



Косцова Л.В.¹ ✉, Гутикова Л.В.¹, Жегздрин О.А.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Городская поликлиника № 6 г. Гродно, Гродно, Беларусь

Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: kostsova94@mail.ru

Резюме

Проведено обследование 30 пациенток с физиологическим течением беременности и 64 беременных с угрозой прерывания с последующим подтверждением диагноза невынашивания. Выявлены общие иммунопатогенетические механизмы прерывания гестации.

34 женщины проходили традиционную прегравидарную подготовку с применением фолиевой кислоты – 400 мкг/сут, йодида калия – 200 мкг/сут внутрь в течение 3 месяцев. 30 женщин по разработанной схеме получали фолиевую кислоту – 400 мкг/сут внутрь 3 месяца, йодид калия – 200 мкг/сут внутрь 3 месяца, пентоксифиллин – 200 мг 3 раза в сутки внутрь 3 недели и витекс священный – 20 мг/сут внутрь 3 месяца с учетом генеза невынашивания беременности.

Высокая клиническая эффективность разработанной схемы (ОШ=3,61) характеризуется тем, что показатель наступления беременности, вынашивания и рождения живого доношенного ребенка в данной подгруппе в 1,73 раза превышает аналогичный показатель подгруппы с традиционной прегравидарной подготовкой.

Ключевые слова: невынашивание беременности ранних сроков, маркеры, прегравидарная подготовка

Kastsova L.¹ ✉, Gutikova L.¹, Zhehdryn A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Polyclinic № 6, Grodno, Belarus

Pregravidary Preparation of Women with Early Pregnancy Miscarriage in the Anamnesis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: kostsova94@mail.ru

Abstract

A survey of 30 pregnant women with a physiological course and 64 pregnant women with early threatening miscarriage followed by confirmation of the diagnosis of miscarriage. Common immunopathogenetic mechanisms of gestation interruption were revealed.

Subgroup 1 (n=34) underwent traditional pregravidary preparation using folic acid – 400 µg, potassium iodide – 200 µg orally for 3 months. Subgroup 2 (n=30) according to the developed scheme received folic acid – 400 µg inside for 3 months, potassium iodide – 200 µg inside for 3 months, pentoxifylline – 200 mg 3 times a day inside for 3 weeks and vitex agnus-castus – 20 mg/day inside for 3 months, taking into account the genesis of miscarriage.

There is a fairly high clinical effectiveness of the scheme developed by us (odds ratio = 3.61), in addition, the rate of pregnancy, gestation and birth of a live full-term baby in this subgroup was 1.73 times higher than the indicator of the subgroup with traditional pre-pregnancy preparation.

Keywords: early pregnancy miscarriage, markers, pregravidary preparation

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе проблема невынашивания беременности приобрела особую клиническую значимость и ее решение относится к числу наиболее приоритетных направлений здравоохранения [1].

Имеются предположения о том, что в основе большинства необъяснимых репродуктивных потерь лежат иммунологические нарушения [2].

По данным ряда авторов, общими иммунопатогенетическими механизмами раннего невынашивания являются синдром системного воспалительного ответа (ССВО), эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция и функциональная недостаточность эндометрия [3].

Так, с одной стороны, теория Томаса Вегмана и соавторов объясняет исход гестации материнскими иммунными реакциями [4]. Для физиологического течения беременности необходимо доминирование противовоспалительных цитокинов и Th2-типа иммунного ответа, тогда как дисбаланс сложной цитокиновой сети в сторону провоспалительных цитокинов и переход к Th1-типу иммунного ответа может являться причиной таких нарушений беременности, как ее невынашивание [4].

При патологическом течении беременности вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов активируются клетки внутренней выстилки сосудов с развитием иммунного воспаления сосудистой стенки (эндотелиоза). Кроме того, эндотелиальные клетки в условиях длительной стимуляции не только становятся клетками-мишенями, но и сами синтезируют ряд провоспалительных цитокинов, выступая таким образом эффекторами, поддерживающими воспалительный ответ [5].

