

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ ГЕМАТОМЫ

КАК ПРИЧИНА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Отношение акушеров-гинекологов к внутриматочным гематомам претерпело серьезную метаморфозу на протяжении последних 15–20 лет. Первые систематизированные обзоры не обнаруживали риска свершившегося кровоизлияния для будущей гестации, если эмбрион/плод «переживал» угрозу отторжения. В то же время значимость экзогенных причин угрожающего выкидыша преувеличивалась в ущерб пониманию эндогенных процессов, приводящих к нарушениям гормонально-иммунного взаимодействия и диалога между матерью и плодом. По мере накопления свидетельств о поздних гестационных осложнениях стала очевидной мнимость благополучия в течении беременности после разрешения внутриматочных гематом. Особую опасность представляют ретрохориальные гематомы, возникшие в I триместре беременности. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что угрожающий выкидыш, сутью которого является отслойка хориона, необходимо лечить, и не с помощью постельного режима и спазмолитиков, а применяя средства, воздействующие на универсальную причину отторжения плодного яйца, – прогестогены.

Ключевые слова: внутриматочная гематома, субхориальная гематома, угрожающий выкидыш, невынашивание беременности, осложнения беременности, дидрогестерон.

I.V. KUZNETSOVA, MD, Prof., First Sechenov Moscow State Medical University
INTRAUTERINE HEMATOMAS AS A REASON OF COMPLICATED PREGNANCY COURSE

The attitude of obstetricians-gynecologists to intrauterine hematoma has undergone a serious metamorphosis over the past 15–20 years. The first systematic surveys did not detect a risk of hemorrhage for a future pregnancy, if the embryo/fetus «survived» the threat of rejection. At the same time, the importance of exogenous causes of threatened miscarriage was exaggerated to the detriment of understanding of the endogenous processes that lead to disturbances of hormonal-immune interaction and dialogue between the mother and the fetus. As far as accumulation of evidence of late gestational complications the hollowness of well-being in pregnancy after intrauterine resolution of hematomas became apparent. Retrochorial hematomas that occurred in the first trimester of pregnancy are of particular importance. Today no one doubts that threatened miscarriage, the essence of which is detachment of the chorion, must be treated not by bed rest and antispasmodics, but by applying means acting on the universal reason of the gestational sac rejection – progestogens.

Keywords: intrauterine hematoma, hematoma shoreline, threatened miscarriage, miscarriage, complications of pregnancy, dydrogesterone.

Внутриматочная гематома – нередкая находка при рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ), особенно в I триместре беременности. В популяции частота внутриматочных гематом варьирует в пределах от 0,5 до 39,5% в зависимости от выборки и гестационного срока [1, 2]. Внутриматочные гематомы подразделяют на 3 типа соответственно их локализации: субхориальные, расположенные между миометрием и пластами хориона, в т. ч. краевые отслойки (81%), ретроплацентарные – между плацентой и миометрием (16%), преплацентарные (субамниотические) – между плацентой и амниотической оболочкой (4%) [3]. Выделяют также массивную субхорионическую гематому (занос Бреуса), практически всегда имеющую неблагоприятный прогноз для беременности [4, 5]. Относительная редкость субамниотических и массивных субхорионических гематом, отсутствие данных о негативных исходах при субамниотических гематомах и, напротив, очевидно плохой исход при заносе Бреуса обуславливают фокусирование внимания исследователей на ретроплацентарных и субхориальных гематомах, и особенно в I триместре беременности, когда вопрос о пролонгировании или прерывании беременности актуален, а медикаментозная поддержка гестации возможна.

Фактически отслойка хориона в I триместре беременности, с наличием или отсутствием наружного кро-

вотечения, становится первым шагом на пути к самопроизвольному выкидышу и совершенно справедливо рассматривается как угрожающий аборт. Причины возникновения отслойки хориона многообразны, условно их можно разделить на факторы, связанные с самим эмбрионом, и состояния, ведущие к нарушению диалога «мать – плод» [6].

