Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОЛЕСНИКОВА
Анна Михайловна

ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА МОНОЦИТОВ И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ

3.1.4 Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
МАЛЫШКИНА Анна Ивановна

Иваново – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….....13

1.1. Этиология привычного невынашивания беременности…….....13

1.2. Факторы риска привычного невынашивания беременности…….....15

1.3. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности…...18

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……27

2.1. Организация работы и объем исследования……27

2.2. Методы исследования……29

2.3. Статистическая обработка данных ……..32

Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЖАЮЩЕГО ПОЗДНЕГО ВЫКИДЫША У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТЕЧЕНИЕ ГЕСТАЦИИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП……..……..34

3.1. Факторы риска развития угрозы прерывания беременности во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием……...34

3.2. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем……...71

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ FAS-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА МОНОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ И УГРОЖАЮЩИМ ПОЗДНИМ ВЫКИДЫШЕМ……98

4.1. Особенности содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим поздним выкидышем……98

4.2. Содержание LIGHT в сыворотке крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим поздним выкидышем…….104

4.3. Содержание DcR3 в сыворотке крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим поздним выкидышем……112

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……..121

ВЫВОДЫ...…….....144

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……...….....148

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….…….....150

ВВЕДЕНИЕ

Демографические трудности, с которыми столкнулась Россия, требуют незамедлительного решения. Так, согласно данным Росстата, с 2015 года уровень рождаемости снижается в условиях отрицательного естественного прироста [60]. Данная ситуация вызывает озабоченность и возлагает на медицинских работников ответственность за репродуктивное здоровье граждан.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) на сегодняшний день остается нерешенной проблемой медицинской науки и практики. Частота ПНБ составляет от 3 до 5% в супружеских парах [160]. Однако об истинной распространенности этого осложнения гестации говорить трудно, так как потери беременности на ранних сроках часто остаются не диагностированными и не зарегистрированными, что приводит к получению неполных данных [98].

Сложность в диагностическом поиске и лечении ПНБ состоит, с одной стороны, в его полиэтиологичности [74; 138; 153; 174], с другой стороны, в отсутствии явной причины в половине случаев привычного невынашивания [72]. Научный интерес представляют идиопатические формы ПНБ. В связи с этим перспективным направлением является поиск и коррекция модифицируемых факторов риска на этапе планирования беременности и во время гестации [90; 141]. Также в литературе встречаются данные о том, что около 80% необъяснимых повторных потерь беременности могут быть связаны с иммунными нарушениями [58]. Действительно, физиологически протекающая беременность требует определенной иммунологической среды и неизбежно меняет местный иммунный ответ [20; 103]. От корректного иммунного ответа на границе мать-плод зависит инвазия цитотрофобласта и ремоделирование спиральных артерий и, следовательно, плацентация. Эти ключевые этапы необходимы для нормального роста и развития плода [109; 128]. Однако механизмы участия иммунной системы остаются не до конца изученными и требуют дальнейшего исследования [47].

Адекватная плацентация требует баланса между факторами, индуцирующими апоптоз, и его супрессорами [130]. Ключевым фактором апоптоза является «рецептор-ловушка» DcR3, член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Свои функции DcR3 выполняет посредством воздействия на Fas (CD95)/FasL (CD178+)-зависимый путь апоптоза и индукторы воспаления - TNF-подобную молекулу 1A и LIGHT (гомологичный лимфотоксинам индуцибильный фактор, конкурирующий с гликопротеином D вируса простого герпеса за медиатор проникновения вируса герпеса) [115]. Плацентарные макрофаги могут экспрессировать на собственной мембране FasL (CD178+), индуцируя апоптоз клеток-мишеней (эндотелиальные и гладкомышечные клетки спиральных артерий матки, клетки трофобласта) и, тем самым, потенцируя угрозу прерывания беременности [52]. Процессы апоптоза достаточно хорошо изучены на локальном маточно-плацентарном уровне, однако для клинической практики представляет интерес изучение иммунологических процессов на системном уровне [145]. В то же время они изучены гораздо хуже.

Данные об иммунных механизмах, происходящих во втором триместре беременности, немногочисленны [33; 88]. Именно в 16-18 недель гестации происходит вторая волна инвазии цитотрофобласта [163]. В случае нарушения данного процесса возможно развитие осложнений беременности: плацентарной недостаточности, задержки роста плода [14], артериальной гипертензии, преэклампсии [38]. Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием чаще встречаются гипертензивные расстройства во время беременности [170], гестационный сахарный диабет (ГСД), плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды [133], оперативное родоразрешение [106], что негативно сказывается как на здоровье матери, так и плода. Изучение характера процесса апоптоза моноцитов в периферической венозной крови позволит определить новые патогенетические механизмы привычного невынашивания, а выявление модифицируемых факторов

риска угрозы прерывания во втором триместре даст возможность своевременно пересмотреть тактику ведения пациенток на более ранних сроках.

Степень разработанности темы

Во время беременности макрофаги поддерживают иммунную толерантность между матерью и плодом. Они способны изменять децидуальное микроокружение, приводя к ПНБ [157]. В литературе встречаются данные о снижении содержания нейтрофилов и отсутствии изменения концентрации лимфоцитов, экспрессирующих на своей мембране CD178, в группе женщин с преэклампсией, по сравнению с пациентками без осложнений гестации [96]. Также имеются данные о снижении относительного количества CD178+ моноцитов у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе [46] и об увеличения относительного количества CD178+ моноцитов у женщин с ГСД, угрозой прерывания беременности в раннем сроке и ПНБ в анамнезе [51].

«Рецептор-ловушка» DcR3 достаточно широко изучен в онкологии [80; 155]. Изучение данного показателя апоптоза при беременности проводилось в зависимости от такого осложнения, как преэклампсия. Обнаружено снижение его концентрации по сравнению с неосложненной беременностью [115]. Встречаются литературные данные о повышение сывороточного содержания DcR3 на ранних сроках беременности у женщин с ПНБ, беременность которых осложнилась плацентарной недостаточностью [25].

LIGHT, член суперсемейства TNF, также изучается в отношении развития преэклампсии у беременных. Отмечается повышение его содержания на системном уровне и в плаценте при развитии данного осложнения гестации [92].

Однако в литературе отсутствуют данные об изменениях вышеперечисленных показателях врожденного иммунитета у женщин с угрожающим поздним выкидышем и ПНБ. Актуальным является изучение

возможности использования показателей апоптоза моноцитов во втором триместре беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе для прогнозирования исходов гестации.

Цель исследования – выявить факторы риска угрожающего позднего выкидыша, оценить значение факторов Fas-зависимого апоптоза моноцитов в патогенезе угрозы прерывания беременности во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием и разработать новые критерии прогнозирования осложнений и исходов беременности у данной категории пациенток.

Задачи научного исследования

1. Дать оценку соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и родов, выявить факторы риска угрозы прерывания беременности во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием.
2. Определить содержание проапоптотического фактора LIGHT и его «рецептора-ловушки» DcR3, регулирующих Fas-зависимый апоптоз моноцитов, у женщин с угрозой прерывания во втором триместре беременности и привычным невынашиванием.
3. Оценить характер Fas-зависимого апоптоза моноцитов у женщин с угрозой прерывания во втором триместре беременности и привычным невынашиванием.
4. Разработать новые критерии прогнозирования осложнений и исходов беременности у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре и привычным невынашиванием.

Научная новизна исследования

Выявлены новые факторы риска развития угрозы прерывания беременности во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием, к которым относится гипертоническая болезнь и артериальная гипотония.

Установлено, что беременность у женщин с ПНБ, осложненная угрозой прерывания во втором триместре, протекает на фоне снижения относительного содержания моноцитов, экспрессирующих на своей мембране CD178, в отличие от женщин групп сравнения и контроля.

Выявлено снижение сывороточного содержания LIGHT у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек и завершилась преждевременными родами.

Показано, что у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре повышение сывороточного содержания DcR3 ассоциируется с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Впервые разработан способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнены значимые и выявлены новые факторы риска развития угрозы прерывания во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием.

Установлены изменения показателей Fas-зависимого апоптоза, патогенетически значимые для женщин с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем, а также влияющие на развитие осложнений и исходы гестации у данной категории пациенток.

Разработан новый способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и привычным невынашиванием беременности по определению сывороточного содержания LIGHT (Патент РФ № 2826778, дата регистрации 17.09.2024г.), на основании которого возможно выделение пациенток высокого риска на развитие преждевременных родов и обоснование показаний к своевременной маршрутизации данной категории беременных в стационар третьего уровня.

Положения, выносимые на защиту

Гипертоническая болезнь (МКБ-10 I11.9) и артериальная гипотензия (МКБ-10 I95.0) являются факторами риска угрозы прерывания беременности во втором триместре у женщин с ПНБ.

Развитие угрожающего позднего выкидыша у пациенток с ПНБ ассоциируется с изменением направленности показателей Fas-зависимого апоптоза моноцитов периферической венозной крови в сторону преобладания антиапоптотических. У данной категории пациенток наблюдается снижение относительного содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови. Показатели сывороточного уровня LIGHT ниже у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре при возникновении преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов. У обследуемых с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем отмечается повышение концентрации DcR3 в сыворотке крови при возникновении преждевременного разрыва плодных оболочек.