С другой стороны, на фоне развившейся эндотелиальной дисфункции происходит нарушение протромботической и противовоспалительной активности эндотелия и активированные эндотелиоциты начинают высвобождать в больших количествах тканевый фактор, фибронектин, что также увеличивает коагуляционный потенциал крови. При этом создается порочный круг воспалительной трансформации микроциркуляции, прогрессирующей эндотелиальной дисфункции и гемостазиологических нарушений [6].

И наконец, некоторые исследователи отмечают, что на фоне эндотелиальной дисфункции и гемостазиологических нарушений развивается функциональная недостаточность эндометрия, при этом в генезе невынашивания беременности важную роль отводят эндометриальным факторам [7].

Ввиду взаимодействия всех трех механизмов, лежащих в основе невынашивания беременности ранних сроков, разработка патогенетических реабилитационных мероприятий и преграavidарной подготовки даст возможность профилактировать прерывание последующей гестации, что будет способствовать улучшению репродуктивных исходов.

На протяжении последних лет некоторые ученые считали целесообразным проведение корригирующей терапии комбинированными оральными контрацептивами (КОК) с целью нормализации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановления рецепторного аппарата эндометрия после прерывания беременности в течение не менее 6 месяцев, не учитывая наличия репродуктивных планов [8]. Однако женщинам, планирующих беременность в ближайшее время, КОК не могут быть рекомендованы и назначены. Кроме того, известно, что наличие ребаунд-эффекта не доказано, а после отмены этих препаратов вероятность забеременеть такая же, как и без них [9].

Эксперты ВОЗ ранее также рекомендовали воздерживаться от планирования новой беременности после неразвивающейся или выкидыша в течение 6 месяцев [10], однако в настоящее время появились данные о нецелесообразности откладывания зачатия на столь долгий срок [11].

Необходимо отметить, что систематический обзор 2017 года показал, что меньший промежуток времени до зачатия не повышает риска повторной потери беременности и преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и преэклампсии [12].

По данным некоторых авторов, зачатие в первые 3 месяца после потери гестации на ранних сроках может быть ассоциировано не только со снижением вероятности повторного выкидыша, но и с повышением частоты рождения живых детей по сравнению с более поздним наступлением беременности [12].

Во всех странах мира рекомендовано назначать препараты фолиевой кислоты женщине на протяжении 3 месяцев до зачатия и до 12 недель гестации, а также



назначать их мужчине, так как прием каждых 100 мкг фолатов в день снижает долю аномальных сперматозоидов на 3,6% [13].

По данным литературы, с дефицитом фолатов ассоциированы врожденные пороки развития, включая дефект нервной трубки (ДНТ), пороки сердечно-сосудистой системы и головного мозга, аномалии конечностей и мочевыделительной системы, расщелину верхнего нёба, омфалоцеле, синдром Дауна [13].

Кроме того, недостаточное количество фолиевой кислоты в организме женщины связано с повышенным риском таких осложнений беременности, как преждевременные роды, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты и др. [13].

Следует подчеркнуть, что в регионах, эндемичных по дефициту йода, в течение 3 месяцев до зачатия рекомендовано назначение женщинам йодида калия [14]. В Республике Беларусь согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» 2018 года дозировка йодида калия составляет 200 мкг/сут. Дотация этого микроэлемента в рамках прегравидарной подготовки необходима с целью нормального развития головного мозга и нервной системы плода, снижения вероятности гипотиреоза у новорожденных, младенческой смертности и кретинизма [14].

Также, согласно литературным данным и собственному клиническому опыту, пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови, приводит к снижению вязкости крови, улучшению оксигенации тканей. Вследствие применения данного лекарственного средства, которое обладает антиоксидантными, метаболическими и эндотелийпротективными свойствами, улучшается микроциркуляция и снабжение тканей кислородом [15]. Также установлена его способность ингибировать активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов и угнетать синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α [15].

