофобласта и повреждение материнской ткани с развитием апоптоза многих клеток [16]. Непосредственно с процессом имплантации связаны такие цитокины, как интерлейкин-10 (IL-10), колониестимулирующий фактор (CSF-1) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) среди других, которые экспрессируются в эндометрии [13, 17]. И наоборот, воспалительные цитокины, такие как интерферон- γ (INF- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), обычно не экспрессируются в плаценте и были связаны с аборт на мышиных моделях [18].

Изменение экспрессии цитокинов с проангиогенного на антиангиогенный является опасным моментом, который может привести к неконтролируемому росту сосудов, нарушению соответствия между разветвляющимися и неразветвляющимися ангиогенезом в плаценте. Это состояние приводит к изменению строения сосудистого дерева плаценты и в дальнейшем к ишемии ткани плаценты и плацента-ассоциированным осложнениям (кровотечению, образованию гематом, гибели плода) [13]. Неадекватная плацентация и нарушение ангиогенеза приводит к формированию «хрупких» сосудов, которые могут легко подвергаться разрыву [3, 6].

Принято считать, что возникновение ретрохориальных гематом обусловлено разрывом краевых маточно-плацентарных сосудов и кровотечением низкого давления. Кровь циркулирует вокруг плодного яйца с

образованием гематомы между хорионической мембраной и стенкой матки [19].

Напротив, кровотечение при отслойке плаценты обычно представляет собой кровотечение высокого давления из разрушенных спиральных артериол [20].

Результаты недавнего японского исследования подтверждают теорию о том, что ретрохориальная гематома вызвана неадекватной плацентацией. Данное исследование показало, что ретрохориальная гематома чаще встречается у женщин с факторами риска, такими как многоплодная беременность, беременность после экстракорпорального оплодотворения, особенно с использованием криопереноса эмбрионов [21].

Роль иммунной системы в патогенезе ретрохориальной гематомы / The role of the immune system in the pathogenesis of retrochorial hematoma

Активация Т-хелперов первого типа (Th-1) приводит к ампутации децидуальных сосудов, а Т-хелперы второго типа (Th-2) противодействуют внутрисосудистой коагуляции. В клетках эндотелия активируются IL-1, TNF- α и IFN- γ , и экспрессируется протромбиназа, под влиянием которой неактивный протромбин переходит в тромбин. В дальнейшем тромбин активирует высвобождение IL-8 из эндотелиальных клеток, и в этот участок привлекаются полиморфноядерные лейкоциты. Эти клетки разрушают эндотелий сосудов и приводят к запуску коагуляционного каскада в децидуальной оболочке. При отсутствии патологии со стороны матери и плода коагуляция предотвращается влиянием цитокинов IL-4 и IL-10, которые ингибируют активность эндотелиальной протромбиназы, спровоцированной цитокинами. Гемодинамические нарушения могут быть как на местном, так и на системном уровне. На участке ретрохориальной гематомы наблюдаются очаги гипоперфузии, активируется процесс фибринолиза, а также наблюдаются отложение фибрина, участки тромбоза, инсульты и инфаркты плаценты.

Особую барьерную роль выполняет цитотрофобласт после 6-й недели беременности. Защитную функцию выполняют амниотическая и децидуальная оболочки. В состав оболочек входят клетки Кашенко–Гофбауэра, которые образовались из мезенхимальных стволовых клеток. Они обладают свойствами макрофагов, выполняют защитную функцию через влияние на дифференцировку трофобласта и ангиогенез. Клетки Кашенко–Гофбауэра также способны экспрессировать цитокины и факторы роста – VEGF, фактор роста фибробластов (FGF), васкулотропин и фактор пролиферации эндотелия.

