Е.В. Енькова[1], О.В. Хопёрская[2], О.В. Гайская[2]

МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. акушерства и гинекологии ИДПО;
[2]БУЗ ВО Воронежская городская клиническая больница № 3, г. Воронеж

Резюме. Дан анализ основных принципов ведения женщин при угрозе прерывания беременности в первом триместре. Принимая во внимание полиэтиологичность данной патологии, перед назначением лечения необходимо выявить доминирующий этиологический фактор с целью обоснованного выбора тактики лечения и улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, угрожающий выкидыш, гестагены, гемостатическая терапия, глюкокортикоиды.

Проблема не вынашивания беременности была и остается первостепенной в сфере акушерства и гинекологии, касаясь жизни не только отдельного человека, но и политики, экономики стран. Угроза прерывания осложняет течение беременности в 18 – 23% случаев, а среди всех акушерских осложнений составляет 29,7 [17,32]. К большому сожалению, частота преждевременного прерывания беременности составляет в среднем 20 % от всех беременностей [17], достигая, по данным других авторов 25 - 30% [21] и, не смотря на большую лечебно - профилактическую работу медицинских учреждений, не снижается.

Вопрос о целесообразности назначения сохраняющей терапии на мировом уровне не разрешен. Так в европейских странах не вмешиваются в течение беременности до наступления 12 недель гестации. В нашей стране назначается спазмолитическая, гормональная и гемостатическая терапия с позиций доказательной медицины.

Полученные результаты и их обсуждение. При угрожающем выкидыше необходим физический и половой покой, препараты, расслабляющие миометрий (дротаверина гидрохлорид, ректальные свечи с папаверином, препараты магния). Использование препарата Магне В6 в комплексной угрозы прерывания у женщин с привычным невынашиванием в течение месяца снижает риск развития самопроизвольного выкидыша в 1,8 раза[24].

Используются растительные седативные средства: экстракт валерианы, отвар пустырника).

Препараты фолиевой кислоты назначаются по 0,4 мг/сут, а для лечения гипергомоцистеинемии – 4 – 5 мг/сутки. В настоящее время рекомендуют применять фолиевую кислоту еще до планируемой беременности, что объясняет включение этого компонента в современные КОК. При приеме фолиевой кислоты на этапе предгравидарной подготовки и в первом триместре риск развития пороков нервной трубки снижаетя на 72% [27].

Пожалуй, наибольшее количество работ последних лет посвящено препаратам прогестеронового ряда. Механизм действия прогестерона изучен достаточно хорошо:

именно этот гормон подготавливает эндометрий к имплантации, обеспечивая его секреторную трансформацию. Прогестерон нивелирует действие окситоцина и уменьшает синтез простагландинов, что приводим к релаксации эндометрия; обладает выраженным иммуносупрессивным действием за счет синтеза прогестерон – индуцированного блокирующего фактора и опосредованного увеличения активности Т – хелперов второго типа, а также протеинов, вызывающих апоптоз натуральных киллеров [6]. Применение препаратов прогестеронового ряда изменяет соотношение цитокинов в периферической крови, увеличивая содержание противовоспалительных (ИЛ–4, ИЛ–6, ИЛ–10, ГМКСФ) и уменьшая количество провоспалительных(ИЛ–1β, ФНО–α, ИНФ–γ), приближая его на 65% к соотношению при нормальной беременности [23].

В работе EI–Zibdeh M.Y. докладывается о результатах применения дидрогестерона у женщин, страдающих привычным выкидышем и при начавшемся выкидыше [26]. В обоих исследованиях демонстрируются более благоприятные исходы в сравнении с группами, не получавшими гестагенной поддержки. При сравнении двух групп женщин с отягощенным акушерским анамнезом, в первой из которых дюфастон принимался в качестве предгравидарной подготовки, во второй – с момента установления факта зачатия, обнаружена меньшая частота развития угрозы прерывания и раннего токсикоза в первой группе [5]. Помимо того, гестагены уменьшают длительность кровянистых выделений до 2,82 +1,9 суток в сравнении с 3,15 +1,5 сутками при отсутствии прогестероновой поддержки [13].

В работах многих авторов докладывается о положительном влиянии препаратов прогестерона на дальнейшее течение беременности. Так, частота рецидивирования угрозы прерывания снижается на 20% [1,9]. Согласно данным Миронова А.В., частота невынашивания беременности во втором триместре в 2 раза ниже при приеме гестагенов с первого триместра [13]. На фоне терапии дидрогестероном снижается частота развития ФПН на 24,4%, а преэклампсии – на 11,2% [11]. На фоне приема дюфастона в 2,5 раза снижается частота госпитализаций по поводу раннего токсикоза, что объясняется снижением уровня лептина, являющегося предиктором токсикоза [7].