Частое выявление хромосомных aberrаций и других серьезных аномалий развития при изучении материала из полости матки при ранних спонтанных выкидышах стало основанием для концепции «невмешательства» при угрозе невынашивания беременности в I триместре. Механизм прерывания беременности в этих ситуациях связан с недостаточной продукцией хорионического гонадотропина (ХГ) первичными ворсинками синцитиотрофобласта с последующим уменьшением синтеза прогестерона желтым телом яичника [7] и, бесспорно, представляет собой реализацию биологической защиты от рождения неполноценного потомства. Следует отметить, однако, что главным прицелом этого защитного механизма является доимплантационная стадия развития. Изучение хромосомного состава бластомеров с помощью геномной гибридизации показало наличие, по крайней мере, единичной хромосомной аномалии в одной или нескольких клетках более чем в 90% образцах [8].

Снижение активности аномального трофобласта приводит к неполноценной инвазии, и беременность прерывается во временных пределах менструального цикла [9]. Небольшая часть аномальных зародышей преодолевает имплантацию и в случаях сохраненной жизнеспособности, например при синдромах Дауна, Шерешевского – Тернера или Клайнфельтера, может развиваться до окончания гестационного срока и благополучного родоразрешения. Тем не менее невысокая частота хромосомных заболеваний в популяции объясняется не редкостью нарушения процесса первого мейотического деления, а действием, хотя и немного запоздалым, механизма биологической защиты: 80% плодов – носителей дефекта погибают до рождения [10]. Таким образом, в большинстве случаев организм самостоятельно справляется с неудачными беременностями. Более того, попытки сохранить нежизнеспособный зародыш никогда не бывают успешными. Поэтому аргументы сторонников «невмешательства» в предотвращении спонтанных выкидышей можно считать обоснованными только в том случае, если мы, во-первых, считаем себя способными сохранить то, от чего организм намеревается избавиться, и, во-вторых, если мы отказываемся признавать существование иных причин выкидыша, кроме ассоциированных с аномалией зародыша.

Роль эндометрия в осуществлении имплантации трудно переоценить. Помимо подготовки к восприятию плодного яйца, децидуализированные стромальные клетки эндометрия выступают в качестве биосенсоров, проверяя бластоцисту на «пригодность» [11]. Однако «пригодность» самого эндометрия к ранней гестации может быть скомпрометирована накопленным ранее грузом иммунных и эндокринных нарушений, хроническим воспалением и другими заболеваниями и состояниями, отражающимися на функции этого органа. И эти отклонения от нормы отнюдь не являются казуистическими.

Причины возникновения отслойки хориона многообразны, условно их можно разделить на факторы, связанные с самим эмбрионом, и состояния, ведущие к нарушению диалога «мать – плод»

Антифосфолипидный синдром – яркое проявление иммунной агрессии матери в отношении беременности – встречается в популяции с частотой около 5%, достигая 27–42% среди пациенток с привычным самопроизвольным выкидышем [12]. Сенсибилизация к фосфолипидам (фосфосерин, фосфохолин) нарушает раннее развитие беременности начиная со стадии имплантации. Аутоиммунная агрессия сопровождается воспалением и нарушением микроциркуляции, тромботическими осложнениями на всех этапах гестации. Повышение тромботических рисков с нежелательными клиническими исходами провоцируется также генетическими тромбофилиями, в ряду которых наиболее значимы дефекты генов факторов свертывания II (ген *F2*) и V (ген *F5*). Ген *F5* кодирует плаз-

матический белок, регулирующий коагуляцию крови и выступающий в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин. В каскаде свертывающей системы крови активация фактора V осуществляется белком тромбином, кодируемым геном *F2*. Активирующие мутации *F2* и *F5*, таким образом, значительно повышают риск тромбообразования. Дополнительным фактором выступает дефицит естественных антикоагулянтов, в частности активированного протеина С [13].

Изучение хромосомного состава бластомеров с помощью геномной гибридизации показало наличие, по крайней мере, единичной хромосомной аномалии в одной или нескольких клетках более чем в 90% образцах

Иммунная агрессия становится причиной выкидыша и при хроническом эндометрите – синдроме, связанном с патологическим воспалительным состоянием эндометрия. При хроническом эндометрите в ткани определяется повышенный уровень цитотоксических клеток, увеличение общего числа Т-лимфоцитов и медиаторный дисбаланс, который выражается в повышении уровней провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (TNF) α , TNF- β , усиление экспрессии маркеров пролиферации клеток Ki-67, активация апоптоза. Одновременное изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов приводит к нарушению их соотношения и еще больше усугубляет аномалии функциональных свойств слизистой оболочки тела матки [14].