Недостаточность прогестерона / Progesterone deficiency

При физиологической неосложненной беременности прогестерон связывается с рецепторами в лимфоцитах, и синтезируется вещество, под действием кото-

рого цитокины Th-2 выделяются больше, чем Th-1. Это способствует толерантности организма матери к чужеродному антигену плода. Причина недостаточности прогестерона может быть связана с дефектом трофобласта или лютеиновой недостаточностью матери. При воспалительных процессах и агрессивных иммунных реакциях не происходит достаточной секреции прогестерона. Это одна из причин отслойки хориона, которая часто приводит к последующей потере беременности. Чаще ретрохориальная гематома встречается у пациенток при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Роль инфекции в патогенезе ретрохориальной гематомы / The role of infection in the pathogenesis of retrochorial hematoma

Существует локальный комплекс различных механизмов противоинфекционной защиты плодного яйца. К ним относятся: физиологическая особенность слизистого слоя эндометрия, клетки фагоцитоза, гуморальные бактерицидные факторы и биологически активные вещества, выделяемые иммунными клетками.

Снижение защитных механизмов со стороны матери и плода может привести к раннему инфицированию плодного яйца: происходит нарушение клеточной пролиферации и дифференцировки, процессов плацентации, негативно влияет на процессы клеточного метаболизма. Итогом этих процессов чаще всего является отслойка хориона, которая в дальнейшем приводит к прерыванию беременности.

Более глубокого изучения требует инфекционный фактор в патогенезе ретрохориальной гематомы. Срок гестации, при котором было воздействие инфекционного агента, играет большое значение в развитии эмбриона. В I триместре риск инфицирования составляет 15 %, во II триместре – 45 %, в III – 70 % [22].

Как инфекция приводит к развитию отслоек хориона и прерыванию беременности?

У здоровых беременных взаимодействие между децидуальной тканью, сосудами и иммунными клетками (макрофаги, внутриматочные NK и дендритные клетки) с фетальным трофобластом и синцитиотрофобластом является краеугольным камнем в установлении адекватного кровотока и дальнейшего сохранения беременности (**рис. 9А**). Такие молекулы, как IL-10, CSF-1 и TGF- β , продуцируемые эндометрием, являются необходимым условием для инвазии трофобласта. Инфекция может нарушать этот баланс плодово-маточных взаимоотношений.

Для большинства патогенов, ассоциация которых с формированием внутриматочных гематом и прерыванием беременности на ранних сроках широко продемонстрирована, механизм, который приводит к этим нарушениям, неизвестен. Бактерии, простейшие и вирусы утилизируют различные механизмы для инфи-