Ряд авторов также в своих исследованиях отмечали улучшение прогнозов развития неврологической патологии у новорожденных, матери которых принимали гестагены во время беременности [11,20].

Профилактика и лечение плацентарной недостаточности осуществляется при помощи таких метаболически активных препаратов, как актовегин 200 мг – 5,0 мл внутривенно капельно №5-10 и пирацетам 20%-5,0 мл внутривенно капельно №5-10.

Наличие кровянистых выделений из половых путей является показанием к назначению гемостатической терапии: транексам (ингибитор фибринолиза) и этамзилат (активатор образования тромбопластина).

В случае ВГКН и смешанной формы гиперандрогении для защиты плода от собственных андрогенов матери назначается глюкокортикоидная терапия дексаметазоном, а при аутоиммунных нарушениях (для уменьшения антителообразования и иммуносупрессии) – метилпреднизолоном, последний в меньшей степени проникает через плацентарный барьер. Доказана эффективность применения глюкокортикоидной терапии на этапе предгестационной подготовки при аутоиммунной патологии и высоком уровне естественных киллеров в эндометрии [33]. В работе П.А. Кирющенкова (2001) терапия метилпреднизолоном применялась при наличии антител к ХГЧ в первом триместре беременности с хорошим эффектом. Терапия глюкокортикоидными препаратами в первом триместре не влияет на частоту рецидивов угрозы прерывания во втором и третьем триместрах [13].Однако, использование глюкокортикоидов приводит к задержке внутриматочного роста и гипотрофии при рождении. Иммуносупрессивное действие проявляется в увеличении частоты ОРЗ у беременных и высокой заболеваемости новорожденных инфекционно – воспалительными заболеваниями. Увеличение двигательной активности плода на фоне приема глюкокртикоидов является фактором риска обвития пуповины вокруг частей тела плода [25].

Непрерывная терапия низкомолекулярным гепарином у пациенток с АФС, начиная с первого триместра, в 98,9% случаев позволяет избежать серьезных тромботических осложнений и предотвратить потерю плода. Монотерапия антиагрегантами менее эффективна и позволяет достигнуть положительного эффекта только в 42% случаев [22]. Поэтому Основоположник профилактики и лечения невынашивания беременности, Сидельникова В.М. (2013), рекомендовала совместное назначение антиагрегантов (курантил N в дозе 25 мг трижды в сутки, ацетилсалициловая кислота – 100 мг 1 раз в сутки) и антикоагулянтов (фрагмин – 2500 – 5000 Ед 1 р/сут или фраксипарин 0,3 – 0,6 мл 1р/сут подкожно).

Назначение иммуноглобулинов при антифосфолипидном синдроме основано на их способности уменьшать синтез и ингибировать АФА, а также снижать активность и цитотоксичность естественных киллеров в эндометрии и периферической крови. Иммуноглобулины относятся к дорогостоящим препаратам, способны вызывать аллергические реакции, головную боль, тошноту, понижение артериального давления. На фоне терапии иммуноглобулинами беременные чаще переносят ОРЗ. Существует риск передачи вирусной инфекции. Учитывая вышеперечисленное, в настоящее время создают схемы терапии с использованием низких доз иммуноглобулинов. Доложено об успешном лечении беременных с привычным невынашиванием и АФС иммуноглобулином в курсовой дозе 0,5г/кг [28].

В работе R.B Stricker и соавт. иммуноглобулин в дозе 0,2 г/кг применялся в качестве предгестационной подготовки, а также во время беременности у женщин с репродуктивными потерями аутоиммунной природы в анамнезе, что в 95% случаев привело к рождению живого ребенка [31].

Оксигенотерапия – один из распространенных методов коррекции гипоксии. В настоящее время известны такие методы кислородотерапии как ГБО, при которой возрастает парциальное давление кислорода в альвеолах, усиливается связывание его с гемоглобином, а также происходит диффузия кислорода в плазму крови, в которой он находится в физически растворенном состоянии. Растворенный кислород поступает в ткани путем диффузии и легко проникает через плацентарный барьер. ГБО оказывает положительный эффект при анемии, стимулирует эритропоэз, улучшает микроциркуляцию, восстанавливает клеточный метаболизм, активируя угнетенные после гипоксии дыхательные ферменты [16]. Однако существует риск токсического воздействия гипероксии за счет образования свободных радикалов, поэтому ГБО необходимо сочетать с антиоксидантной терапией [4].