Концентрация проапоптотического фактора LIGHT равная или менее 44,5 пг/мл в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем является предиктором развития преждевременных родов у данной категории женщин.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. В исследование были включены 332 беременные женщины в сроке гестации от 16^0 до 21^6 недель. Основную группу составили 132 пациентки с привычным невынашиванием и угрозой прерывания, проходившие стационарное лечение в клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (анкетирование проведено 132 женщинам, иммунологическое

обследование – 61 беременной), в группу сравнения вошли 50 первобеременных пациенток с угрозой прерывания, проходивших стационарное лечение в клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (иммунологическое обследование проведено 36 женщинам), контрольную группу составили 150 пациенток с неосложненным течением беременности и без привычного невынашивания (анкетирование проведено 150 женщинам, иммунологическое обследование – 35 беременным). Обследование пациенток проводилось согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология", клиническим рекомендациям «Нормальная беременность, 2020», «Выкидыш (самопроизвольный аборт), 2021» и «Привычный выкидыш, 2022». Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета современных компьютерных программ.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и ПНБ по определению в сыворотке периферической венозной крови проапоптотического фактора LIGHT (Патент РФ № 2826778, дата регистрации 17.09.2024г.) прошел предрегистрационное испытание в клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства, гинекологии и медицинской генетики федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается обследованием достаточного количества женщин, которым проведены современные информативные исследования, а также проведением статистической обработки данных с применением современных методов.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил ведение и отбор пациенток для проведения анкетирования, клинического и лабораторного обследования согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы, наблюдение за течением беременности, родоразрешением и состоянием здоровья новорожденных. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на ежегодной научно-практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший доклад ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (г. Иваново, 2023, 2024 гг.), IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные

вопросы здоровья и патология человека» (г. Иваново, 2023 г.), V Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2023 г.), X Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патология человека» (г. Иваново, 2024 г.), XXX Юбилейном Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2024 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографию. Список литературы включает 174 источника, в том числе 63 отечественных и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология привычного невынашивания беременности

В литературе встречаются противоречивые данные о том, какое определение привычного невынашивания является наиболее правильным. Согласно Всемирной организации здравоохранения, под привычным выкидышем подразумевают наличие в анамнезе у женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроке до 22 недель. Существуют сведения об отсутствии статистически значимых различий по факторам риска и возможным причинам у пар с ПНБ с двумя и тремя потерями желанной беременности в анамнезе [83]. Однако существует и альтернативное мнение о том, что к привычному невынашиванию необходимо относить только последовательные потери беременности. И связывают это с тем, что роды у женщин с диагнозом идиопатического ПНБ устраняют негативное прогностическое влияние предыдущих потерь беременности в анамнезе [142]. Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, под привычным невынашиванием следует понимать потерю двух и более беременностей до 24 недель гестации, при этом внематочные и «биохимические» беременности должны быть исключены из этого понятия [90]. Отечественная школа акушеров-гинекологов трактует ПНБ, как наличие у женщины двух и более клинических потерь беременности в сроках до 22 недель [43].

Шанс на удачную беременность после самопроизвольного выкидыша уменьшается, и находится в обратной зависимости от количества репродуктивных потерь. Установлено, что риск прерывания беременности после одного выкидыша составляет 13-17% (что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции), после двух - 36-38% [136], трех - 40-45% [131]. Ученые обращают внимание, что достаточно двух последовательных самопроизвольных

выкидышей, чтобы уделить особое внимание паре на этапе прегравидарной подготовки [58; 90].

От 3 до 5% супружеских пар сталкиваются с привычным невынашиванием. [160]. Сложность в тактике ведения таких пациентов состоит в полиэтиологичности ПНБ, только в половине случаев удается установить конкретную причину [89]. Этиология привычного невынашивания может быть связана с анатомическими факторами в 19% случаев (врожденные аномалии матки, синехии, миома матки, полипы эндометрия) [110; 140], хроническим эндометритом - в 10-27% [75], антифосфолипидным синдромом - в 7-25% [54], наследственными тромбофилиями - в 29-37% [59; 125], эндокринными факторами – в 8-20% (гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, недостаточность лютеиновой фазы, субклинический или явный гипотиреоз) [41; 125], генетическими причинами – в 3-6% [160]. Встречаются литературные данные, в которых отмечают важность исследования мужского фактора в парах с ПНБ [45], в том числе фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов [132]. Интерес для ученых представляют те 50% пар, у которых не установлена причина привычного невынашивания [164]. Примерно 80% идиопатических повторных потерь беременности связаны с иммунными нарушениями [58].

Важность в понимании конкретной причины ПНБ состоит в возможности ее коррекции, что профилактирует осложнения беременности, родов и неблагоприятные перинатальные исходы у данной категории пациенток. У женщин с привычным невынашиванием чаще встречаются гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и ГСД. Среди осложнений гестации отмечаются преждевременный разрыв плодных оболочек [133], преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [170], преэклампсия [106; 170]. Беременность у данной категории женщин чаще завершается преждевременными родами [106; 170], путем операции кесарево сечение [106], пациентки чаще нуждаются в ручном отделении плаценты [133]. Вышеперечисленные

особенности течения беременности и родов оказывают негативное влияние на здоровье матери и ребенка.

1.2. Факторы риска привычного невынашивания беременности

В настоящее время перспективным направлением является поиск и коррекция модифицируемых факторов риска ПНБ на этапе планирования беременности и во время гестации, таких как вредные привычки, расстройства пищевого поведения, неблагоприятные условия труда [90; 141]. У 78,2% пациенток с ПНБ наблюдается сочетание нескольких факторов риска [85]. На основании оценки факторов риска, создаются прогностические модели выявления женщин с высоким риском ПНБ с целью разработки индивидуального ведения данной категории пациенток [141].

Риск самопроизвольного выкидыша напрямую связан с возрастом матери: минимальный - в 27 лет (9,5%) и линейно повышается после 30 лет, достигая 54% в 45 лет и старше [143]. В литературе приводятся разные цифры возраста женщины, с которого повышается риск привычного невынашивания. Возраст выше 30 лет фигурирует в качестве фактора риска угрозы прерывания у женщин с ПНБ [26]. Имеются данные, что начиная с 35 лет у пациенток повышается риск привычного невынашивания [30], и связывают это с возрастным ростом хромосомных аномалий [74]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии отмечает, что женщины старше 40 лет имеют более высокий риск привычного невынашивания, а также неблагоприятные перинатальные исходы.

Стресс, безусловно, оказывает негативное влияние на нормальное течение беременности [152]. Однако четко определить, является ли стресс фактором риска ПНБ или его результатом не удается [90; 147].

Неблагоприятные факторы окружающей среды и профессиональные факторы связаны с риском развития ПНБ. Однако в литературе не приводятся

конкретные факторы, которые могут оказать влияние на возникновение привычной потери беременности [90].

Воздействие токсинов окружающей среды, таких как табачный дым, алкоголь и тяжелые металлы, может усиливать окислительный стресс и воспаление [65; 118]. Данные факторы генерируют активные формы кислорода, которые повреждают клеточные структуры, в том числе, в плаценте. Повышенный окислительный стресс может способствовать развитию плацентарной недостаточности и возникновению угрозы прерывания беременности [141]. Употребление алкогольных напитков до и во время беременности является фактором риска угрозы прерывания при ПНБ [26].

Никотин, угарный газ и цианид, выделяющиеся вместе с табачным дымом, токсичны для плода. Никотин уменьшает плацентарный кровоток, а окись углерода связывается с гемоглобином, вызывая гипоксию у матери и плода [112]. У курящей беременной женщины с ПНБ шансы пролонгирования гестации на 38% ниже, чем у некурящей [162].

Однако существует и альтернативное мнение, что вредные привычки (употребление алкоголя, курение) не увеличивают риск ПНБ. Курение незначительно увеличивает риск спорадического выкидыша, а пассивное увеличивает риск выкидыша на 14% [129]. В любом случае, женщина с привычным невынашиванием должна быть проинформирована о негативном влиянии курения и употреблении алкоголя, как доказанного фактора риска развития фетального алкогольного синдрома [90].

Изучены особенности пищевого поведения у пациенток с ПНБ. Связи между привычным невынашиванием и употреблением кофеина не установлено [129], хотя имеются данные о влиянии последнего на развитие позднего самопроизвольного выкидыша [90].

Неправильное питание может оказать негативное влияние на иммунную и эндокринную системы, создавая неблагоприятные условия для нормального течения беременности [152]. Недостаточное употребление мяса и куриных яиц

является фактором риска угрозы прерывания у пациенток с ПНБ [26]. Дефицит витамина D связан с неблагоприятными исходами беременности, а именно преэклампсией, ГСД и ПНБ [104].

Также не установлено четкой связи между занятиями спортом и риском прерывания беременности. Однако есть данные, что физические упражнения снижают риск преэклампсии и сахарного диабета [90].

Риск самопроизвольного выкидыша повышен у женщин с антенатальной гибелью плода, преждевременными родами и ГСД во время предыдущей беременности [143]. Факторами риска угрозы прерывания беременности у женщин с ПНБ являются: эндометриоз, оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе по поводу бесплодия, внематочная беременность [26].

В литературе встречаются данные о соматических заболеваниях, которые ассоциированы с ПНБ: заболевания щитовидной железы [26], в частности, гипотиреоз, хроническая анемия [30], недостаточная масса тела и ожирение [29; 30; 90]. Нарушение метаболизма глюкозы может увеличивать как риск выкидыша, так и преждевременных родов [143]. Риск ПНБ в общей популяции увеличивается в 1,2 раза у женщин с недостаточным весом, с одной стороны, и избыточной массой тела, с другой. Риск последующего самопроизвольного выкидыша в группе женщин с привычным невынашиванием повышается в 1,3 раза при индексе массы тела (ИМТ)>25 кг/м^2 и в 1,7 раз при ИМТ>30 кг/м^2. В литературе приводятся данные о высоких уровнях С-реактивного белка и интерлейкина (IL) - 6 в крови при ожирении [127; 167], что способствует поддержанию хронического воспаления и нарушению имплантации и плацентации.

В литературе встречаются данные о значении возраста и массы тела отца ребенка в патогенезе ПНБ. С повышением возраста и ИМТ мужчины повышается риск прерывания беременности [162]. С возрастом повышается уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, что связано с повторяющимся прерыванием беременности [66]. Аналогичным образом, отцовское ожирение может вызывать

чрезмерный окислительный стресс, нарушая целостность ДНК сперматозоидов, что негативно влияет на исход беременности [171].

Таким образом, учитывая многофакторность ПНБ, требуется более детальный опрос пациенток с данным осложнением гестации, с возможным использованием анкетирования, как на прегравидарном этапе, так и во время беременности с целью своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска [26].

1.3. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности

Физиологически протекающая беременность характеризуется последовательным изменением иммунных механизмов [20]. В первом триместре гестации активируется врожденный иммунитет, необходимый для успешной имплантации бластоцисты и развития хориона. В период второго триместра беременности формируется иммуносупрессия, которая способствует формированию материнской толерантности к полуаллогенному плоду, предотвращает преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш и другие гестационные осложнения. Непосредственно перед родами активируются провоспалительнные механизмы, необходимые для индукции родов [122].

Учитывая, что плод является полуаллогенным, местный иммунный ответ неизбежно должен измениться. Это особенно важно, поскольку человек имеет гемохориальный тип плаценты, а это значит - тесный контакт на границе мать-плод. Количество иммунных клеток в децидуальной оболочке в ответ на имплантацию плодного яйца увеличивается. Основными клетками зоны контакта мать-плод являются лейкоциты, а именно натуральные киллеры (NK-клетки) (70%), макрофаги (20-25%), дендритные клетки (1,7%), Т-клетки (3-10%), особенно цитотоксические Т-клетки [94]. Данное соотношение клеток

способствует правильной регуляции инвазии цитотрофобласта и корректному ремоделированию спиральных артерий и, как следствие, плацентации [109; 128].