Кроме того, лекарственное средство витекс священный нормализует избыточную секрецию пролактина, которая может возникать после невынашивания беременности ввиду высокого уровня реактивной тревожности, повышает уровни прогестерона, 17 β -эстрадиола и стабилизирует менструальный цикл [16]. Компоненты этого экстракта также обладают противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным, противогрибковым, вазопротекторным действием, а также антиангинальным и седативным действием [16].

Необходимо особенно отметить, что рутинное применение мультивитаминных комплексов не имеет доказанной эффективности в снижении риска как ранних, так и поздних потерь беременности (относительный риск (ОР) 1,04; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,14) [17].

По результатам исследований некоторых ученых, прием до и во время беременности белково-энергетических пищевых добавок также не рекомендован, так как они могут приводить к излишнему набору веса и повышению риска невынашивания. Имеются доказательства того, что сбалансированное питание и умеренные физические нагрузки обеспечивают благоприятное течение гестационного процесса и развитие плода [18].

Поэтому мы считаем обоснованным планирование зачатия через 3 месяца после ранней репродуктивной потери и включение в программу прегравидарной подготовки после невынашивания беременности ранних сроков следующих лекарственных средств: фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина, а

также лекарственного средства растительного происхождения – витекса священного. На период проведения преграavidарной подготовки рекомендуется применение барьерных методов контрацепции (мужской презерватив).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать метод преграavidарной подготовки женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе и доказать его эффективность.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал настоящего исследования: сыворотка и плазма крови, медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 женщин. Все обследуемые пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 64 беременные женщины с угрозой невынашивания беременности с последующим подтверждением диагноза «погибшее плодное яйцо и непузырный занос» (O02.0), «самопроизвольный аборт» (O03) до 12 недель с помощью данных эхографического исследования. Критерии включения: срок беременности 6–12 недель, одноплодная беременность, первичный эпизод невынашивания, отсутствие анатомической, а также тяжелой соматической и гинекологической патологии, наличие репродуктивных планов, информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Группа контроля (n=30) состояла из женщин с нормально протекающей беременностью, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации.

Далее женщинам основной группы после подтверждения диагноза «погибшее плодное яйцо и непузырный занос» (O02.0), «самопроизвольный аборт» (O03) выполнялось инструментальное или медикаментозное опорожнение полости матки с применением антибактериальной и противомикробной терапии с учетом чувствительности.

Группа пациенток после ранней репродуктивной потери (n=64) была разделена на две подгруппы. Подгруппа 1 (n=34) проходила традиционную преграavidарную подготовку с применением фолиевой кислоты – 400 мкг/сут, йодида калия – 200 мкг/сут внутрь в течение 3 месяцев. Подгруппа 2 (n=30) по разработанной схеме получала фолиевую кислоту – 400 мкг/сут внутрь 3 месяца, йодид калия – 200 мкг/сут внутрь 3 месяца, пентоксифиллин – 200 мг 3 раза в сутки внутрь 3 недели и витекс священный – 20 мг/сут внутрь 3 месяца с учетом генеза невынашивания беременности.

При наступлении беременности женщины продолжили прием фолиевой кислоты 400 мкг/сут до 12 недель беременности, йодида калия 200 мкг/сут на протяжении всей беременности.

При ненаступлении беременности было рекомендовано продолжить прием лекарственных средств с учетом выявленных нарушений в генезе ранних репродуктивных потерь.

Также мы оценивали наступление повторной беременности, вынашивание и рождение доношенного ребенка после проведенной преграavidарной подготовки.

У всех обследованных беременных проводился забор крови из вены в области локтевого сгиба на тощак в утренние часы для оценки концентрации интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), фактора роста плаценты (ФРП) и гликоделина в сыворотке крови, фибронектина (ФН) в плазме крови.