Качалина Т.С., Перетягин С.П. предложили метод лечения угрозы прерывания озонированным физраствором 3 – 5ти – дневным курсом.

Радзинский В.Е и соавт. продемонстрировали более «мягкую» альтернативу ГБО - энтеральную оксигенацию («Кислородный коктейль»).

Меджидова Д.Р. и соавт. доложили об эффективности интравагинального применения озонированного оливкового масла «Суперозонит» в комплексной терапии дисбиотических нарушении влагалища и неспецифических вагинитов [12]. Отмечено увеличение колонизации лактобацилл в микробиоцинозе влагалища в 3 раза по сравнению с терапией антибактериальными препаратами местного применения, уменьшение процентного соотношения условно – патогенной микрофлоры, элиминация таких возбудителей как Gardnerella vag. и Staphylococcus aureus, снижение роста грибов рода Candida.

Применение плазмафереза позволяет снизить активность аутоиммунного процесса, улучшить реологические свойства крови, уменьшить эндогенную интоксикацию. Плазмаферез может быть использован в комплексной терапии при нарушениях в системе гемостаза. В крови беременных, получавших общепринятую терапию угрозы прерывания совместно с плазмаферезом, снизились показатели МДА и молекул средней массы в значительно большей степени в сравнении с общепринятой терапией [15]. В исследовании Камиловой Н.М. и соавт. была продемонстрирована эффективность комбинированной терапии АФС, включающей плазмаферез с ультрафиолетовым облучением крови совместно с малыми дозами медикаментов [8]. Нормальное протекание беременности и рождение живого ребенка у женщин с АФС, получавших комбинированную терапию, на 42,8% выше, чем при медикаментозной терапии. Плазмаферез особенно показан при наличии аллергических реакций на антикоагулянты и антиагреганты, высокой активности аутоиммунного процесса, выраженной генерализованной гиперкоагуляции, обострении гастрита или ЯБЖ и ДПК [22].

Для немедикаментозного лечения неврозоподобных состояний при беременности применяется транскраниальная электроседация. Метод основан на стимуляции истощенных под воздействием хронического стресса эндорфинных и серотонинергических структур головного мозга, приводит к улучшению синаптической передачи, улучшению кровообращения и метаболизма. Седативный эффект доказан при ЭЭГ [2].

Патогенетически обоснована антиоксидантная терапия. К антиоксидантам относятся витамины (аскорбиновая кислота, бета – каротин, альфа – токоферола ацетат), микроэлементы (селен, медь, цинк, марганец и хром), аминокислоты (метионин, таурин, тирозин, цистеин), мелатонин, биофлавоноиды, коэнзим Q10, липоевая и янтарная кислоты, а также липиды. Эффективность применения антиоксидантов в составе терапевтических мероприятий при угрозе прерывания беременности и невынашивании неоднократно доказана. Так в работе Сидоровой И.С. сообщается о важной роли комплексного лечения, включающего терапию антиоксидантами, хронического эндометрита и сопряженных с ним осложнений беременности [18].

Приятным аспектом применения антиоксидантной терапии у беременных является отсутствие побочных эффектов при приеме большинства синтетических антиоксидантов.

Омега – 3 – полиненасыщенные жирные кислоты ингибируют выработку арахидоновой кислоты, что приводит к снижению уровня тромбоксана А II и факторов свертывания крови, уменьшению вязкости крови, увеличению эластичности мембран эритроцитов, активации системы фибринолиза и улучшению реологических свойств крови [3], что позволяет подумать о патогенетически обоснованном включении препаратов полиненасыщенных жирных кислот в схемы терапии при тромбофилических состояниях. Ретинола ацетат участвует в метаболизме стероидных гормонов, что делает актуальным его использование при гиперандрогении как яичникового, так и надпочечникового генеза, особенно в сроки с 4 по 12 недели гестации [19].

Профилактика и лечение невынашивания беременности даже при установленной этиологии - сложная задача, требующая комплексной терапии с включением в традиционные схемы антиоксидантов в составе витаминно – минеральных комплексов, так как действие большинства витаминов и минералов взаимосвязано. Так существует синергизм между антиоксидантами (витамин А, селен, цинк) и йодом, а метаболизм фолиевой кислоты невозможен без витаминов группы В.