Циркулирующие в крови моноциты и их тканевые формы – макрофаги являются клетками врожденного иммунитета миелоидной природы. Они обеспечивают быстрый механизм защиты организма от чужеродных агентов посредством фагоцитоза, участвуют не только в потенцировании воспаления, но и в его разрешении [94]. Плацентарные макрофаги и моноциты периферической крови имеют схожие генотипы и фенотипы [121]. Плацентарные макрофаги происходят из моноцитов крови. Макрофаги на границе между матерью и плодом играют решающую роль в ремоделировании спиральных артерий, поддержании иммунологической толерантности к наполовину чужеродному плоду, подготовке шейки матки к родам, восстановлении тканей после родов [94].

Существует классификация, согласно которой моноциты подразделяются на 2 группы: М1 (классически активированные) и М2 (альтернативно активированные). Моноциты М1 имеют бактерицидные и воспалительные свойства, М2 популяция - иммуномодулирующие свойства, индуцируют толерантность и разрешение воспаления [94]. Встречаются литературные данные, согласно которым моноциты делятся на три популяции. В зависимости от экспрессии поверхностных антигенов CD14 и CD16 выделяют классически активированные ($CD14^{++}CD16^{-}$), промежуточные ($CD14^{++}CD16^{+}$) и альтернативно активированные ($CD14^{+}\,CD16^{++}$) моноциты. Классически активированные моноциты экспрессируют провоспалительные белки S-100 (S100A12 и S100A8/9), таким образом, участвуя в воспалительных реакциях. Также данная фракция регулирует процесс апоптоза и регенерирует ткани [169].

Промежуточные моноциты отличает самая высокая антигенпрезентирующая способность и самая выраженная среди моноцитов экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4), которые активируются различными лигандами (структурными компонентами бактерий, вирусов и грибов). В конечном счете, это приводит к запуску врожденного иммунитета [31].

Взаимодействуя с мембранными белками – тирозинкиназой (Tie2, CD202b), эндоглином и фактором роста эндотелия сосудов (VEGFR2), промежуточные моноциты участвуют в ангиогенезе. Альтернативно активированные моноциты потенцируют выработку IL-4 $CD4^+$ Т-клетками [169].

Также М2 моноциты подразделяются на субпопуляции M2a, M2b, M2c и M2d в зависимости от секретируемых цитокинов и выполняемых функций. M2a популяция индуцируется IL-4 и IL-13 и способствует экспрессии IL-10, TGF-β (transforming growth factor beta), тем самым обеспечивая рост клеток и восстановление тканей [173]. M2b моноциты, активированные иммунным комплексом, лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR) и IL-1β, продуцируют про- и противовоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10), участвуя в воспалительных реакциях [116]. Моноциты M2c подгруппы, индуцированные глюкокортикоидами, IL-10 и TGF-β, играют значимую роль в процессе фагоцитоза. Субпопуляция M2d активируется лигандами TLR, секретирует IL-10 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способствуя ангиогенезу и росту опухолей [173].

Беременность сопровождается последовательным изменением иммунологических процессов, в связи с чем в литературе встречается термин «иммунологическая загадка беременности» [20]. Имплантации эмбриона способствуют активированные макрофаги M1, которые продуцируют воспалительные цитокины (IL-6, IL-1β и TNF-α). Затем происходит постепенное преобладание подгруппы макрофагов M2, потенцирующих противовоспалительное действие, которое способствует пролонгированию беременности. К периоду родов начинает преобладать популяция макрофагов M1, активируются воспалительные процессы, инициируется родовая деятельность [120].

Доказана роль моноцитов и макрофагов в возникновении осложнений гестации: преэклампсии, задержки роста плода, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов [10; 122].

Концентрация провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β и IL-18) повышена в плаценте у женщин с преэклампсией. Они активируют моноциты для синтеза дополнительных провоспалительных цитокинов, увеличивают количество промежуточных моноцитов, стимулируют переход от классических к альтернативно активированным моноцитам, а подавление противовоспалительного цитокина IL-10, происходящее при данном осложнении беременности, приводит к поддержанию воспалительной реакции [137; 148]. В конечном счете, возникает неадекватный ангиогенез, нарушается плацентация, что способствует развитию преэклампсии [70].

Клетки врожденного иммунитета на границе между матерью и плодом обеспечивают первую линию защиты от вертикальной передачи вирусных агентов. Децидуальным макрофагам отводится сложная роль защиты от инфекции, с одной стороны, и, в тоже время, сохранения толерантности к плоду - с другой [101].

Нарушение регуляции полярности макрофагов, повышение концентрации промежуточной фракции моноцитов приводят к чрезмерной воспалительной реакции и повышают риск самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов [122].

Количество децидуальных макрофагов зависит от срока беременности, которое максимально в первом и втором триместрах [166]. При привычном невынашивании отмечается изменение дифференцировки макрофагов в децидуальной оболочке с преобладанием М1 фракции [135; 157] и нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов [173]. Характерно повышение IL-1β, IL-6, IL-10, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, TNFα-продуцирующих макрофагов и снижение относительного содержания IL-10 и IL-4-продуцирующих моноцитов у женщин с привычным невынашиванием и угрозой прерывания в первом триместре [37; 44].

Макрофаги большинство своих функций выполняют за счет процесса апоптоза. Свой вклад в репродукцию человека апоптоз вносит, участвуя в

обновлении клеток эндометрия, ремоделировании спиральных артерий, развитии эмбриона и в поддержании иммунологической толерантности матери к плоду [156]. Активность апоптоза у женщин с привычным выкидышем выше, чем у пациенток со спонтанно прерванной беременностью в первом триместре [71].

Запуск апоптоза возможен через внешний (рецептор-зависимый) или внутренний (митохондриальный) пути [5]. Для передачи апоптотического сигнала внутрь клетки необходима активация мембранных рецепторов гомологичными лигандами. Таким образом, рецептор Fas (CD95) связывается с Fas-лигандом (FasL, CD178), рецептор TNFR1 – с TNFα, рецепторы TRAIL-R1 и TRAIL-R2 – с лигандом TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), DR3 – с лигандом TL1A. Для активации внешнего пути Fas-зависимого апоптоза должно произойти связывание рецептора Fas, расположенного на клеточной мембране, с Fas-лигандом. После это посредством «домена смерти» DD рецептор Fas связывается с цитоплазматическим белком FADD (Fas-распознающий белок с «доменом смерти»), который взаимодействует с каспазой-8 [28; 95]. Существует и другой белок-активатор Fas-зависимого апоптоза - RIP1 (receptor interacting protein 1) [111]. Рецептором Fas также активируется киназа JNK (c-Jun N-terminal kinase) [123]. В конечном счете, через запуск каскада каспаз происходит апоптоз.

Fas экспрессируется на поверхности большинства клеток: тимоцитах, лимфобластах, активированных Т- и В-лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках [4]. Fas и FasL существуют в растворимой (sFas/sFasL) и мембранной (mFas/mFasL) формах. В научных исследованиях концентрацию растворимых форм оценивают в периферической венозной крови, мембранных - на лимфоцитах крови. Так, уровень sFas выше [117], а sFasL ниже у беременных с преэклампсией [145]. Экспрессия Fas на Т-CD8-лимфоцитах и концентрация растворимой молекулы sFas выше у пациенток с тяжелой преэклампсией [149]. По другим данным, экспрессия Fas на CD4-лимфоцитах выше, а на лимфоцитах CD8 ниже при тяжелой преэклампсии [86].

В литературе встречаются данные о Fas-зависимом апоптозе у женщин с привычным невынашиванием. Отмечается снижение относительного количества CD178+ моноцитов у пациенток с угрозой прерывания беременности ранних сроков и ПНБ в анамнезе, что относится к предикторам развития угрожающего позднего выкидыша [46]. Так, для женщин с ГСД, угрозой прерывания беременности в раннем сроке и ПНБ в анамнезе характерно увеличение относительного количества CD178+ моноцитов [51].

«Рецептор-ловушка» DcR3 представляет собой растворимый в сыворотке крови гликозилированный белок и является рецептором фактора некроза опухоли (TNFR), членом суперсемейства 6b (TNFRSF6B). Он имеет способность нейтрализовывать биологические функции трех членов суперсемейства факторов некроза опухоли (TNFSF): FasL, LIGHT и TL1A. Тем самым DcR3 проявляет иммуномодулирующие свойства [114]. Экспрессия «рецептора-ловушки» повышена у больных с онкологическими, аутоиммунными и воспалительными заболеваниями [114]. Сывороточный DcR3 выступает биомаркером прогрессирования злокачественного процесса и выраженности воспалительного процесса [100]. DcR3 практически нельзя обнаружить в физиологическом состоянии, в том числе, низкий уровень в сыворотке крови сохраняется на протяжении всей нормальной беременности. В децидуальной оболочке экспрессия DcR3 выше при нормально протекающей гестации, чем при анэмбрионии, что свидетельствует об активной роли DcR3 в регуляции успешной беременности. Также доказано изменение экспрессии «рецептора-ловушки» в течение менструального цикла в сыворотке крови, достигая максимальных значений в середине лютеиновой фазы. Следовательно, уровень DcR3 зависит от половых гормонов [82].

В литературе описывается рекомбинантный вариант рецептора DcR3 (DcR3.Fc), который обладает мощным эффектом в отношении миелоидных клеток. DcR3.Fc усиливает адгезию моноцитов через активацию киназы

фокальной адгезии (FAK), способствует дифференциации макрофагов к фенотипу M2 [100].

Повышенное содержания DcR3 в сыворотке крови рассматривается в качестве предиктора развития плацентарной недостаточности во второй половине беременности у женщин с ПНБ и угрозой прерывания на ранних сроках. Патогенез данного осложнения объясняется нарушением процесса апоптоза в период плацентации [25].