Эффективность прегравидарной подготовки оценивалась спустя 3 месяца на основании результатов – IL-6, TNF- α , ФН, гликоделина, а также нормализации менструальной функции и наступления беременности.

Исследование лабораторных показателей осуществлялось с помощью наборов для иммуноферментного анализа с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе SUNRISETECAN при длине волны 450 нм.

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica 10.0» и язык программирования «R» версии 4.1. Описательные статистики численных показателей представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана показателя, Q1, Q3 – первый и третий квартили. Сравнение уровней показателя между двумя группами выполнялось при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни.

Кроме того, были проверены гипотезы об изменении показателей после проведения прегравидарной подготовки в пределах одной группы при помощи критерия знаков. Также оценивался относительный сдвиг, под которым будем понимать отношение разности показателей после и до лечебных мероприятий (Δx) к значению показателя до лечебных мероприятий (x_0), т. е. $\Delta x / x_0$. Для оценки эффективности прегравидарной подготовки женщин после ранней репродуктивной потери были применимы принципы доказательной медицины по Котельникову [19].

Подгруппы женщин были сформированы в соответствии с принципами доказательной медицины – методом рандомизации. Клинические исходы проведенных лечебных мероприятий представлены в таблице сопряженности (см. таблицу).

Для данной таблицы сопряженности точный критерий Фишера указывает на наличие статистически значимых различий в частоте улучшений между группами ($p=0,023$), поэтому представляется перспективным изучить характеристики эффективности схем прегравидарной подготовки, примененной в подгруппе 2, выбрав подгруппу 1 в качестве контроля (группы сравнения).

Для исследования вопроса о наступлении беременности, вынашивании и рождении доношенного ребенка определяли значение следующих показателей при помощи онлайн-калькуляторов:

- ЧБИЛ – частота благоприятных исходов у женщин с применением фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина и витекса священного;
- ЧБИК – частота благоприятных исходов у женщин с применением фолиевой кислоты и йодида калия;
- ПОП – повышение относительной пользы;
- ПАП – повышение абсолютной пользы;
- ЧБНЛ – число женщин, для которых необходимо использовать определенные лечебные мероприятия в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной женщины;
- ОШ – отношение шансов.

Таблица сопряженности признаков «Подгруппа» и «Исход»
Table of conjugacy of the features "Subgroup" and "Outcome"

Подгруппа	Улучшение есть	Улучшений нет	Всего
1. Традиционная прегравидарная подготовка	11 (C)	23 (D)	34 (C + D)
2. Разработанная прегравидарная подготовка	19 (A)	11 (B)	30 (A + B)

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что возраст женщин основной группы составил 28 (25; 34) лет, женщин группы контроля – 28 (25; 30) лет, срок беременности в каждой группе составил 9,9 (8,7; 11,1) недели и 10,6 (9,9; 11,4) недели соответственно ($p>0,05$).

Кроме того, возраст пациенток с прерыванием гестации достоверных отличий не имел, находился в пределах от 19 до 37 лет и составил 28 (26; 34) лет в подгруппе 1 и 28 (25; 32) лет в подгруппе 2 ($p>0,05$).

Срок потери гестации в обеих подгруппах составил 9,4 (8,7; 11,7) недели и 9,9 (8,9; 11,1) недели соответственно ($p>0,05$).

При определении уровня IL-6 в крови беременных выявлены достоверные отличия данного показателя: у женщин с физиологической беременностью IL-6 составил 0,25 (0,226; 0,795) пг/мл, у женщин с угрозой невынашивания – 0,774 (0,426; 1,58) пг/мл ($p<0,05$). При этом уровень TNF- α достоверных отличий не имел и составил 2,15 (0,25; 6,99) пг/мл, 0,512 (0,23; 7,9) пг/мл соответственно ($p>0,05$).