Иммунная реактивность материнского организма определяется многими факторами, из которых весьма значимым, если не самым важным, считается прогестерон [15]. При нормальном течении беременности прогестерон, взаимодействуя со специфическими рецепторами в лимфоцитах, инициирует синтез прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора, под действием которого равновесие цитокинов Th1/Th2 смещается в сторону последних, что обеспечивает локальную иммунную толерантность матери к чужеродному по антигенной структуре плоду. Нехватка прогестерона, развивающаяся по причине дефектов трофобласта или лютеиновой/секреторной недостаточности у матери, а также относительный его дефицит, возникающий в условиях избыточной воспалительной и агрессивной иммунной реакции, которую нормальная секреция прогестерона не способна преодолеть, становится главной причиной отслойки хориона, образования гематомы и нередко последующего прерывания беременности.

Длительный период спокойного отношения к внутриматочным гематомам в последние годы сменился настоятельностью в связи с появлением данных о риске развития осложнений беременности, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, маловесность новорожденных и их низкую оценку по шкале Апгар [16, 17]. Закономерным исходом таких

наблюдений стали попытки оценить неблагоприятный прогноз на основе изучения особенностей внутриматочной гематомы и клинической картины угрожающего выкидыша.

Исключая массивную внутриматочную гематому (занос Бреуса), субхориальные и ретроплацентарные гематомы подвергались анализу по соответствию клинических исходов объему кровоизлияния. Но поскольку продукт кровоизлияния не представляет собой правильную геометрическую форму, единого метода подсчета его объема не существует, и в клинических исследованиях используют формулу умножения различных размеров гематомы на те или иные константы [18, 19]. Другой способ предполагает вычисление относительного размера гематомы, соотношенного с размером плодного мешка и выраженного в процентах [20]. Вне зависимости от использованного метода внутриматочные гематомы классифицируются на малые, средние и большие. Сведения о связи самопроизвольного выкидыша с объемом внутриматочной гематомы противоречивы. В некоторых исследованиях установлено существенное и достоверное повышение частоты самопроизвольного выкидыша при объеме гематомы более 32 мл [18] или при площади ее поверхности более 4 см² [21]. В других работах такой корреляции не было обнаружено [19], их авторы считают, что скорее само присутствие гематомы и ее расположение, нежели объем, важны для исходов беременности [19].

Кровоизлияние при краевых отслойках хориона чаще имеет венозное происхождение, а ретроплацентарная гематома обычно связана с истечением крови из спиральных артерий. На этом основании можно предположить, что исход ретроплацентарной гематомы для беременности будет хуже. Однако при субхориальной гематоме хроническая периферическая сепарация может привести к высвобождению гемоглобина и продуктов его деградации в амниотическую полость и стать причиной диффузного хориоамниотического гемосидероза (ДХГ), клинически распознаваемого как хроническая отслойка [22]. Беременность, осложненная ДХГ, тесно связана с преждевременными родами и респираторными осложнениями у новорожденных [23, 24].

Антифосфолипидный синдром – яркое проявление иммунной агрессии матери в отношении беременности – встречается в популяции с частотой около 5%, достигая 27–42% среди пациенток с привычным самопроизвольным выкидышем

Большинство исследований не установило связи прогноза осложнений беременности с расположением гематомы относительно хориона/плаценты [2, 20]. Расположение гематомы относительно стенок матки также оценивалось с позиций прогноза исходов беременности. Результаты исследований были неоднозначны, и главный вывод, который можно сделать на основании их анализа,

состоит в том, что любая внутриматочная гематома, расположенная на передней ли, задней ли стенке матки или в ее дне, несет в себе риск осложнений гестации и перинатальных потерь [2, 20].