Следующим участником Fas-зависмого апоптоза является LIGHT (TNFSF14, CD258), который представляет собой трансмембранный белок и является членом суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) [113]. Данный проапоптотический лиганд широко продуцируется клетками врожденного и приобретенного иммунитета, а именно, гранулоцитами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, Т- и В- клетками, тромбоцитами, что указывает на его важность в регуляции иммунной системы и подразумевает разнообразие его функций [67; 105]. В результате протеолитического расщепления, LIGHT может существовать в растворимой форме [161]. Независимо от того, связан он с мембраной клетки или свободен, LIGHT может связываться с рецепторами лимфотоксина бета (LTβR), медиатором проникновения вируса герпеса (HVEM, TNFRSF14) и «рецептором-ловушкой» DcR3 [99]. LIGHT-опосредованная активация рецепторов HVEM на Т-клетках приводит к их активации, пролиферации и продукции цитокинов. HVEM и рецепторы лимфотоксина бета также присутствуют в повышенных количествах на клетках трофобласта, где LIGHT стимулирует выработку индуцируемого гипоксией фактора 1-α (HIF-1α), ответственного за регуляцию ряда генов, кодирующих растворимую FMS-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1), растворимый эндоглин (sEng) и эндотелин-1 (ET-1), которые способствуют развитию преэклампсии [92; 102]. LIGHT направляет поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2 [161].

Уровень LIGHT повышен у беременных с преэклампсией как в периферической венозной крови, так и в плацентарной ткани. Экспрессия рецепторов LTβR и HVEM значительно повышена, а уровень DcR3 снижен в плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией, по сравнению с женщинами, гестация которых протекает на фоне нормотензии.

В литературе также приводятся данные о положительной корреляции между высоким содержание LIGHT и sFlt-1 в сыворотке крови и в клетках цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и децидуальной оболочке у беременных с пузырным заносом. Ученые приходят к выводу, что избыточная концентрация LIGHT запускает процесс апоптоза в плаценте, способствуя ее повреждению. Тем самым данный лиганд может служить биомаркером для прогнозирования начала преэклампсии [92; 107].

Также доказана избыточная продукция LIGHT при сердечно-сосудистых заболеваниях [76; 161], гепатите [91], бронхиальной астме [172], аутоиммунных процессах [158], онкологических заболеваниях [77; 79].

Проапоптотический лиганд LIGHT мало изучен у женщин с ПНБ и не исследован при развитии преждевременных родов. В литературе приводятся данные об отсутствии значимых изменений содержания LIGHT у пациенток с ПНБ и угрозой прерывания на ранних сроках беременности [8].

Представляет интерес, каким образом работают данные механизмы во втором триместре беременности у женщин с привычным невынашиванием.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 1

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова, А. М. Колесникова // Проблемы репродукции. – 2024. – Т. 30, № 5. – С. 64–71. – DOI: 10.17116/repro20243005164.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация работы и объем исследования

Проведено проспективное исследование на базе клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Малышкина А.И.) и женской консультации №1 г. Иваново (зав. ж/к – д.м.н. Бойко Е.Л.) в течение 2021-2024 годов. Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лабораторией - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор – Сотникова Н.Ю.).

Женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология", клиническим рекомендациям «Нормальная беременность, 2020», «Выкидыш (самопроизвольный аборт), 2021» и «Привычный выкидыш, 2022».

Клинические группы были сформированы по наличию на момент исследования угрозы прерывания беременности во втором триместре (МКБ-10 О20.0) и привычного невынашивания в анамнезе (МКБ-10 О26.2). Диагноз ПНБ устанавливался на основании наличия у женщины двух и более клинических потерь беременности в сроках до 22 недель. Диагноз угрозы прерывания беременности был подтвержден наличием боли внизу живота, кровянистых выделений из половых путей и/или признаков отслойки плаценты по данным ультразвукового метода исследования (УЗИ).

Проведено анкетирование 282 женщин. Клинически проведено обследование 167 пациенток во втором триместре беременности. Иммунологические исследования были выполнены 132 беременным в сроке гестации 16^0-21^6 недель. Наблюдение за каждой пациенткой проводилось в течение всей беременности и послеродовом периоде, состояние новорожденного оценивалось согласно данным из истории новорожденного.

Основную группу составили 132 пациентки с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем, проходившие стационарное лечение в клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (анкетирование проведено 132 женщинам, иммунологическое обследование – 61 беременной), в группу сравнения вошли 50 первобеременных пациенток с угрозой прерывания, проходивших стационарное лечение в клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (иммунологическое обследование проведено 36 женщинам), контрольную группу составили 150 пациенток с неосложненным течением беременности и без привычного невынашивания (анкетирование проведено 150 женщинам, иммунологическое обследование – 35 беременным).

Критерии включения в исследование: пациентки в возрасте 18-45 лет с диагнозом привычное невынашивание, имеющие в анамнезе 2 и более прерывания беременности подряд в сроке до 22 недель перед настоящей беременностью; наличие угрозы прерывания во втором триместре настоящей беременности; информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: самопроизвольный выкидыш в ходу; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; бесплодие до наступления настоящей беременности; аномалии развития матки; структурные перестройки кариотипов супругов, выявленные на прегравидарном этапе; наличие острых или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний

на момент обследования; экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; антифосфолипидный синдром, тромбофилии высокого риска тромбоэмболических осложнений; выраженные аллергические реакции на момент обследования.

2.2 Методы исследования

В ходе исследования проводилось анкетирование после получения добровольного информированного согласия женщины. Анкета содержала следующие разделы: характеристика социально-бытовых и материальных условий, оценка пищевого поведения, наследственности, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, прегравидарной подготовки к настоящей беременности, тест на определение психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД), разработанный И.В. Добряковым [16].

Течение беременности, послеродового периода и состояние новорожденного оценивали на основании данных медицинской документации: индивидуальной медицинской карты беременной и родильницы, обменно-уведомительной карты беременной (форм № 111/у-20 и № 113/у-20), истории родов (формы № 096/у), истории развития новорожденного (формы 097/у).

Иммунологические методы исследования

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая до начала терапии. В течение 10-15 минут полученный биологический материал доставлялся в лабораторию клинической иммунологии федерального бюджетного образовательного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проведение иммуноферментного анализа

Для исследования сывороточного содержания LIGHT и DcR3 в сухую центрифужную пробирку проводили забор 2 мл периферической венозной крови, оставляли до полного свертывания в течение 10-15 минут. С помощью длинной иглы сгустки крови аккуратно обводили по стенке пробирки, затем центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 1500 оборотов в минуту. Отделившуюся от сгустка сыворотку разливали в пробирки типа Эппендорф. Хранение до момента выполнения иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось в холодильнике при температуре -20°С.

Концентрацию LIGHT и DcR3 в сыворотке крови определяли методом ИФА на микропланшетном ридере фирмы Multiscan FC (TermoFisherScientific, China). В таблице представлены характеристики использовавшихся в работе тест-систем. Анализ был выполнен согласно инструкции фирмы-производителя (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1.

Тест-системы, использованные для проведения ИФА

№ п/п	Показатель	Фирма-производитель	Предел чувствительности системы
1.	LIGHT	RayBiotech, USA	15 пг/мл
2.	DcR3	RayBiotech, USA	0,3 нг/мл

Выделение мононуклеарных клеток

Для выделения обогащенной популяции мононуклеарных клеток проводили забор 10 мл периферической венозной крови в пробирку с раствором гепарина

(500 МЕ/мл). Далее применяли стандартный метод скоростного центрифугирования при 1500 оборотах в минуту в течение 40 минут в градиенте плотности фиколл-урографина (d = 1,078). Выделенные обогащенные популяции мононуклеаров дважды отмывали в Среде 199, концентрация клеток составляла 1×10^6 кл/мл, после чего проводили проточную цитофлюориметрию.

Проведение проточной цитофлюориметрии

Мембранную экспрессию CD14 и CD178 определяли с помощью моноклональных антител (мАТ) методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе «FACScantoII» («Becton Dickinson», USA) с использованием программного обеспечения «FACSDiva» («Becton Dickinson», USA). В качестве флюорохромной метки использовали аллофикоцианин (APC) и фикоэритрин (PE). Клоны и фирмы-производители используемых моноклональных АТ приведены в таблице 2.2.2.

Таблица 2.2.2.

Моноклональные антитела, использованные в исследовании

№ п/п	мАТ	Клон	Фирма-производитель	Флюорохромная метка
1.	Human CD14	61D3	«eBioscience», США	APC
2.	Human CD178	NOK-1	«Exbio», Чехия	PE

Примечание: PE–фикоэритрин; AP –аллофикоцианин

Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с инструкцией фирмы-разработчика. При проведении проточной цитометрии клетки использовали в конечной концентрации 1×10^6 кл/мл. К 50 мкл суспензии клеток в концентрации 1×10^6 кл/мл добавляли 20 мкл мАТ, меченных APC или PE, инкубировали в темноте при комнатной температуре

в течение 30 минут, затем клетки отмывали в 1 мл фосфатного буфера, содержащего 0,1%-ный азид натрия и фиксировали в соответствии со стандартной процедурой. В каждом образце анализировалось 10 000 клеток и более.

Общее количество исследований, проведенных для научного исследования представлено в таблице 2.2.3.

Таблица 2.2.3.

Общее количество проведенных исследований

Метод исследования	Количество исследований
Общеклинические исследования	167
Ультразвуковое исследование	167
Иммуноферментный анализ	146
Выделение мононуклеарных клеток	57
Проточная цитофлюорометрия	57
Общее количество проведенных исследований	594

2.3 Статистическая обработка данных

Математический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 13.0.», «OpenEpi», «MedCalc 7.4.4.1». Для проверки рядов на нормальность распределения были применены критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При соответствии показателей нормальному распределению, количественное описание величин представляли в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (M±(σ)). Был применен t-критерий Стьюдента. При несоответствии распределения величин закону нормального распределения, значения представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25%–Q75%)). Достоверность различий между показателями оценивалась посредством критерия Манна-Уитни. В случае описания качественного признака

для оценки значимости был применен критерий $\chi 2$ Пирсона. Уровень значимости $p<0,05$ был расценен как статистически значимый. Расчет отношения шансов факторов риска проводится с определением 95%-го доверительного интервала (ОШ, 95% ДИ). Для оценки прогностической и диагностической значимости показателей применялся ROC-анализ с определением AUC (area under ROC-curve), а также уровня чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЖАЮЩЕГО ПОЗДНЕГО ВЫКИДЫША У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТЕЧЕНИЕ ГЕСТАЦИИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Факторы риска развития угрозы прерывания беременности во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было проведено анкетирование 282 беременных женщин в сроке гестации 16^0-21^6 недель. С целью уточнения факторов риска угрожающего позднего выкидыша у пациенток с ПНБ были сформированы клинические группы:

- Основная группа - женщины с признаками угрозы прерывания во втором триместре беременности и привычным невынашиванием, поступившие на стационарное лечение (n=132).
- Контрольная группа - беременные без признаков угрозы прерывания на момент обследования и без привычного невынашивания, наблюдавшиеся в женской консультации (n=150).