Наблюдаемый сдвиг в сторону провоспалительного цитокина – IL-6, а также тенденция к увеличению сегментоядерных нейтрофилов (63 (56; 67) %), моноцитов (6 (5; 7) %) и СОЭ (8 (5; 13) мм/час) оказались характерными признаками у женщин с угрозой невынашивания ранних сроков, что может свидетельствовать о формировании провоспалительного каскада и являться триггером, запускающим механизмы прерывания беременности.

Концентрация ФРП у женщин с патологическим течением беременности составила 3,38 (1,66; 6,25) пг/мл, в то время как при физиологическом течении его концентрация была выше в 1,5 раза и составила 5,02 (3,94; 15,81) пг/мл ($p<0,05$).

Проведенные нами исследования показали, что концентрация ФН в плазме крови беременных с угрозой невынашивания I триместра гестации составила 332,98 (305,91; 358,03) нг/мл, у женщин с физиологической беременностью этот показатель составил 295,41 (268,23; 325,62) нг/мл ($p<0,05$).

Кроме того, мы выявили низкие показатели уровня гликоделина при патологическом течении беременности – 0,686 (0,412; 15,96) нг/мл, в то время как при физиологическом течении его уровень был выше в 17 раз и составил 11,99 (2,62; 54,23) нг/мл ($p<0,05$).

Снижение концентрации ФРП, гликоделина и повышение уровня ФН характерны для женщин с угрозой невынашивания беременности ранних сроков. По нашему мнению, выявленные маркеры ранних репродуктивных потерь могут лежать в основе развития эндотелиально-гемостазиологических нарушений и функциональной недостаточности эндометрия.

В 2 подгруппах женщин, проходящих преграavidарную подготовку по традиционной и разработанной нами схемам, отмечаются изменения концентрации IL-6. Однако следует отметить, что большее относительное изменение данного показателя наблюдается у женщин в подгруппе с разработанной нами схемой: –0,34 (–0,83; –0,07) против –0,87 (–0,92; –0,30) ($p=0,037$).

Учитывая важность этого биохимического показателя, мы провели его сравнение согласно критерию Манна – Уитни в 2 подгруппах до медикаментозного и инструментального опорожнения полости матки, и его концентрация не имела статистически значимых изменений ($p=0,824$). Однако после преграavidарной подготовки по

разработанной нами схеме IL-6 составил 0,076 (0,068; 0,477) пг/мл против 0,246 (0,222; 0,528) пг/мл, что статистически значимо ($p=0,014$).

При оценке концентрации TNF- α значимых изменений в обеих подгруппах нами не обнаружено, относительные сдвиги также значимо не различались ($p>0,05$). Согласно критерию Манна – Уитни показатель не имел достоверных различий до медикаментозного и инструментального опорожнения полости матки и после прегравидарной подготовки по традиционной и разработанной нами схемам ($p>0,05$).

При анализе уровня гликоделина значимых изменений его концентрации в обеих подгруппах мы не обнаружили. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что в подгруппе 2 отмечены относительные сдвиги по сравнению с другой подгруппой: 0,07 (-0,38; 0,28) против 8,94 (-0,73; 74,37) ($p=0,024$).

Согласно критерию Манна – Уитни достоверных изменений гликоделина в обеих подгруппах до медикаментозного и инструментального опорожнения полости матки нами не обнаружено ($p>0,05$). Вместе с этим в подгруппе женщин после разработанной нами прегравидарной подготовки наблюдается улучшение концентрации этого показателя по сравнению с женщинами с традиционной прегравидарной подготовкой после невынашивания беременности ранних сроков: 14,97 (1,44; 53,25) нг/мл и 0,568 (0,41; 6,15) нг/мл соответственно ($p<0,05$).

Мы проанализировали уровень фибронектина, и существенных изменений его концентрации после прегравидарной подготовки по традиционной схеме не обнаружили, в то время как таковые имеются у женщин после прегравидарной подготовки по разработанной нами схеме. Относительный сдвиг в этой подгруппе оказывается большим и составляет -0,02 (-0,12; 0,07) против -0,13 (-0,28; -0,004) ($p=0,007$).