Применение сбалансированных витаминно – минеральных комплексов во время беременности способствует профилактике и коррекции гипергомоцистеинемии, эндотелиальной дисфункции, формированию антиоксидантного резерва организма, нормализует реологические свойства крови и гормональный фон, обеспечивает поддержку процесса плацентации, позволяет осуществить профилактику анемии и гипоксии [14].

Основным методом лечения неполного выкидыша и неразвивающейся беременности в нашей стране является выскабливание полости матки или вакуум – аспирация на фоне антибактериальной терапии. После хирургического лечения необходимы реабилитационные мероприятия. Назначают средства, способствующие сокращению матки (окситоцин), антиоксидантную терапию, для нормализации работы гипоталамо – гипофизарно – яичниковой системы и восстановления рецептивности поврежденного эндометрия (КОК ,сроком не менее 3 месяцев). Профилактика резус – иммунизации проводится резус – отрицательным женщинам со сроком беременности более 7 недель при беременности от резус – положительного партнера в течение 72 часов после выскабливания анти – резус- иммуноглобулином (300 мкг в/м) [22].

Выводы. Поиск оптимальной индивидиализированной схемы диагностики и лечения многочисленных форм невынашивания являются оправданными, ведь каждая беременность имеет как медицинскую, так и социальную значимость, а расширение знаний о патогенезе невынашивания беременности будет способствовать непрерывному поиску и разработке принципиально новых методов клинического ведения пациенток с синдромом потери плода.

Литература.

1. Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести/Н.В.Афанасьева, А.Н.Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – т.3,№ 2. – с. 7 – 13.

2. Гокоева Л.К., Цаллагова Л.В., Зангиева Ф.А. Использование преформированных факторов для коррекции психоэмоциональных расстройств у беременных. Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя», 2011.

3. Фармакология спорта / Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др; под общ. Ред. С .А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. – К.:Олимп. Литература, 2010.

4. Демуров Е.А., Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А. Адатпивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.; Медицина, 1994.– 318 с.

5. Зайдиева З.С., Прозоров В.В., Карапетян Т.Э. Прогестероновая поддержка при планировании беременности у женщин с высоким инфекционным риском. // Русский медицинский журнал.–2006.– Т.11, № 1.– С.25–28.

6. Запертова Е. Ю. Роль ряда цитокинов и интегринов в генезе привычного невынашивания беременности: автореф. дис.канд. мед.наук.-Москва, 2005. – 130 с.

7. Игнатко И.В., Гониянц Г.Г. «Уровень сывороточного лептина у беременных с ранним токсикозом» Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума Мать и дитя Москва Центр международной торговли 29 сентября—2 октября 2009г. Москва.

8. Камилова Н.М., Ахмедзаде В.А., Султанова И.А., Гусейнова П.М. «Клиническое значение гемостазиологических показателей у беременных с антифосфолипидным синдромом.” Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума Мать и дитя Москва Центр международной торговли 29 сентября—2 октября 2009г. Москва.

9. Кильдьюшов А.Н. Оптимизация комплексной терапии гестоза: автореф.дис. доктора мед.наук.- Москва,2004. – 270 с.

10. Кудинова Е.Г. Сибирский Медицинский Журнал (Г. Томск) Выпуск№ 4 / том 27 / 2012

11. А.М. Кушанова. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у женщин с угрожающим выкидышем в раннем сроке. ВЕСТНИК Кыргызско-Российского Славянского университета [Том 7 № 3 2007г.]

12. Меджидова Д.Р., Нурмагомедова С.С., Омаров Н.С. – М., Казиева С.Э. «Оптимизация лечения пациенток с привычной потерей беременности инфекционного генеза». Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя», 2011. Россия, г. Махачкала, Дагестанская Государственная Медицинская Академия, кафедра акушерства и гинекологии ФПК ППС.

13. Миронов Алексей Валентинович Отдаленные результаты лечения невынашивания беременности в первом триместре: автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва, 2008

14. Мозговая Е.В. Оценка клинической эффективности витаминно–минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности . 2011 РМЖ Мозговая Е.В., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Новикова Т.Д.

15. Паршин А.В. , Салов И.А. , Глухова Т.Н. «Влияние плазмафереза на системные метаболические расстройства при угрожающем прерывании беременности герпетической этиологии». Журнал «Фундаментальные исследования» № 10 ч. 1,2011.

16. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные структуры. – М.: МИА, 2003, 720 с.

17. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности - современный взгляд напроблему / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. - С. 24-27.