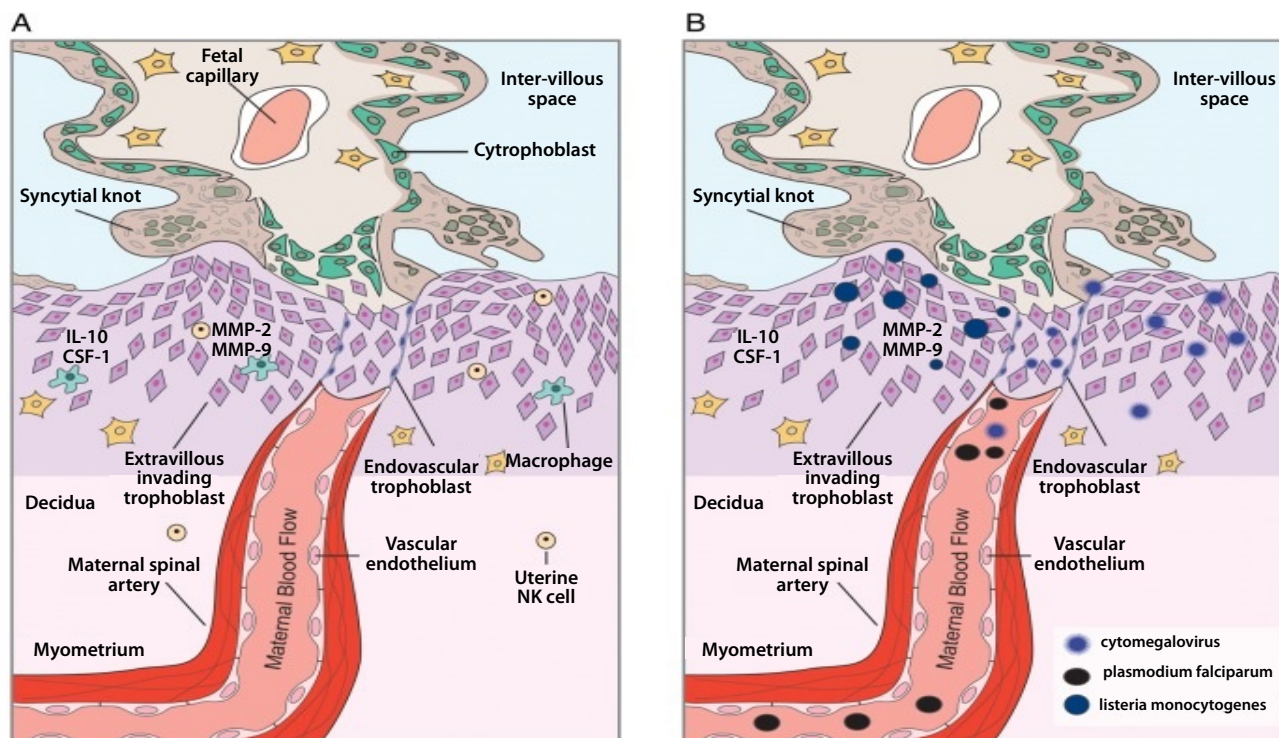


Рисунок 9. Плодово-материнский кровоток в норме (А) и при инфекции (В) [24].

Figure 9. Fetal-maternal blood flow in normal pregnancy (A) and in infection (B) [24].

цирования организма хозяина, и каждый из них инициирует уникальный каскад событий в плодово-материнском пространстве, большинство из которых еще предстоит изучить. Наши знания получены, главным образом, из исследований на животных моделях, а данных о влиянии инфекции на имплантацию и механизм образования гематом скудны.

Для преодоления плацентарного барьера патогенные микроорганизмы могут использовать различные механизмы. Плазмодии могут инфицировать клетки трофобласта, поступая через материнский кровоток, хотя их единственными клетками-мишенями являются эритроциты (рис. 9В). Этот механизм является специфичным для малярии. Цитомегаловирус (ЦМВ) и листерии являются хорошо известным примером вирусной и бактериальной инфекции, которая может вступать в контакт с клетками трофобласта. После прохождения кишечного барьера бактерии *Listeria monocytogenes* (листериоз) попадают в материнский кровоток, и для дальнейшего преодоления плацентарного барьера выделяют 2 поверхностных белка – интерналин А и Б. Наличие патогенного организма в формирующейся плаценте индуцирует иммунный ответ матери на инфекцию, который может привести к различным осложнениям (отслойка хориона и выкидыш) [23].

В исследовании S. Giakoumelou с соавт. (2016) была изучена восприимчивость плаценты и плода к различным вирусам, поскольку клетки трофобласта были идентифицированы как клетки-мишени, и вирусы (например, ЦМВ) были обнаружены в ткани плода

[24]. Было показано, что ЦМВ in vitro реплицируется в клетках трофобласта в дополнение к эпителиальным, стромальным клеткам и макрофагам, которые являются известными клетками-мишенями вируса. В трофобластах ЦМВ может индуцировать воспалительную реакцию, которая усиливает апоптоз. Было показано, что ЦМВ также активирует TNF- α , что снова приводит к гибели клеток. У женщин ЦМВ приводит к нарушению инвазивной способности, что может привести к выкидышу. Эти результаты позволяют предположить, что ЦМВ-инфекция может привести к плацентарной дисфункции, а также предполагают возможные пути инфицирования плода, приводящие к выкидышу. Бактериальные инфекции, в отличие от вирусов, инициируют совсем другие реакции со стороны иммунной системы матери, однако грамотрицательные и грамположительные бактерии также способны активировать врожденную иммунную систему. Оксид азота и простагландины, продуцируемые в присутствии бактериальных липополисахаридов, вызывают резорбцию плода у мышей. В другом исследовании D.J. Ogando с соавт. (2003) на мышах было продемонстрировано, что воздействие бактериальных липополисахаридов вызывает снижение рецептивной способности эндометрия, неудачу имплантации, снижение инвазии трофобласта и возникновение отслоек хориона [25].