Достоверных отличий концентрации этого биохимического показателя согласно критерию Манна – Уитни до медикаментозного и инструментального опорожнения полости матки в обеих подгруппах нами обнаружено не было. Однако после разработанной прегравидарной подготовки этот показатель имел значительную динамику в сторону увеличения: 298,34 (229,27; 321,12) нг/мл против 338,5 (302,04; 367,52) нг/мл ($p<0,05$).

Мы наблюдали более быстрое (29 (27; 31) дней) восстановление менструального цикла у женщин в подгруппе 2 по сравнению с подгруппой 1 (43 (38; 52) дня) ($p<0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что в подгруппе 2 ($n=30$) после комплексной прегравидарной подготовки с применением фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина и витекса священный показатель наступления беременности, вынашивания и рождения живого доношенного ребенка наблюдался у 19 женщин (63,33 (45,51; 78,13) %) и в 1,73 раза превышал данный показатель подгруппы 1. Среди женщин после традиционной прегравидарной подготовки ($n=34$) только у 11 (32,35 (19,13; 49,16) %) наблюдалось наступление беременности, вынашивание и рождение живого доношенного ребенка ($p<0,05$).

Кроме того, мы оценивали эффективность прегравидарной подготовки женщин после ранней репродуктивной потери с применением принципов доказательной медицины по Котельникову.

На первом этапе анализа рассчитывали значения вспомогательных показателей:

- частота благоприятных исходов у женщин с применением фолиевой кислоты, йодида калия, пентоксифиллина и витекса священного: ЧБИЛ = $A / (A + B) = 19 / (19 + 11) = 63,33\%$ (95% ДИ 43,91–79,46);

- частота благоприятных исходов у женщин с применением фолиевой кислоты и йодида калия: $\text{ЧБИК} = C / (C + D) = 11 / (11 + 23) = 32,35\%$ (95% ДИ 17,08–50,63).

На втором этапе на основе значений вспомогательных показателей проводили расчет требуемых параметров:

- повышение относительной пользы: $\text{ПОП} = (\text{ЧБИЛ} - \text{ЧБИК}) / \text{ЧБИК} = (63,33 - 32,35) / 32,35 \times 100\% = 95,76\%$ (95% ДИ 12,14–241,7);
- повышение абсолютной пользы: $\text{ПАП} = \text{ЧБИЛ} - \text{ЧБИК} = 63,33\% - 32,35\% = 30,98\%$ (95% ДИ 7,64–54,32);
- для расчета показателя ЧБНЛ требуется получить абсолютное, а не выраженное в процентах количество пациентов, поэтому значение показателя ПАП умножали на 0,01 и подставляли в соответствующую формулу: $\text{ЧБНЛ} = 1 / \text{ПАП} = 1 / 0,3098 = 3,2$ (95% ДИ 1,8–13,1).
3,2 – число женщин, для которых необходимо использовать определенные лечебные мероприятия в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной женщины;
- $\text{ОШ} = (A / B) / (C / D) = (19 / 11) / (11 / 23) = 3,61$ (95% ДИ 1,28–10,15).

Показатель ОШ свидетельствует о том, что применение прегравидарной подготовки по предлагаемой схеме в подгруппе 2 оказалось в 3,61 раза (95% ДИ 1,28–10,15) эффективнее, чем в подгруппе 1.

Таким образом, применение методов доказательной медицины говорит о высокой клинической эффективности разработанной нами прегравидарной подготовки для женщин с ранней репродуктивной потерей в анамнезе по сравнению с традиционной прегравидарной подготовкой.