18. Сидорова И.С. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и её коррекция Текст. / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. - № 1. - С. 1416.

19. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Первый триместр беременности: особенности течения и роль витаминно–минеральных комплексов. Русский медицинский журнал 2011 № 20

20. Тапильская Н.И., Корхов В.В. Гестагены в акушерско – гинекологической практике. Руководство для врачей. 2005.

21. Тетруашвили Н.К. Клинико – анамнестический анализ и структура причин привычных ранних потерь беременности. / Н.К. Тетруашвили // Врач. – 2008. - №7.

22. Клиническое руководство под редакцией А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, И.В. Игнатко, Л.Д. Белоцерковцевой «Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение», Москва, 2011

23. Усова А.В. Оценка основных показателей цитокинового профиля у женщин с угрозой прерывания беременности на фоне ее лечения: автореф.дис.канд.мед.наук.- Омск,2010. – 123 с.

24. Шмаков Р.Г. Применение магния в акушерстве // Лечащий врач. 2010. № 11. С. 15–20.

25. Шустикова Е.Ф. « Осложнения глюкокортикоидной терапии при беременности» Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя», 2011.

26. EI –Zibdeh M.Y. Randomized study comparing the efficacy of reducing spontaneous abortion following treatment with a dydrogesterone and human chorionic gonadotrophin (hCG).–Fertil. Steril.– 1998.– Vol.70.– P.77–78.

27. Elwood M., Little J., Elwood J.H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxfords: Oxford University Press, 1992

28. Kotlan B., Padanyi A., Batorfi J. et al. Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss - successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. Am J Reprod Immunol 2006;6:331-340.

29. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online 2010;20: 711–723.

30. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD007411.

31. Stricker R.B., Winger E.E. Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. Am J Reprod Immunol 2005;5:54:390-396.

32. Terrone D. A., Rinehart B. K., Kimmel E. S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis // Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (6): 1477–1482.

33. Quenby S., Nik H., Innes B. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24:1. P. 45–54.

Abstract

E.V.Enkova, O.V. Hoperskaya, O.V.Gaiskaya

METHODS OF MEDICAMENTOUS CORRECTION OF THE PATHOLOGIC COURSE OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Voronezh State Medical University, dep. of obstetrics and gynecology

The article describes the main principles of management of women with threatened abortion in the first trimester. Taking into account polyetiological this disease, before the appointment of treatment it is necessary to identify the dominant etiologic factor in order to rationalize the choice of treatment and improve perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, miscarriage, progestins, hemostatic therapy, glucocorticoids.

References.

1. Afanas'eva N. V. Outcomes of pregnancy and birth with placental insufficiency of varying severity/N.V.Afanasyeva, A. N. Strizhakov // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2007. vol. 3, No. 2. – p. 7 – 13.

2. Hokoeva L. K., Tsallagova L. V.,, Zangieva F.A. The use of preformed factors for the correction of psychoemotional disorders in pregnant women. Materials of the V Regional scientific forum "Mother and child", 2011.

3. Pharmacology sports / Gorchakova N. A. Gudivok Y. S., Gunina L. M. and others; under total Ed. S.A. Oleynyk, L. M. Gunina, R. D. Seyfulla. – K.:Olympus. Literature, 2010.

4. Demurov E. A., Litvitsky P. F., Sandrikov V. A. Adatepe and pathogenic effects of reperfusion and reoxygenation of the myocardium. M.; Medicine, 1994.– 318 p.

5. Zaidieva Z. S., Prozorov V. V., Karapetyan T. E. Progesterona support in planning of pregnancy in women with high infectious risk. // Russian medical journal.-2006.– V. 11, № 1.– P. 25–28.

6. Zapertova E. Y. The role of several cytokines and integrins in the genesis of habitual miscarriage: authoref. dis.Cand. med.Sciences.-Moscow, 2005. – 130 p.

7. Ignatko I. V., Goniyanc G. G. "Serum levels of leptin in pregnant women with early toxemia." Materials of the X jubilee all-Russian scientific forum Mother and child Moscow world trade Center from 29 September to 2 October 2009. Moscow.

8. Kamilova N. M. Ahmedzadeh, V. A., Sultanova I. A., Huseynova P. M. "Clinical significance of hemostatic parameters in pregnant women with antiphospholipid syndrome." Materials X jubilee all-Russian scientific forum Mother and child Moscow world trade Center from 29 September to 2 October 2009. Moscow.