При исследовании микрофлоры влагалища было обнаружено, что количество коагулазонегативного стафилококка и *Gardnerella vaginalis* было значительно выше, а количество *Lactobacillus* было снижено у

пациенток с ретрохориальной гематомой по сравнению с контрольной группой. При такой микрофлоре, как *Chlamydia trachomatis*, *Candida*, *Escherichia coli*, стрептококк группы В, α -стрептококк, *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* статистические различия между пациентками с внутриматочными гематомами и здоровыми беременными отсутствуют [24]. Это флора влагалища наводит на мысль о присутствии бактериального вагиноза, а она в свою очередь повышает риск инфицирования околоплодных вод, преждевременного разрыва плодных оболочек, риск развития преждевременных родов и хориоамнионита.

Бактериальный вагиноз может спровоцировать на ранних сроках беременности ретрохориальную гематому и в дальнейшем спровоцировать осложнения беременности. Проведены многочисленные исследования, подтверждающие роль нарушения микробиотоза влагалища (бактериальный вагиноз) в развитии осложнений беременности, родов и послеродовых инфекционных осложнений [26, 27].

Значение тромбофилии в патогенезе ретрохориальной гематомы / The significance of thrombophilia in the pathogenesis of retrochorial hematoma

Сегодня значение тромбофилии матери в патогенезе осложнений беременности является общепризнанным. Нарушение процесса имплантации, плацентации и трансформации спиральных артерий является характерным для тромбофилии. Антифосфолипидные антитела (АФА) и генетическая тромбофилия повреждают все защитные звенья системы гемостаза: к ним относятся эндотелиальный барьер, естественные антикоагулянты, эндогенный фибринолиз, активация тромбоцитарного звена и прокоагулянтных факторов. Установлено, что компоненты системы гемостаза участвуют не только в регуляции свертывания крови, но и являются медиаторами воспаления.

С началом беременности возникает комплекс трех эндотелиальных поверхностей – фетоплацентарный эндотелий, эндотелий сосудов матки и эндотелий трофобласта. На 21-й день после оплодотворения устанавливается маточно-плацентарный кровоток. Далее происходит контакт сосудов с плазмой матери и с АФА, циркулирующими в крови.

При процессах подготовки к имплантации под действием прогестерона на слизистом слое матки повышается образование ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF), а также в эндометрии наблюдается снижение содержания активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина. Эти механизмы регуляции гемостаза препятствуют образованию геморрагий при внедрении трофобласта в эндометрий. Эмбрион экспрессирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, они нужны для унич-

тожения экстрацеллюлярного матрикса в процессе инвазии трофобласта. АФА повышают синтез PAI-1 и TF, тем самым нарушают протромботические механизмы, процессы фибринолиза и образование фибрина, что может привести к имплантационной недостаточности, тем самым снижая глубину инвазии трофобласта.

Для улучшения имплантации бластоцисты в секреторной фазе менструального цикла клетками стромы эндометрия физиологически повышается экспрессия PAI-1; также она влияет на снижение межклеточного протеолиза, и риск геморрагий в период внедрения трофобласта в эндометрий уменьшается. Нарушение имплантации и недостаточную глубину инвазии трофобласта связывают с высоким уровнем PAI-1.

Знание механизмов действия АФА и генетической тромбофилии высокого тромбогенного риска позволяет проводить патогенетическую терапию и профилактику акушерских осложнений, включая отслойку хориона на ранних сроках беременности.

АФА влияют на все звенья системы гемостаза – на функцию естественных антикоагулянтов, фибринолиз, сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, а также на защитные свойства эндотелия. Остается непонятным, почему у одних пациентов наличие АФА наблюдается без клинических проявлений, в то время как у других пациенток видим яркую клиническую картину с повторяющимися тромбозами и акушерскими осложнениями. АФА – это огромная гетерогенная группа, и может быть, что клиническая картина определяется видами циркулирующих АФА и их сочетаниями (трипл-, дабл-позитивити).

Плацентарная децидуальная васкулопатия является патогенетической причиной возникновения акушерских осложнений при циркуляции АФА. Она возникает вследствие тромботических и нетромботических эффектов АФА, которые приводит к нарушению имплантации трофобласта, отслойкам хориона на раннем сроке беременности, тромбозам и инфарктам плаценты (рис. 10).