■ ВЫВОДЫ

1. Разработанная комплексная прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе (фолиевая кислота, йодид калия, пентоксифиллин и витекс священный) влияет на основные звенья патогенеза ранних репродуктивных потерь (провоспалительная реакция, эндотелиально-гемостазиологические нарушения и функциональная недостаточность эндометрия), что подтверждается снижением концентрации IL-6 и фибронектина, повышением уровня гликоделина.
2. Разработанная схема прегравидарной подготовки имеет высокую клиническую эффективность ($\text{ОШ}=3,61$) и может быть рекомендована к широкому применению в практической работе врача – акушера-гинеколога.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Utrobin M.V., Yuryev S.Y. (2018) Immunological and genetic changes as predictors in the loss of pregnancy in the formation of retrochorial hematoma in the first trimester. *Acta Biomedica Scientifica*, vol. 3, no 5, pp. 9–5.
2. Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Sheveleva T.V. (2013) *Miscarriage of pregnancy*. Moscow: GEOTAR-Media, 136 p. (in Russian)
3. Ho S., Winkler-Lowen B., Morrish D.W. (2010) The role of Bcl-2 expression in EGF inhibition of TNF-alpha/IFN-gamma-induced villous trophoblast apoptosis. *Placenta*, vol. 20, no 5–6, pp. 423–430.
4. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. (1993) Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol. Today*, vol. 14, no 7, pp. 353–356. doi: 10.1016/0167-5699(93)90235-D
5. Dimitriadis E. (2010) Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. *Int. J. Dev. Biol.*, vol. 54, no 2–3, pp. 313–322. doi: 10.1387/ijdb.082772ed
6. Harding K.B., Peña-Rosas J.P., Webster A.C. (2017) Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 3, art. CD011761. doi: 10.1002/14651858.CD011761.pub2

7. Balkhanov U.S., Kulinich S.I. (2008) Value of a glycodelin for the forecast of pregnancy preservation. *Siberian Medical Journal*, no 8, pp. 49–51.
8. Boyko E.L., Posiseyeva L.V., Malyskina A.I. (2014) Rehabilitation of married couples with a history of recurrent early pregnancy loss. *Medical Council*, no 9, pp. 17–21.
9. Shatunova E.P., Kalimatova D.M. (2013) Comprehensive approach to rehabilitation of patients after pregnancy termination. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, vol. 13, no 6, pp. 95–98.
10. (2017) *Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors*. Geneva: World Health Organization, 492 p.
11. Radzinsky V.E. (2021) *Anamnesis of an undeveloped pregnancy: rehabilitation and preparation for the next gestation. Methodological recommendations of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS)*. Moscow: Editorial staff of the journal StatusPraesens, 68 p. (in Russian)
12. Kangatharan C., Labram S., Bhattacharya S. (2017) Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, vol. 23, no 2, pp. 221–231. doi: 10.1093/humupd/dmw043
13. Williams P.J., Bulter J.N., Innes B.A. (2011) Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol. Reprod.*, vol. 84, no 6, pp. 1148–1153. doi: 10.1095/biolreprod.110.088351
14. Harding K.B., Peña-Rosas J.P., Webster A.C. (2017) Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 3, no 3, art. CD011761. doi: 10.1002/14651858.CD011761.pub2
15. Dubenko O.Ye. (2016) Vascular and other clinical effects of pentoxifylline (scientific review). *International Neurological Journal*, no 1 (79), pp. 107–110.
16. Ban Y., Xia T., Jing R. (2020) Vitexditerpenoids: structural diversity and pharmacological activity. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 26, no 1, pp. 138–159. doi: 10.2174/1381612825666191216151703
17. Balogun O.O., da Silva Lopes K., Ota E. (2016) Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 5, pp. CD004073. doi: 10.1002/14651858.CD004073.pub4
18. Ota E., Hori H., Mori R. (2015) Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 6, pp. CD000032. doi: 10.1002/14651858.CD000032.pub3
19. Kotelnikov G.P., Spiegell A.S. (2012) *Evidence-based medicine. Scientifically based medical practice*. Moscow: GEOTAR-Media, 242 p. (in Russian)