Анкета включала в себя оценку социально-бытовых и материальных условий, пищевого поведения, наследственности, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, прегравидарной подготовки к настоящей беременности. Также в нее входило тестирование для определения ПКГД.

Оценивая возрастной состав женщин исследуемых групп, выявлено, что медиана, отражающая возраст наступления данной беременности, была статистически значимо больше в основной группе и составила 33 (19-37) года

против 28 (25-32) лет в группе контроля (p=0,000). При этом среди обследуемых с ПНБ преобладали пациентки в возрасте старше 30 лет (78,0% против 37,9%; ОШ 5,79; 95% ДИ 3,42-9,82; p=0,000) (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1.

Распределение обследованных пациенток по возрасту

Параметр	Контрольная группа (n=150)	Основная группа (n=132)	p-значение
До 25 лет, абс. (%)	31 (20,8%)	3 (2,3%)	p_2=0,000
25-29 лет, абс. (%)	62 (41,3%)	26 (19,7%)	p_2=0,000
30-34 лет, абс. (%)	38 (25,3%)	50 (37,9%)	p_2=0,023
35-39 лет, абс. (%)	14 (9,3%)	40 (30,3%)	p_2=0,000
40 лет и старше, абс. (%)	5 (3,3%)	13 (9,8%)	p_2=0,046
Медиана возраста, лет (Me (Q25%–Q75%))	28 (25-32)	33 (19-37)	p_1=0,000

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Анализируя возраст отцов будущих детей, выявлена статистически значимая разница в медиане возраста (33 (19-37) и 28 (25-32) лет; p=0,000). Также отмечено, что в основной группе преобладали мужчины, возраст которых превышал 35 лет (52,4% против 25,5%; ОШ 3,22; 95% ДИ 1,93-5,36; p=0,000), а в группе контроля чаще встречались мужчины младше 30 лет (p=0,000) (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2.

Распределение отцов будущих детей по возрасту

Параметр	Контрольная группа (n=149)	Основная группа (n=124)	p-значение
До 25 лет, абс. (%)	19 (12,7%)	2 (1,6%)	0,001
25-29 лет, абс. (%)	46 (30,9%)	13 (10,5%)	0,000
30-34 лет, абс. (%)	46 (30,9%)	44 (35,5%)	0,419
35-39 лет, абс. (%)	22 (14,8%)	38 (30,6%)	p_2=0,002
40 лет и старше, абс. (%)	16 (10,7%)	27 (21,8%)	p_2=0,013
Медиана возраста, лет (Me (Q25%–Q75%))	30 (27-35)	35 (21-39)	p_1=0,000

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Установлено, что женщины исследуемых групп были сопоставимы по семейному положению. Большинство беременных состояли в зарегистрированном браке (75,4% пациенток с ПНБ и 80,3% обследуемых контрольной группы) (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3.

Семейное положение женщин исследуемых групп

Параметр	Контрольная группа (n=150)	Основная группа (n=132)	p-значение
Не замужем, абс.,(%)	6 (4,0%)	5 (3,8%)	1,0
Первый брак, абс.,(%)	97 (64,7%)	90 (68,2%)	0,533

Продолжение таблицы 3.1.3.

Параметр	Контрольная группа (n=150)	Основная группа (n=132)	p-значение
Повторный брак, абс.,(%)	16 (10,7%)	16 (12,1%)	0,701
Незарегистрированный брак, абс.,(%)	31 (20,6%)	21 (15,9%)	0,306

Около половины обследуемых в обеих группах были знакомы с будущим супругом 3 и более лет до заключения официального брака. Медиана возраста вступления в настоящий брак не различалась, и составила 25 (18-29) лет у пациенток основной группы и 24 (22-27) года – у контроля. Среди причин вступления в брак большинство женщин как с ПНБ и угрозой прерывания беременности во втором триместре, так и пациентки без ПНБ отмечали наличие любви и общности интересов (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4.

Характеристика семейных отношений

Параметр	Контрольная группа (n=113)	Основная группа (n=106)	p-значение
Сколько времени была знакома пара до заключения брака			
1-3 месяца знакомства до вступления в брак, абс.(%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)	0,466
3-6 месяцев знакомства до вступления в брак, абс.(%)	7 (6,2%)	8 (7,6%)	0,898
6-12 месяцев знакомства до вступления в брак, абс.(%)	7 (6,2%)	15 (14,1%)	0,083

Продолжение таблицы 3.1.4.

Параметр	Контрольная группа (n=113)	Основная группа (n=106)	p-значение
1-2 года знакомства до вступления в брак, абс.(%)	27 (23,9%)	19 (17,9%)	0,279
2-3 года знакомства до вступления в брак, абс.(%)	16 (14,2%)	12 (11,3%)	0,529
Больше 3 лет знакомства до вступления в брак, абс.(%)	56 (49,5%)	50 (47,2%)	0,724
Медиана возраста вступления в настоящий брак, лет (Me (Q25%–Q75%))	24 (22-27)	25 (18-29)	0,278
Причина вступления в брак			
Любовь, абс.(%)	107 (94,7%)	98 (92,5%)	0,689
Ожидание рождения ребенка, абс.(%)	4 (3,5%)	6 (5,7%)	0,669
Общность интересов, абс.(%)	28 (24,8%)	21 (19,8%)	0,378
Желание улучшить жилищные и материальные условия, абс.(%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,0

Оценивая взаимоотношения в семье, беременные основной группы чаще отмечали наличие редких конфликтов (20,6% и 6,8%; ОШ 3,58; 95% ДИ 1,66-7,73; p=0,001). Структура причин конфликтов представлена в таблице 3.1.5.

Таблица. 3.1.5.

Взаимоотношения в семье женщин исследуемых групп

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Взаимоотношения в семье				
Спокойные, доброжелательные	n	148	131	0,334
	абс.,(%)	139 (93,9%)	118 (90,1%)	
Спокойные, холодные	n	148	131	0,561
	абс.,(%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	
Редкие конфликты	n	148	131	p_1=0,001
	абс.,(%)	10 (6,8%)	27 (20,6%)	
Частые конфликты	n	148	131	1,0
	абс.,(%)	1 (0,7%)	1 (0,8%)	
Причины конфликтов в семье				
Материальные проблемы	n	93	97	1,0
	абс.,(%)	4 (4,3%)	5 (5,2%)	
Употребление алкоголя	n	93	97	1,0
	абс.,(%)	1 (1,1%)	2 (2,1%)	
Ограничение жилой площади	n	93	97	0,519
	абс.,(%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)	

Продолжение таблицы 3.1.5.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Воспитание детей	n	93	97	0,801
	абс.,(%)	4 (4,3%)	6 (6,2%)	
Отсутствие взаимопонимания	n	93	97	0,718
	абс.,(%)	9 (9,7%)	12 (12,4%)	
Отсутствие гармонии в интимных отношениях	n	93	97	1,0
	абс.,(%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

При оценке профессиональных факторов, выявлено, что женщины сравниваемых групп примерно в одинаковом проценте случаев имели среднее образование (14,4% и 13,3%). Однако наличие высшего образования чаще отмечали пациентки с ПНБ (67,4% против 54,0%; ОШ 1,76; 95% ДИ 1,09-2,87; p=0,022), а среднее специальное - беременные контрольной группы (18,2% и 32,7%; p=0,006). К категории служащих чаще относили себя женщины основной группы (40,8% и 30,2%), а рабочими чаще являлись пациентки без ПНБ (50,7% и 40,8%) (p>0,05 в обоих случаях). Выявлены статистически значимые различия по наличию неблагоприятных профессиональных факторов в сравниваемых группах. Беременные с ПНБ и угрозой прерывания отмечали их в 63,6% случаев, а женщины контроля – в 50,7% (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,06-2,75; p=0,028). Среди неблагоприятных факторов, перечисленных в таблице 3.1.6, пациентки основной группы чаще отмечали вынужденное положение на рабочем месте (19,1% и 6,6%; ОШ 3,34; 95% ДИ 1,16-9,62; p=0,033), а беременные без ПНБ – низкую

температуру (11,8% и 0,0%, p=0,002). При этом женщины с отягощенным акушерским анамнезом отмечали более длительное воздействие неблагоприятных условий труда (7 (5-10) лет и 4 (2-7) года соответственно; p=0,000) (таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.6.

Характеристика профессиональных факторов у обследуемых женщин

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Уровень образования				
Среднее	n	150	132	0,797
	абс.,(%)	20 (13,3%)	19 (14,4%)	
Среднее специальное	n	150	132	0,006
	абс.,(%)	49 (32,7%)	24 (18,2%)	
Высшее	n	150	132	p_2=0,022
	абс.,(%)	81 (54,0%)	89 (67,4%)	
Социальное положение				
Служащая	n	146	130	0,065
	абс.,(%)	44 (30,2%)	53 (40,8%)	
Рабочая	n	146	130	0,099
	абс.,(%)	74 (50,7%)	53 (40,8%)	
Учащаяся	n	146	130	0,273
	абс.,(%)	5 (3,4%)	1 (0,8%)	
Домохозяйка	n	146	130	0,611
	абс.,(%)	11 (7,5%)	12 (9,2%)	
Безработная	n	146	130	1,0
	абс.,(%)	6 (4,1%)	5 (3,8%)	

Продолжение таблицы 3.1.6.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Предприниматель	n	146	130	0,928
	абс.,(%)	6 (4,1%)	6 (4,6%)	
Неблагоприятные профессиональные факторы				
Наличие неблагоприятных профессиональных факторов	n	150	132	p_2=0,028
	абс.,(%)	76 (50,7%)	84 (63,6%)	
Пыль	n	76	84	0,146
	абс.,(%)	25 (32,9%)	19 (22,6%)	
Вибрация	n	76	84	0,839
	абс.,(%)	7 (9,2%)	8 (9,5%)	
Ионизирующее излучение	n	76	84	0,285
	абс.,(%)	0 (0,0%)	3 (3,6%)	
Контакт с химическими веществами	n	76	84	0,689
	абс.,(%)	10 (13,2%)	14 (16,7%)	
Недостаточное освещение	n	76	84	0,834
	абс.,(%)	3 (4,0%)	5 (6,0%)	
Низкая температура	n	76	84	0,002
	абс.,(%)	9 (11,8%)	0 (0,0%)	
Шум	n	76	84	0,354
	абс.,(%)	14 (18,4%)	11 (13,1%)	