Другой причиной образования ретрохориальной гематомы у пациенток с циркуляцией АФА и с наличием инфекционного процесса является присутствие IgM антител к фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину – они препятствуют склеиванию клеток и предотвращают переход цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Это приводит к потерям беременности на ранних сроках гестации.

АФА подавляют выработку хорионического гонадотропина человека трофобластом. Способность к имплантации для эмбриона обеспечивается за счет поверхностных зарядов и конфигурации гликопротеинов; при наличии АФА меняется заряд и конфигурация гликопротеинов и способность к имплантации нарушается. АФА ингибируют уровень IL-3, который влияет на рост трофобласта, способствует имплантации трофобласта, дальнейшему развитию плаценты и

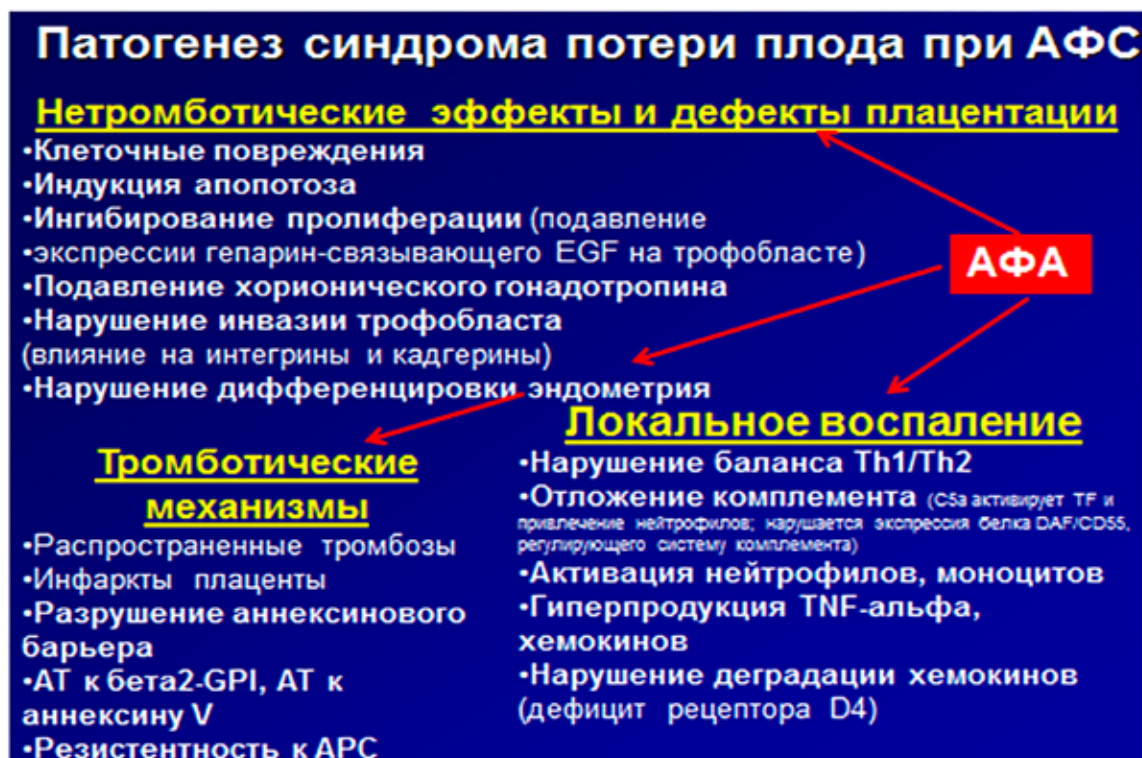


Рисунок 10. Тромботические и нетромботические эффекты антифосфолипидных антител (АФА).

Из выступления А.Д. Макасария 27.09.2019 на XX Юбилейном всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019».

Figure 10. Thrombotic and non-thrombotic effects of antiphospholipid antibodies (AFA).

From the presentation of A.D. Makatsariya at the 20th Anniversary of All-Russian Scientific and Educational Forum «Mother and Child – 2019» (27.09.2019).