9. Kildyushov A. N. Optimization of complex treatment of preeclampsia: author.dis. Dr. med.Sciences.- Moscow,2004. – 270 p.

10. Kudinova E. G. Siberian Medical Journal (Tomsk) Issue No. 4 / volume 27 / 2012

11. A. M. Kouchanova. Features of cellular and humoral immunity in women with threatening miscarriage in the early period. BULLETIN of the Kyrgyz-Russian Slavic University [Volume 7 No. 3 2007.]

12. Medzhidova D. R., Nurmagomedova S. S., Omarov N.S. – M., Kazieva S. E. "Optimizing treatment for patients with recurrent loss of pregnancy infectious Genesis". Materials of the V Regional scientific forum "Mother and child", 2011. Russia, Makhachkala, Dagestan State Medical Academy, Department of obstetrics and gynecology FPC PPP.

13. Mironov A. V. Long-term results of treatment of miscarriage in the first trimester: author. dis. Cand. med. Sciences.- Moscow, 2008

14. Mozgovaya E. V. Estimation of clinical efficacy of vitamin–mineral complex Elevit pronatal for the prevention of iron deficiency anemia and preeclampsia during pregnancy . 2011 breast cancer Mozgovaya E. V., Prokopenko V. M., Oparina T. I., Novikova T. D.

15. Parshin A. V., Salov I. A. , Glukhova T. N. "The influence of plasmapheresis on systemic metabolic disorders in threatened abortion herpetic etiology". The journal "Fundamental research" № 10 a.m. 1,2011.

16. Radzinsky V. E., Milovanov A. P. Extraembryonal structure. – M.: MIA, 2003, 720 p.

17. Sidelnikova V. M. Miscarriage - a modern view of neproblema / Sidelnikova V. M. // Obstetrics and gynecology. - 2007. - No. 5. - P. 24-27.

18. Sidorova I. S. Recurrent miscarriage: impaired antioxidant defense and its correction. Text. / I. S. Sidorova, A. L Unanyan // the Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2009. - No. 1. - S. 1416.

19. Sidorova I. S., Unanyan A. L. the First trimester of pregnancy: characteristics of the course and the role of vitamin–mineral complexes. Russian medical journal 2011 No. 20

20. Tapilskaya N.I. Korkhov V.V. Progestins in obstetrical and gynecological practice. A guide for physicians. 2005.

21. Tetruashvili N. K. Clinical and anamnestic analysis and the structure of the usual causes of early pregnancy losses. / N. To. Tetruashvili // Doctor. – 2008. - No. 7.

22. Clinical guide, edited by A. N. Strizhakova, A. I. Davydova, I. V. Ignatko, L. D. Belotserkovtseva "Miscarriage: pathogenesis, diagnosis and treatment", Moscow, 2011

23. Usova A.V. Estimation of the main indicators of cytokine profile in women with threatened abortion on the basis of her treatment: abstract.dis.Cand.med.Sciences.- Omsk,2010. – 123 p.

24. Shmakov R. G. Use of magnesium in obstetrics // Attending physician. 2010. No. 11. S. 15-20.

25. Shustikova E. F. "complications of glucocorticoid therapy in pregnancy" Materials of the V Regional scientific forum "Mother and child", 2011.

26. EI –Zibdeh, M. Y. Randomized study comparing the efficacy of reducing spontaneous abortion following treatment with a dydrogesterone and human chorionic gonadotrophin (hCG).–Fertil. Steril.-1998.– Vol.70.– P. 77–78.

27. Elwood M., Little, J., Elwood, J. H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxfords: Oxford University Press, 1992

28. Kotlan B., Padanyi A., Batorfi J. et al. Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss - successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. Am J Reprod Immunol 2006;6:331-340.

29. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online 2010;20: 711-723.

30. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD007411.

31. Stricker R. B., Winger, E. E. Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. Am J Reprod Immunol 2005;5:54:390-396.

32. Terrone D. A., Rinehart, B. K., Kimmel, E. S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis // Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (6): 1477-1482.

33. S. Quenby, H. Nik, B. Innes Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24:1. P. 45-54.

Сведения об авторах: Енькова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ВГМУ, начальник ЦСС, enkova@bk.ru; Гайская Ольга Викторовна - соискатель кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ВГМУ, врач акушер – гинеколог БУЗ ВО «ВГКБ№3», olia – bajanova@yandex.ru; Хоперская Ольга Викторовна - соискатель кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ВГМУ, врач акушер – гинеколог БУЗ ВО «ВГКБ№3». smv25.05.87@mail.ru.