Одним из доказанных факторов риска осложнений течения беременности при внутриматочных гематомах является гестационный возраст, в котором произошло кровоизлияние. Согласно проведенным исследованиям, общий риск неблагоприятных исходов, и особенно по спонтанным выкидышам, повышается в 2,4 раза при возникновении гематомы до 9 нед. беременности [19]. При сравнении среднего гестационного возраста, определенного во время первого УЗИ у пациенток с внутриматочными гематомами, была обнаружена существенная разница показателя в группах с благополучными (8,4 нед.) и неблагополучными (7 нед.) исходами беременности [20]. При сравнении исходов беременности у женщин с внутриматочными гематомами, появившимися в I или II–III триместрах беременности, не было получено существенной разницы по риску острой отслойки, однако достоверно более ранний срок родов, более низкий вес новорожденных относительно срока гестации и большая частота респираторных осложнений у новорожденных были отмечены в случаях возникновения субхориальной гематомы и ее персистенции с I триместра беременности [25].

Следует принимать во внимание, что длительность существования гематомы также вносит вклад в ухудшение исходов беременности [2]. В этой связи уместно вспомнить и ДХГ, и возобновляющиеся на протяжении длительного времени незначительные по объему маточные кровотечения без четких признаков визуализации внутриматочной гематомы. Отсутствие контроля таких кровотечений не может считаться хорошей тактикой, поскольку пациентки с подобными жалобами имеют повышенный риск преждевременных родов, рождения маловесных детей и других осложнений гестационного процесса [25].

Наличие или отсутствие наружного кровотечения, по-видимому, не столь важно в определении прогноза гематом, поскольку исходы беременности не зависят от этого фактора [20]. С другой стороны, наличие или отсутствие гематомы при симптомах маточного кровотечения также не определяет прогноз по исходу беременности, который независимо ухудшается в таких ситуациях [21]. Причина отсроченного влияния свершившегося кровоизлияния на течение беременности становится понятной при взгляде на угрожающий выкидыш с позиций патофизиологии воспаления. Любое повреждение маточно-плацентарного комплекса сопровождается воспалительной реакцией, запускает цитокиновый каскад и влечет за собой комплекс вторичных микроциркуляторных нарушений. При длительном течении процесса или повторных прецедентах отслойки воспаление приобретает хронический характер и предрасполагает к развитию гестационных и перинатальных осложнений [26, 27]. Поэтому при расхождениях в оценке прогноза беременности по конкретным характеристикам внутриматочной гематомы все авторы сходятся в

одном: даже успешное спонтанное преодоление патологической ситуации и пролонгирование беременности не является залогом ее благополучного завершения [28, 29]. Следовательно, и наличие наружного кровотечения, и наличие внутриматочной гематомы без каких-либо внешних проявлений, по крайней мере в I триместре беременности, в равной степени могут быть отнесены к понятию «угрожающий самопроизвольный выкидыш» и в равной степени требуют лечения.

Значение прогестерона в сохранении беременности и его известные эффекты, предотвращающие воспалительные реакции, позволяют рассматривать на прогестогены как патогенетическую терапию угрожающего выкидыша. К сожалению, определенные трудности фармакологического характера в использовании этой терапии существуют. Вагинальные формы прогестерона не всегда применимы, особенно в условиях маточного кровотечения, внутримышечное введение требует постоянного участия медицинского персонала, оральный прием прогестерона связан с высокой вариабельностью его концентрации в плазме крови [30] и побочными эффектами в виде тошноты, головной боли, сонливости. Кроме того, до настоящего времени у препаратов прогестерона нет достаточной доказательной базы по снижению частоты спонтанного прерывания беременности при угрожающем выкидыше в I триместре.

Гораздо более убедительными выглядят свидетельства в пользу применения дидрогестерона, имеющего относительно высокую биодоступность (28% по сравнению с 5% у прогестерона) [31] и быстро реализующего свой терапевтический потенциал ($C_{\max}$ достигается через 30 мин – 2,5 ч после орального приема препарата) [32]. На сегодняшний день среди исследований, подтверждающих преимущества его использования, накоплены двойные слепые контролируемые испытания [33], открытые рандомизированные исследования [34–37], открытые нерандомизированные сравнительные исследования [38, 39] и неконтролируемые исследования [40] хорошего качества, а также исследования «случай – контроль». Режимы назначения дидрогестерона в исследованиях несколько различались, но в основном придерживались аннотированного способа применения однократного первого приема 40 мг препарата с последующим переходом на суточную дозу 30 мг, разделенную на 3 приема.