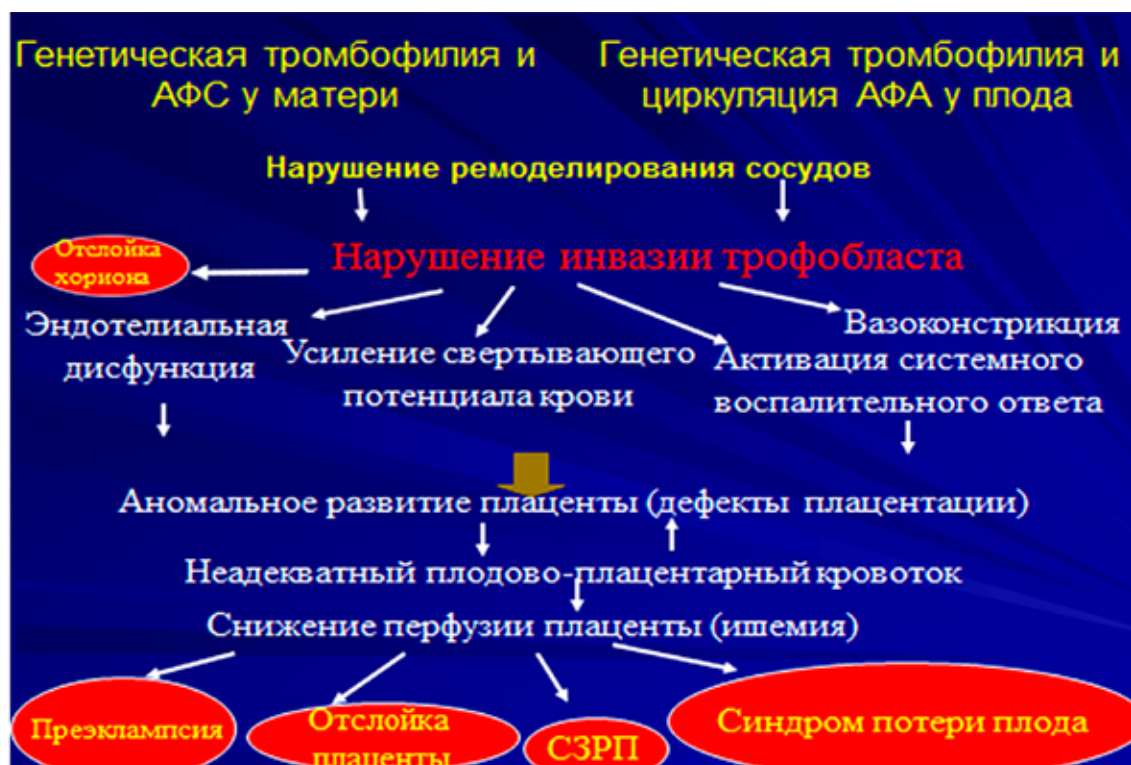


Рисунок 11. Влияние тромбофилии на процесс имплантации эмбриона и формирование плаценты.

Из выступления А.Д. Макасария 27.09.2019 на XX Юбилейном всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019».

Figure 11. The effect of thrombophilia on embryo implantation and placenta formation.

From the presentation of A.D. Makatsariya at the 20th Anniversary of All-Russian Scientific and Educational Forum «Mother and Child – 2019» (27.09.2019).

синтезируется активированными CD-4 лимфоцитами. IL-3 способствует активированию урокиназы, обеспечивающей переход плазминогена в плазмин, и за счет этого способствует фибринолитическим процессам в эндометрии. Поражение эндотелия в микроциркуляторном русле фетоплацентарного комплекса приводит к выраженному тромбозу, отслойке хориона и потере беременности на ранних сроках. В связи с этим одной из причин отслойки хориона и потери беременности при АФС является тромбоз сосудов трофобласта. При наличии хронической персистирующей инфекции часто с ранних сроков беременности наблюдается активность тромбоцитов, гиперкоагуляция крови, которая не соответствует сроку гестации, также снижается антикоагулянтная и фибринолитическая активность. Это свидетельствует о наличии глубоких нарушений гемостаза по сравнению со здоровыми беременными и является показанием для раннего назначения патогенетической терапии (рис. 11).