Продолжение таблицы 3.1.6.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Высокая температура	n	76	84	0,216
	абс.,(%)	6 (7,9%)	2 (2,4%)	
Частое нервно-психическое напряжение	n	76	84	0,834
	абс.,(%)	44 (57,9%)	50 (59,5%)	
Физически тяжелая работа	n	76	84	0,173
	абс.,(%)	15 (19,7%)	10 (11,9%)	
Вынужденное положение	n	76	84	p_2=0,033
	абс.,(%)	5 (6,6%)	16 (19,1%)	
Зрительные нагрузки	n	76	84	0,589
	абс.,(%)	4 (5,3%)	2 (2,4%)	
Медиана продолжительности работы в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов, лет (Me (Q25%–Q75%))		4 (2-7)	7 (5-10)	p_1=0,000

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

В ходе анализа социально-бытовых и материальных условий (таблица 3.1.7) было выявлено, что состав семьи обследуемых женщин был сопоставим. Пациентки основной группы чаще имели в собственности дом (31,8% беременных

с ПНБ и 21,5% - без ПНБ; p=0,049), а беременные группы контроля – арендуемое жилье (14,7% и 6,1%; p=0,030). Размер жилой площади, приходившийся на одного члена семьи, составлял более 12 м^2 у большинства женщин обеих групп. Однако выявлено, что беременные группы контроля чаще имели размер 5-8 м^2 жилой площади на каждого члена семьи (12,1% и 3,8%; p=0,018). Большинство женщин обеих групп отмечали наличие жилья со всеми коммунальными удобствами (97,0% и 96,6%), оценивали материально-бытовые условия семьи, как хорошие (77,8% и 77,7%). Основным доходом беременные обследуемых групп выбирали зарплату (96,2% и 96,0%). Женщины контроля чаще имели подработки (17,3% и 9,1%; p=0,043). Среднемесячный доход семей был сопоставим. Транспортное средство в большинстве случаев имели семьи обеих групп.

Таблица 3.1.7.

Социально-бытовые и материальные условия женщин обследуемых групп

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Состав семьи				
Муж	n	150	132	0,819
	абс.,(%)	141 (94,0%)	124 (93,9%)	
Дети	n	150	132	0,282
	абс.,(%)	62 (41,3%)	63 (47,7%)	
Родители	n	150	132	0,157
	абс.,(%)	49 (32,7%)	33 (25,0%)	
Прочие члены семьи	n	150	132	1,0
	абс.,(%)	6 (4,0%)	5 (3,8%)	

Продолжение таблицы 3.1.7.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Условия проживания				
Отдельная квартира	n	149	132	0,893
	абс.,(%)	88 (59,1%)	79 (59,8%)	
Собственный дом	n	149	132	p_1=0,049
	абс.,(%)	32 (21,5%)	42 (31,8%)	
Комната в коммунальной квартире, общежитии	n	149	132	0,443
	абс.,(%)	7 (4,7%)	3 (2,3%)	
Арендуемое жилье	n	149	132	0,030
	абс.,(%)	22 (14,7%)	8 (6,1%)	
Размер жилой площади на одного члена семьи				
Менее 5 м^2	n	149	132	0,295
	абс.,(%)	3 (2,0%)	0 (0,0%)	
5-8 м^2	n	149	132	0,018
	абс.,(%)	18 (12,1%)	5 (3,8%)	
9-12 м^2	n	149	132	0,420
	абс.,(%)	27 (18,1%)	29 (22,0%)	
Больше 12 м^2	n	149	132	0,235
	абс.,(%)	101 (67,8%)	98 (74,2%)	
Коммунальные условия				
Жилье со всеми удобствами	n	148	132	1,0
	абс.,(%)	143 (96,6%)	128 (97,0%)	

Продолжение таблицы 3.1.7.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Коммунальные условия				
Жилье с частичными удобствами	n	148	132	1,0
	абс.,(%)	5 (3,4%)	4 (3,0%)	
Материально-бытовые условия семьи				
Плохие	n	148	131	1,0
	абс.,(%)	2 (1,3%)	1 (0,8%)	
Удовлетворительные	n	148	131	0,930
	абс.,(%)	31 (21,0%)	28 (21,4%)	
Хорошие	n	148	131	0,974
	абс.,(%)	115 (77,7%)	102 (77,8%)	
Месячный доход семьи состоит из:				
Зарплаты	n	150	132	1,0
	абс.,(%)	144 (96,0%)	127 (96,2%)	
Социального пособия	n	150	132	0,241
	абс.,(%)	23 (15,3%)	14 (10,6%)	
Материальной помощи родственников	n	150	132	0,813
	абс.,(%)	7 (4,7%)	6 (4,6%)	
Подработок	n	150	132	0,043
	абс.,(%)	26 (17,3%)	12 (9,1%)	

Продолжение таблицы 3.1.7.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Среднемесячный доход на одного члена семьи				
До 5 000 рублей	n	149	131	1,0
	абс.,(%)	4 (2,7%)	3 (2,3%)	
5 000 - 10 000 рублей	n	149	131	0,951
	абс.,(%)	7 (4,7%)	5 (3,8%)	
10 000 – 15 000 рублей	n	149	131	0,921
	абс.,(%)	30 (20,1%)	27 (20,6%)	
Более 15 000 рублей	n	149	131	0,881
	абс.,(%)	108 (72,5%)	96 (73,3%)	
Наличие транспортного средства в семье	n	150	132	0,182
	абс.,(%)	118 (78,7%)	112 (84,9%)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Проведя оценку образа жизни обследуемых, выявлено, что у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре в приоритете были регулярное питание (62,1%), соблюдение правил личной гигиены (83,3%), сон по 8-9 часов в сутки (54,6%) (таблица 3.1.8). В группе контроля беременные чаще обращали внимание на соблюдение режима дня (54,0%), регулярное питание (55,3%), соблюдение правил личной гигиены (85,3%), сон по 8-9 часов в сутки (61,3%).

Анализируя пищевое поведение (таблица 3.1.8), обнаружено, что большая доля женщин сравниваемых групп отмечала 3-4 приема пищи в день (65,0% и 58,0%). Пациентки контрольной группы чаще принимали пищу более, чем за 2 часа до сна (56,1% и 44,3%; p=0,049). Из особенностей рациона пациенток

выявлено, что беременные с ПНБ чаще употребляли компоты и сладкие газированные напитки несколько раз в день (6,1% и 0,7%; ОШ 9,61; 95% ДИ 1,19-77,9; p=0,022), добавляли соль в приготовленную пищу (86,4% и 80,7%), реже употребляли мясо (44,7% и 37,8%) и куриное мясо (58,3% и 48,3%).

Вредные привычки чаще отмечали женщины основной группы, однако статистически значимые различия выявлены по параметру - употребление алкогольных напитков до и на ранних сроках беременности (30,5% и 14,0%; ОШ 2,7; 95% ДИ 1,49-4,88; p=0,001).

Таблица 3.1.8.

Образ жизни и особенности пищевого поведения обследуемых женщин

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Самооценка образа жизни				
Соблюдение режима дня	n	150	132	0,052
	абс.,(%)	81 (54,0%)	56 (42,4%)	
Закаливание, ежедневные прогулки	n	150	132	0,821
	абс.,(%)	38 (25,3%)	35 (26,5%)	
Регулярное питание	n	150	132	0,249
	абс.,(%)	83 (55,3%)	82 (62,1%)	
Ежедневное соблюдение правил личной гигиены	n	150	132	0,644
	абс.,(%)	128 (85,3%)	110 (83,3%)	
Ежедневный сон по 8-9 часов	n	150	132	0,249
	абс.,(%)	92 (61,3%)	72 (54,6%)	
Занятия спортом	n	150	132	0,208
	абс.,(%)	34 (22,7%)	22 (16,7%)	

Продолжение таблицы 3.1.8.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Количество приемов пищи в день				
5 раз и более	n	150	132	0,761
	абс.,(%)	20 (13,3%)	16 (12,1%)	
3-4 раза	n	150	132	0,173
	абс.,(%)	87 (58,0%)	87 (65,9%)	
2-3 раза	n	150	132	0,198
	абс.,(%)	43 (28,7%)	29 (22,0%)	
Прием пищи до сна				
Не ужинают	n	148	131	1,0
	абс.,(%)	3 (2,0%)	3 (2,3%)	
Более, чем за 2 часа до сна	n	148	131	0,049
	абс.,(%)	83 (56,1%)	58 (44,3%)	
Менее, чем за 2 часа до сна	n	148	131	0,054
	абс.,(%)	62 (41,9%)	70 (53,4%)	
Особенности рациона				
Употребление компотов и сладких газированных напитков несколько раз в день	n	150	132	p_1=0,022
	абс.,(%)	1 (0,7%)	8 (6,1%)	
Добавление соли в приготовленную пищу	n	150	132	0,201
	абс.,(%)	121 (80,7%)	114 (86,4%)	
Редкое употребление мяса	n	148	132	0,245
	абс.,(%)	56 (37,8%)	59 (44,7%)	

Продолжение таблицы 3.1.8.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Особенности рациона				
Редкое употребление рыбы	n	149	132	0,439
	абс.,(%)	78 (52,4%)	63 (47,7%)	
Редкое употребление куриного мяса	n	149	132	0,093
	абс.,(%)	72 (48,3%)	77 (58,3%)	
Редкое употребление куриного яйца	n	149	132	0,679
	абс.,(%)	30 (20,1%)	24 (18,2%)	
Вредные привычки				
Курение	n	150	132	0,343
	абс.,(%)	15 (10,0%)	18 (13,6%)	
Употребление алкогольных напитков до и на ранних сроках беременности	n	150	131	p_1=0,001
	абс.,(%)	21 (14,0%)	40 (30,5%)	

Примечание: p_1 –статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Оценивая сведения о здоровье обследуемых беременных (таблица 3.1.9), выявлено, что женщины с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре в 2,5 раза чаще рождались недоношенными по сравнению с пациентками контрольной группы. Медиана срока рождения, а также массо-ростовые показатели при рождении женщин сравниваемых групп не различались. У беременных с ПНБ с большей частотой выявлялась отягощенная наследственность по деторождению по материнской линии (таблица 3.1.9) (26,5% и 12,1%; ОШ 2,63; 95% ДИ 1,40-

4,91; p=0,002), а именно самопроизвольный выкидыш (34,1% и 10,1%) и преждевременные роды (12,1% и 4,0%; ОШ 3,29; 95% ДИ 1,25-8,67; p=0,022).