Первый систематизированный анализ результатов применения прогестогенов для лечения угрожающего выкидыша [41] включил 2 исследования применения орального дидрогестерона и 2 исследования применения вагинального прогестерона. Использование орального прогестерона не продемонстрировало снижения частоты самопроизвольных выкидышей (относительный риск (ОР) 0,47, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–1,30), в то время как оральный дидрогестерон оказался эффективным (ОР 0,54, 95% ДИ 0,35–0,84). Но данный систематизированный обзор обобщил небольшое число исследований, поэтому его результаты не смогли однозначно определить преимущества использования прогестогенов при угрожающем выкидыше.

Более поздний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Сагр в 2012 г., продемонстрировал, что применение дидрогестерона достоверно снижает риск самопроизвольного аборта, – отношение шансов (ОШ) 0,47 при ДИ 0,31–0,7 [42]. При этом побочные реакции в анализированных исследованиях встречались редко [43] и ни разу не становились поводом для отказа от терапии. Отсутствие тератогенного эффекта дидрогестерона также было подтверждено в клинических исследованиях. Единичные случаи пороков развития новорожденного выявлялись как у женщин, получавших дидрогестерон, так и в контрольных группах [32].

При расхождении в оценке прогноза беременности по конкретным характеристикам внутриматочной гематомы все авторы сходятся в одном: даже успешное спонтанное преодоление патологической ситуации и пролонгирование беременности не является залогом ее благополучного завершения

Результаты применения дидрогестерона, полученные в клинических исследованиях, подтверждают целесообразность его использования у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем, в т. ч. при наличии внутриматочной гематомы. Следует подчеркнуть, что ни в одном из исследований не принимались во внимание критерии, позволяющие прогнозировать высокий риск невынашивания беременности, т. е. единственным основанием для назначения дидрогестерона являлся диагноз «угрожающий выкидыш». Соответственно, среди включенных в исследования женщин оказались пациентки с аномальным кариотипом плода, предшествующим бесплодием, привычным невынашиванием беременности, прошедшие процедуру экстракорпорального оплодотворения и имеющие другие факторы, отягощающие прогноз по осложненному течению беременности [44–46]. Отсутствие полного эффекта от применения дидрогестерона подтверждает лишь тот постулат, что аномальная иммунно-эндокринная реакция является разрешающим фактором прерывания беременности, и восстановление гомеостаза на уровне маточно-плодового взаимодействия не устраняет первичных причин угрожающего выкидыша. Тем не менее иного доказанного способа лечения внутриматочных гематом в I триместре беременности, кроме использования дидрогестерона, на сегодня, по-видимому, не существует.

Позиция невмешательства в течение беременности при диагностировании угрожающего самопроизвольного выкидыша не может быть признана правильной. В ситуациях гибели аномального эмбриона терапия не предотвращает прерывание беременности. Но в тех случаях, когда причиной невынашивания нормального плода становится материнский фактор, развитие событий по пути отторжения беременности нельзя оставлять без лечения. Аргументом в пользу медикаментозной поддержки беременности с помощью прогестогенов при этом служит не

только помощь в преодолении угрозы выкидыша, но и необходимость как можно более быстрого купирования кровоизлияния и сопутствующей ему воспалительной реакции. При отсутствии прогестогенной поддержки риски отсроченных гестационных осложнений повышаются, что может привести к неблагоприятным клиническим исходам для матери и ребенка даже при спонтан-