Одновременное присутствие протромботических и нетромботических эффектов, наличие локального воспалительного ответа и их влияние на трофобласт и эмбрион могут привести к развитию характерной клинической картины: тромбозы в артериальных и венозных сосудах, в системе микроциркуляции, формирование ретрохориальных гематом на ранних сроках беременности, что ведет к потерям беременности и тяжелым поздним акушерским осложнениям, таким как преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода [28].

Литература:

1. Elsasser D.A., Ananth C.V., Prasad V., Vintzileos A.M. For the New Jersey-Placental Abruptio Study Investigators. Diagnosis of placental abruptio: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):125. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.10.005.
2. Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(4):37–46. DOI: 10.17816/JOWD62437-47.
3. Şükür Y.E., Göç G., Köse O. et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(4):239–42. DOI: 10.5152/jtgga.2014.14170.
4. Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A. et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170.
5. Nagy S., Bush M., Stone J. et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94–100. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00403-4.
6. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O. et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205–12. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821568de.
7. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. *М.: Медицина.* 2007. 344 с.
8. Михайлин Е.С. Морфология плаценты у несовершеннолетних женщин. *Международный журнал экспериментального образования.* 2017;(1):141–6.
9. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН.* 2012;67(2):23–34.
10. Александрович Н.В. Динамика васкуляризации ворсин плаценты человека в течение физиологической беременности: Автореф. дис. канд. биол. наук. *М., 2013.* 130 с.
11. Ren Y., Wang H., Qin H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor expression in peripheral blood of patients with pregnancy induced hypertension syndrome and its clinical significance. *Pak J Med Sci.* 2014;30(3):634–7. DOI: 10.12669/pjms.303.4558.
12. Entrican G. Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion. *J Comp Pathol.* 2002;126(2–3):79–94. DOI: 10.1053/jcpa.2001.0539.
13. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S. et al. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134(2):93–119. DOI: 10.1159/000074300.
14. Guleria I., Pollard J.W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med.* 2000;6(5):589–93. DOI: 10.1038/75074.

15. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(9):656–63. DOI: 10.1038/nri886.
16. Gardner L., Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod*. 2003;69(4):1438–46. DOI: 10.1095/biolreprod.103.017574.
17. Joswig A., Gabriel H-D., Kibschull M., Winterhager E. Apoptosis in uterine epithelium and decidua in response to implantation: evidence for two different pathways. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:44. DOI: 10.1186/1477-7827-1-44.
18. Thaxton J.E., Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):482–91. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x.
19. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Molecular regulation. *Placenta*. 2004;25(2–3):114–26. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.10.009.
20. Hertzberg B.S., Middleton W.D. Placenta, Umbilical cord, and cervix. *Ultrasound: The Requisites*. 3rd ed. *Elsevier Health Sciences*, 2015. 469–95.
21. Goldstein C., Hagen-Ansert S.L. First-trimester complications. Textbook of Diagnostic Sonography. 7th ed. *Mosby*, 2011. 1081–102.
22. Asato K., Mekaru K., Heshiki C. et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:41–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.014.
23. Yamada T., Atsuki Y., Wakasaya A. et al. Characteristics of patients with subchorionic hematomas in the second trimester. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):180–4. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01665.x.
24. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–33. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
25. Ogando D.G., Paz D., Cella M., Franchi A.M. The fundamental role of increased production of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced embryonic resorption in mice. *Reproduction*. 2003;125(1):95–110. DOI: 10.1530/rep.0.1250095.
26. Липова Е.В. Урогенитальные инфекции женщин: методологические, клинико-лабораторные подходы к диагностике и терапии: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2004. 252 с.
27. Josset M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;20(Suppl 1):S72–9. DOI: 10.1093/clinids/20.supplement_1.s72.
28. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(4):72–82. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082.