Таблица 3.1.9.

Сведения о здоровье и наследственность обследуемых женщин

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Женщины, родившиеся доношенными				
Число женщин	n	140	120	0,075
	абс.,(%)	134 (95,7%)	107 (89,2%)	
Срок беременности	недели	40 (39-40)	39 (39-40)	0,661
Вес женщины при рождении	г	3400 (3050-3675)	3300 (3000-3600)	0,503
Рост женщины при рождении	см	52 (50-53,5)	52 (50-53)	0,704
Женщины, родившиеся недоношенными				
Число женщин	n	140	120	0,075
	абс.,(%)	6 (4,3%)	13 (10,8%)	
Срок беременности	недели	34 (33-35)	35 (32-36)	0,799
Вес женщины при рождении	г	2650 (2100-2800)	2200 (2100-2600)	0,395
Рост женщины при рождении	см	41 (34-48,5)	46 (44-50)	0,394

Продолжение таблицы 3.1.9.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Наследственность по деторождению по материнской линии				
Отягощенная наследственность по деторождению	n	149	132	p_1=0,002
	абс.,(%)	18 (12,1%)	35 (26,5%)	
Самопроизвольный выкидыш	n	149	132	0,354
	абс.,(%)	15 (10,1%)	17 (34,1%)	
Преждевременные роды	n	149	132	p_1=0,022
	абс.,(%)	6 (4,0%)	16 (12,1%)	
Мертворождение	n	149	132	0,439
	абс.,(%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
Рождение детей с аномалиями развития	n	149	132	1,0
	абс.,(%)	1 (0,7%)	1 (0,8%)	

Примечание: p_1 –статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Проведена оценка особенностей гинекологического анамнеза (таблица 3.1.10). Средний возраст менархе был сопоставим у женщин обеих групп и составлял 13 (12-14) лет. Менструальный цикл установился сразу у 62,6% пациенток с ПНБ и у 50,3% обследуемых без ПНБ, в течение первого года после менархе – у 20,6% женщин основной группы и у 31,5% обследуемых контроля (p=0,038). Продолжительность (28 (28-30) дней) и длительность менструального цикла (5 (5-6) дней) также были сопоставимы у пациенток сравниваемых групп. Женщины с ПНБ и обследумые контрольной группы с равной частотой отмечали наличие нерегулярного менструального цикла. Возраст сексуального дебюта был

сопоставим у беременных обеих групп и составил 18 (17-19) лет. Начало половой жизни до совершеннолетия отмечали 43,5% пациенток с ПНБ и 38,4% беременных контроля. В обоих случаях подавляющее число женщин начали вести половую жизнь до брака (90,8% и 93,2% соответственно). Среднее количество половых партнеров было одинаковым у сравниваемых пациенток и составило 2 человека. Первая беременность у обследуемых в среднем наступала через 6 лет после сексуального дебюта.

Женщины с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре чаще отмечали в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем (38,4% и 11,3%; ОШ 4,93; 95% ДИ 2,67-9,11; p=0,000), а именно: хламидийная (18,9% и 2,0%; ОШ 11,45; 95% ДИ 3,37-38,9; p=0,000), микоплазменная (15,2% и 4,0%; ОШ 4,29; 95% ДИ 1,67-11,03; p=0,002), уреаплазменная (27,3% и 6,0%; ОШ 5,88; 95% ДИ 2,71-12,75; p=0,000), а также их сочетание (17,4% и 2,0%; ОШ 10,34; 95% ДИ 3,03-35,31; p=0,000). Отсутствие контрацепции отмечали более половины обследованных в каждой группе. При этом барьерную контрацепцию (22,0% и 12,0%; ОШ 2,07; 95% ДИ 1,09-3,92; p=0,025) и гормональные оральные контрацептивы (14,4% и 4,7%; ОШ 3,44; 95% ДИ 1,40-8,46; p=0,009) чаще использовали пациентки основной группы. Оставшиеся методы контрацепции встречались с одинаковой частотой в сравниваемых группах.

Анализируя гинекологические заболевания обследуемых, выявлена большая частота встречаемости хронического эндометрита (16,7% и 0,0%; ОШ 31,44; 95% ДИ 4,18-236,3; p=0,000), хронического сальпингоофорита (12,1% и 2,0%; ОШ 6,76; 95% ДИ 1,92-23,75; p=0,001), эндометриоза (27,3% и 9,3%; ОШ 3,64; 95% ДИ 1,86-7,12; p=0,000), миомы матки (22,0% и 4,0%; ОШ 6,76; 95% ДИ 2,71-16,87; p=0,000) у женщин с ПНБ, по сравнению с пациентками контрольной группы. Также отмечено, что доброкачественные заболевания шейки матки (31,8% и 24,7%), доброкачественные придатковые образования (18,2% и 13,3%) и нарушение менструальной функции (16,0% и 10,0%) чаще встречались у

беременных основной группы, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 3.1.10.

Гинекологический анамнез

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Возраст менархе, (Me (Q25%–Q75%))	n	149	131	0,09
	лет	13 (12-14)	13 (12-14)	
Регулярное становление менструаций с момента менархе	n	149	131	p_1=0,039
	абс., (%)	75 (50,3%)	82 (62,6%)	
Становление менструального цикла в течение первого года	n	149	131	0,038
	абс., (%)	47 (31,5%)	27 (20,6%)	
Продолжительность менструального цикла	n	141	129	0,17
	дни	28 (28-30)	28 (28-30)	
Длительность менструации	n	142	127	0,254
	дни	5 (5-6)	5 (5-6)	
Нерегулярный менструальный цикл	n	149	131	0,402
	абс., (%)	17 (11,4%)	11 (8,4%)	
Возраст начала половой жизни, (Me (Q25%–Q75%))	n	146	131	0,991
	лет	18 (17-19)	18 (17-19)	
Начало половой жизни до 18 лет	n	146	131	0,383
	абс., (%)	56 (38,4%)	57 (43,5%)	

Продолжение таблицы 3.1.10.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Начало половой жизни до брака	n	148	131	0,457
	абс., (%)	138 (93,2%)	119 (90,8%)	
Начало половой жизни в браке	n	148	131	0,457
	абс., (%)	10 (6,8%)	12 (9,2%)	
Количество половых партнеров	n	117	110	0,249
	человек	2 (1-3)	2 (1-4)	
Наступление беременности после начала половой жизни	n	139	127	0,063
	лет	6 (4-9)	6 (2-8)	
Инфекции, передаваемые половым путем				
Наличие инфекции, передаваемой половым путем	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	17 (11,3%)	51 (38,4%)	
Трихомониаз	n	150	132	0,936
	абс.,(%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
Хламидийная инфекция	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	3 (2,0%)	25 (18,9%)	
Микоплазменная инфекция	n	150	132	p_1=0,002
	абс.,(%)	6 (4,0%)	20 (15,2%)	
Уреаплазменная инфекция	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	9 (6,0%)	36 (27,3%)	
Микст-инфекция	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	3 (2,0%)	23 (17,4%)	

Продолжение таблицы 3.1.10.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Методы контрацепции				
Отсутствие контрацепции	n	150	132	0,412
	абс.,(%)	98 (65,3%)	80 (60,6%)	
Прерванный половой акт	n	150	132	0,755
	абс.,(%)	34 (22,7%)	32 (24,2%)	
Барьерная контрацепция	n	150	132	p_1=0,025
	абс.,(%)	18 (12,0%)	29 (22,0%)	
Календарный метод	n	150	132	0,879
	абс.,(%)	2 (1,3%)	3 (2,3%)	
Гормональные оральные контрацептивы	n	150	132	p_1=0,009
	абс.,(%)	7 (4,7%)	19 (14,4%)	
Перенесенные гинекологические заболевания				
Хронический эндометрит	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	0 (0,0%)	22 (16,7%)	
Хронический сальпингоофорит	n	150	132	p_1=0,001
	абс.,(%)	3 (2,0%)	16 (12,1%)	
Эндометриоз	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	14 (9,3%)	36 (27,3%)	
Миома матки	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	6 (4,0%)	29 (22,0%)	

Продолжение таблицы 3.1.10.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Перенесенные гинекологические заболевания				
Доброкачественные заболевания шейки матки	n	150	132	0,182
	абс.,(%)	37 (24,7%)	42 (31,8%)	
Доброкачественные придатковые образования	n	150	132	0,264
	абс.,(%)	20 (13,3%)	24 (18,2%)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Выявлено, что пациентки с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем чаще отмечали оперативные вмешательства как на органах малого таза (50,0% и 24,0%; ОШ 3,17; 95% ДИ 1,91-5,26; p=0,000), так и брюшной полости (16,7% и 2,0%; ОШ 9,8; 95% ДИ 2,86-33,57; p=0,000) в анамнезе. Структура показаний к оперативному лечению органов малого таза представлена в таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11.

Оперативные вмешательства в анамнезе

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Оперативные вмешательства, затрагивающие органы малого таза	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	36 (24,0%)	66 (50,0%)	

Продолжение таблицы 3.1.11.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Оперативные вмешательства, затрагивающие органы брюшной полости	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	3 (2,0%)	22 (16,7%)	
Показания к оперативному лечению органов малого таза				
Миома матки	n	150	132	0,207
	абс.,(%)	2 (1,3%)	6 (4,6%)	
Доброкачественное придатковое образование	n	150	132	0,120
	абс.,(%)	11 (7,3%)	17 (12,9%)	
Внематочная беременность	n	150	132	0,087
	абс.,(%)	3 (2,0%)	9 (6,8%)	
Эндометриоз	n	150	132	0,095
	абс.,(%)	7 (4,7%)	14 (10,6%)	
Бесплодие	n	150	132	0,104
	абс.,(%)	4 (2,7%)	10 (7,6%)	
Кесарево сечение в анамнезе	n	150	132	0,160
	абс.,(%)	19 (12,7%)	10 (7,6%)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Проведен анализ репродуктивной функции у обследуемых (таблица 3.1.12). Было выявлено, что настоящая беременность была 4 (4-5) по счету у женщин с

ПНБ и 2 (1-3) у пациенток контрольной группы (p=0,000). Наличие своевременных родов в анамнезе чаще отмечали пациентки группы контроля (89,1% и 76,8%), а преждевременных – беременные основной группы (18,8% и 14,1%), однако статистически значимые различия не выявлены. Женщины с ПНБ в 4,5 раза чаще указывали на угрозу прерывания беременности на ранних сроках в анамнезе (90,2% и 20,0%; ОШ 31,2; 95% ДИ 15,96-60,97; p=0,000) и в 2 раза – на угрожающие преждевременные роды в анамнезе (16,0% и 8,0%; p>0,05). Искусственное прерывание беременности одинаково часто встречалось у пациенток обеих групп (24,2% и 20,7%), осложнения после аборта встречались только у женщин с ПНБ (6,3% и 0,0%). Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе отмечено в 100,0% случаев у пациенток основной группы и у 14,7% - контрольной (p=0,000). Среднее число выкидышей в анамнезе составило 2 (2-3) у беременных с ПНБ и 1 (1-1) - у женщин сравниваемой группы (p=0,000).