ном пролонгировании беременности. Напротив, при своевременном назначении прогестогенов женщинам с внутриматочными гематомами или кровотечением в I триместре беременности, т. е. с признаками угрожающего самопроизвольного выкидыша, мы можем рассчитывать не только на сохранение беременности, но и на успешное ее завершение.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кирущенко П.А., Ходжаева З.С., Тетраушвили Н.К. и др. Значение полиморфизма активатора плазминогена I типа при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности. *Акушерство и гинекология*, 2012, 5: 34-37.
2. Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS ONE*, 2014, 9(11): e111676.
3. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM, 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.
4. Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2013, LXII(4): 37-46.
5. Fung TY, To KF, Sahota DS, Chan LW, Leung TY, et al. Massive subchorionic thrombohematoma: a series of 10 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89: 1357-1361.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2011, 516 с.
7. Macklon N, Greer I, Steegers E. Textbook of Periconceptional Medicine. *Informa Health Care*, 2009, 445 p.
8. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med*, 2009, 15: 577-583.
9. Kurahashi H, Tsutsumi M, Nishiyama S et al. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenit Anom*, 2012, 52: 8-15.
10. Dan S, Wang W, Ren J et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn*, 2012, 32: 1225-1232.
11. Pitman H, Innes BA, Robson SC et al. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. *Hum Reprod*, 2013, 28(8): 2075-2086.
12. Clark CA, Laskin CA, Spitzer KA. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. *Hum Reprod*, 2012, 27(13): 1-11.
13. Robertson L, Wu Q, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 2006, 132: 171-196.
14. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007: 38 с.
15. Aisemberg J, Vercelli CA, Bariani MV, Billi SC, Wolfson ML, Franchi AM. Progesterone Is Essential for Protecting against LPS-Induced Pregnancy Loss. LIF as a Potential Mediator of the Anti-inflammatory Effect of Progesterone. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56161.
16. van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update*, 2009, 15: 409-421.
17. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2011, 117: 1205-1212.
18. Özkaya E, Altay M, Gelisen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31: 210-212.
19. Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M et al. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005, 105: 339-344.
20. Leite J, Ross P, Rossi AC, Jeanty P. Prognosis of very large first-trimester hematomas. *J Ultrasound Med*, 2006, 25: 1441-1445.
21. Dongol A, Mool S, Tiwari P. Outcome of pregnancy complicated by threatened abortion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2011, 9: 41-44.
22. Morita A, Kondoh E, Kawasaki K, Fujita K, Mogami H, et al. Therapeutic amniocentesis for chronic abruption-oligohydramnios sequence: a possible prevention of the infant respiratory disease. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40: 1118-1123.
23. Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y et al. Pregnancy complicated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis: obstetric features and influence on respiratory diseases of the infant. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33: 788-792.
24. Yamada S, Marutani T, Hisaoka M, Tasaki T, Nabeshima A, et al. Pulmonary hypoplasia on preterm infant associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis caused by intrauterine hemorrhage due to massive subchorial hematoma: report of a neonatal autopsy case. *Pathol Int*, 2012, 62: 543-548.
25. Aoki S, Inagaki M, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T et al. Retrospective study of pregnant women placed under expectant management for persistent hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289: 307-311.
26. Тетраушвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008, 136 с.
27. Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, Smith N, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 557-562.
28. Poulouse T, Richardson R, Ewings P, Fox R. Probability of early pregnancy loss in women with vaginal bleeding and a singleton live fetus at ultrasound scan. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26: 782-784.
29. Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 311-315.
30. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005, 17: 598-600.
31. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология, репродукция*, 2010, 4(2): 6-9.
32. Schindler AE. Gestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S3-S11.
33. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril*, 2007, 87: 613-618.
34. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S43-S46.
35. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97: 421-425.
36. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S47-S50.
37. Vincze E, Molnár BG, Földesi I, Pál A. Treatment possibilities for threatened abortion using progesterone and progesterone-type drugs. *J Hungarian Gynaecol*, 2006, 69: 281-284.
38. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*, 2005, 53: 166-171.
39. Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 55: 115-121.
40. Ketkar S. Role of dydrogesterone in threatened abortion. *Obs Gynae Today*, 2008, 12: 197-199.
41. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 12: CD005943.
42. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12): 983-990.
43. Pelinescu-Oniciu D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(Suppl 1): 77-81.
44. Arck PC, Rücke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, Blois SM, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17: 101-113.
45. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*, 2007, 114: 170-186.
46. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2005, 106: 993-999.