References:

1. Elsasser D.A., Ananth C.V., Prasad V., Vintzileos A.M. For the New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;148(2):125. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.10.005.
2. Kovalyova J.V. Subchorionic hematoma. Causes, pathogenesis, diagnostic and treatment management. [Retrohorial'naya gematoma. Voprosy etiopatogeneza, diagnostiki i terapii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;62(4):37–46. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD62437-47.
3. Şükür Y.E., Göç G., Köse O. et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(4):239–42. DOI: 10.5152/jtgga.2014.14170.
4. Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A. et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):311–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170.
5. Nagy S., Bush M., Stone J. et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):94–100. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00403-4.
6. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O. et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;117(5):1205–12. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821568de.
7. Chekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. Monoclonal antibodies to neurospecific proteins. [Monoklonal'nye antitela k nej-rospecificheskim belkam]. *Moskva: Medicina*, 2007. 341 s. (In Russ.).
8. Mikhaylin E.S. Placental morphology in underage women. [Morfologiya placenty u nesovershennoletnih zhenshchin]. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2017;(1):141–6. (In Russ.).
9. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. VEGF in neoplastic angiogenesis. [Rol' VEGF v razvitii neoplasticheskogo angiogeneza]. *Vestnik RAMN*. 2012;(2):23–33. (In Russ.).
10. Alexandrovich N.V. The dynamics of vascularization of villi of the human placenta during physiological pregnancy. [Dinamika vaskulyarizatsii vrosin placenty cheloveka v techenie fiziologicheskoy beremennosti]. *Avtoref. dis. kand. biol. nauk. Moskva*, 2013. 130 s. (In Russ.).
11. Ren Y., Wang H., Qin H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor expression in peripheral blood of patients with pregnancy induced hypertension syndrome and its clinical significance. *Pak J Med Sci*. 2014;30(3):634–7. DOI: 10.12669/pjms.303.4558.
12. Entrican G. Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion. *J Comp Pathol*. 2002;126(2–3):79–94. DOI: 10.1053/jcpa.2001.0539.
13. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S. et al. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(2):93–119. DOI: 10.1159/000074300.
14. Guleria I., Pollard J.W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med*. 2000;6(5):589–93. DOI: 10.1038/75074.
15. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(9):656–63. DOI: 10.1038/nri886.
16. Gardner L., Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod*. 2003;69(4):1438–46. DOI: 10.1095/biolreprod.103.017574.
17. Joswig A., Gabriel H-D., Kibschull M., Winterhager E. Apoptosis in uterine epithelium and decidua in response to implantation: evidence for two different pathways. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:44. DOI: 10.1186/1477-7827-1-44.
18. Thaxton J.E., Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):482–91. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x.
19. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Molecular regulation. *Placenta*. 2004;25(2–3):114–26. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.10.009.
20. Hertzberg B.S., Middleton W.D. Placenta, Umbilical cord, and cervix. *Ultrasound: The Requisites*. 3rd ed. *Elsevier Health Sciences*, 2015. 469–95.
21. Goldstein C., Hagen-Ansert S.L. First-trimester complications. Textbook of Diagnostic Sonography. 7th ed. *Mosby*, 2011. 1081–102.
22. Asato K., Mekaru K., Heshiki C. et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:41–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.014.

23. Yamada T., Atsuki Y., Wakasaya A. et al. Characteristics of patients with subchorionic hematomas in the second trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(1):180–4. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01665.x.
24. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–33. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
25. Ogando D.G., Paz D., Cella M., Franchi A.M. The fundamental role of increased production of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced embryonic resorption in mice. *Reproduction.* 2003;125(1):95–110. DOI: 10.1530/rep.0.1250095.
26. Lipova E.V. Urogenital infections of women: methodological, clinical and laboratory approaches to diagnosis and therapy. [Urogenital'nye infekcii zhenshchin: metodologicheskie, kliniko-laboratornye podhody k diagnostike i terapii]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2004. 252 s. (In Russ.).
27. Josoet M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;20(Suppl 1):S72–9. DOI: 10.1093/clinids/20.supplement_1.s72.
28. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.M. Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility of treatment with dipyridamole. [Placentarnaya nedostatochnost' pri oslozhnennoj beremennosti i vozmozhnosti primeneniya dipiridamola. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016;10(4):72–82. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082.

Сведения об авторе:

Султангаджиева Хадизат Гасановна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: sultangadzheva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

About the author:

Khadizhat G. Sultangadzheva – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: sultangadzheva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.