Таблица 3.1.12.

Особенности репродуктивной функции пациенток обследуемых групп

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Данная беременность по счету	n	150	132	p_1=0,000
		2 (1-3)	4 (4-5)	
Роды в анамнезе	n	150	132	0,107
	абс.,(%)	64 (42,7%)	69 (52,3%)	
Среднее количество родов в анамнезе	n	64	69	0,284
		1 (1-2)	1 (1-1)	
Своевременные роды в анамнезе	n	64	69	0,325
	абс.,(%)	57 (89,1%)	53 (76,8%)	

Продолжение таблицы 3.1.12.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Преждевременные роды в анамнезе	n	64	69	0,612
	абс.,(%)	9 (14,1%)	13 (18,8%)	
Угроза прерывания беременности в ранние сроки в анамнезе	n	150	132	p_2=0,000
	абс.,(%)	30 (20,0%)	117 (90,2%)	
Угрожающие преждевременные роды в анамнезе	n	150	132	0,082
	абс.,(%)	12 (8,0%)	19 (16,0%)	
Аборты в анамнезе	n	150	132	0,472
	абс.,(%)	31 (20,7%)	32 (24,2%)	
Осложнения абортов	n	31	32	0,508
	абс.,(%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	
Выкидыш в анамнезе	n	150	132	p_2=0,000
	абс.,(%)	22 (14,7%)	132 (100,0%)	
Число выкидышей в анамнезе	n	22	132	p_1=0,000
		1 (1-1)	2 (2-3)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Обнаружено, что хронические соматические заболевания встречались у 68,9% женщин с ПНБ и у 62,8% пациенток контрольной группы (таблица 3.1.13). Гипертоническую болезнь (10,0% и 0,7%; ОШ 16,06; 95% ДИ 2,07-124,5; p=0,001) и артериальную гипотонию (12,9% и 0,7%; ОШ 21,73; 95% ДИ 2,85-165,7;

p=0,000) чаще отмечали беременные основной группы. Патология других систем встречалась с одинаковой частотой.

Оценивая соответствие между массой и ростом (ИМТ) исследуемых женщин (таблица 3.1.13), выявлено, что нормальную массу тела имели 57,6% пациенток с ПНБ и 69,3% беременных контроля. Определена достоверная разница в частоте встречаемости ожирения (18,2% и 6,0%; ОШ 3,48; 95% ДИ 1,56-7,79; p=0,003) у женщин исследуемых групп, в частности ожирение 3 степени преобладало у пациенток с ПНБ (5,3% и 0,7%; ОШ 8,34; 95% ДИ 1,01-68,73; p=0,048). Другие отклонения ИМТ от нормы встречались в равной степени. Аллергические реакции также встречались с одинаковой частотой у обследуемых (41,0% и 40,0% соответственно).

Таблица 3.1.13.

Соматическая патология у женщин исследуемых групп

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Хронические соматические заболевания				
Наличие экстрагенитальной патологии	n	148	132	0,284
	абс.,(%)	93 (62,8%)	91 (68,9%)	
Хронический пиелонефрит	n	148	132	0,759
	абс.,(%)	13 (9,0%)	13 (10,0%)	
Мочекаменная болезнь	n	148	132	0,843
	абс.,(%)	5 (3,4%)	6 (4,6%)	
Хронический гастрит	n	148	132	0,116
	абс.,(%)	18 (12,2%)	25 (19,0%)	
Гипертоническая болезнь	n	148	132	p_1=0,001
	абс.,(%)	1 (0,7%)	13 (10,0%)	
Артериальная гипотония	n	148	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	1 (0,7%)	17 (12,9%)	

Продолжение таблицы 3.1.13.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Хронические соматические заболевания				
Заболевание щитовидной железы	n	148	132	0,592
	абс.,(%)	16 (10,8%)	17 (12,9%)	
Варикозная болезнь нижних конечностей	n	148	132	0,344
	абс.,(%)	9 (6,1%)	13 (10,0%)	
Соответствие между массой и ростом пациенток (ИМТ)				
Недостаточная (дефицит) масса тела	n	150	132	0,745
	абс.,(%)	8 (5,4%)	5 (3,8%)	
Норма	n	150	132	0,040
	абс.,(%)	104 (69,3%)	76 (57,6%)	
Избыточная масса тела	n	150	132	0,814
	абс.,(%)	29 (19,3%)	27 (20,4%)	
Ожирение	n	150	132	p_1=0,003
	абс.,(%)	9 (6,0%)	24 (18,2%)	
Ожирение первой степени	n	150	132	0,062
	абс.,(%)	7 (4,7%)	15 (11,4%)	
Ожирение второй степени	n	150	132	0,904
	абс.,(%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)	
Ожирение третьей степени	n	150	132	p_1=0,044
	абс.,(%)	1 (0,7%)	7 (5,3%)	
Аллергические реакции				
Наличие аллергических реакций в анамнезе	n	150	132	0,877
	абс.,(%)	60 (40,0%)	54 (41,0%)	

Продолжение таблицы 3.1.13.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Аллергические реакции				
На пищевые продукты	n	150	132	0,641
	абс.,(%)	27 (18,0%)	21 (16,0%)	
На лекарственные препараты	n	150	132	0,216
	абс.,(%)	30 (20,0%)	19 (14,4%)	
Поллиноз	n	150	132	0,458
	абс.,(%)	15 (10,0%)	9 (6,8%)	
На животных	n	150	132	0,159
	абс.,(%)	1 (0,7%)	5 (3,8%)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Пациенткам предлагалось дать оценку своего здоровья (таблица 3.1.14). Отличное (22,7% и 8,3%; p=0,001) и хорошее (56,0% и 41,7%; p=0,016) состояние чаще отмечали женщины контрольной группы, удовлетворительное – беременные с ПНБ (40,2% и 17,3%; ОШ 3,2; 95% ДИ 1,85-5,53; p=0,000). В качестве основных источников медицинской информации пациентки обеих групп выбирали интернет (47,7% и 60,0%) и медицинских работников (83,3% и 78,7%). Поводами для обращения к медицинским работникам чаще служили: ухудшение состояния здоровья (60,0 и 62,3%) и появление серьезных симптомов заболевания (31,8% и 31,3%). Большинство женщин сравниваемых групп отмечали высокую комплаентность (96,2% и 92,7%). Однако встречались беременные, занимавшиеся самолечением. По данному критерию выявлена статистически значимая разница двух групп (53,8% и 39,0%; ОШ 1,83; 95% ДИ 1,14-2,94; p=0,013).

Таблица 3.1.14.

Самооценка здоровья, медицинская информированность и комплаентность обследуемых пациенток

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Самооценка здоровья				
Отличное	n	150	132	0,001
	абс.,(%)	34 (22,7%)	11 (8,3%)	
Хорошее	n	150	132	0,016
	абс.,(%)	84 (56,0%)	55 (41,7%)	
Удовлетворительное	n	150	132	p_1=0,000
	абс.,(%)	26 (17,3%)	53 (40,2%)	
Неудовлетворительное	n	150	132	0,296
	абс.,(%)	1 (0,7%)	4 (3,0%)	
Затруднились с ответом	n	150	132	0,285
	абс.,(%)	5 (3,3%)	9 (6,8%)	
Источники медицинской информации				
Радио	n	150	132	0,167
	абс.,(%)	6 (4,0%)	1 (0,8%)	
Телевидение	n	150	132	0,203
	абс.,(%)	25 (16,7%)	15 (11,4%)	
Научно-популярная литература	n	150	132	0,948
	абс.,(%)	22 (14,7%)	19 (14,4%)	
Интернет	n	150	132	0,039
	абс.,(%)	90 (60,0%)	63 (47,7%)	

Продолжение таблицы 3.1.14.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Источники медицинской информации				
Знакомые, друзья	n	150	132	0,091
	абс.,(%)	36 (24,0%)	21 (16,0%)	
Медицинские работники	n	150	132	0,320
	абс.,(%)	118 (78,7%)	110 (83,3%)	
Поводы для обращения к медицинскому работнику				
При отсутствии признаков заболевания, с профилактической целью	n	150	132	0,156
	абс.,(%)	30 (20,0%)	18 (13,6%)	
Сразу же при ухудшении состояния здоровья	n	150	132	0,628
	абс.,(%)	94 (62,3%)	79 (60,0%)	
Только при появлении серьёзных симптомов заболевания	n	150	132	0,930
	абс.,(%)	47 (31,3%)	42 (31,8%)	
Не всегда, даже при наличии симптомов заболевания	n	150	132	0,529
	абс.,(%)	1 (0,7%)	3 (2,3%)	
Полнота выполнения рекомендаций врача				
Полностью	n	150	132	0,305
	абс.,(%)	139 (92,7%)	127 (96,2%)	
Частично	n	150	132	0,305
	абс.,(%)	11 (7,3%)	5 (3,8%)	

Продолжение таблицы 3.1.14.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Полнота выполнения рекомендаций врача				
Не выполнялось	n	150	132	-
	абс.,(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Доля пациенток, занимавшихся самолечением				
Занимались самолечением	n	149	132	p_1=0,013
	абс.,(%)	58 (39,0%)	71 (53,8%)	
Применяли широко рекламируемые препараты	n	149	132	0,612
	абс.,(%)	6 (4,0%)	8 (6,1%)	
Применяли препараты, устраняющие симптомы заболевания	n	149	132	0,179
	абс.,(%)	43 (28,9%)	48 (36,4%)	
Лечились средствами народной медицины	n	149	132	p_1=0,028
	абс.,(%)	17 (11,4%)	23 (17,4%)	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Женщины с ПНБ чаще проходили прегравидарную подготовку к настоящей беременности (75,2% и 59,3%; p=0,005), а именно: выполняли необходимые обследования (56,6% и 44,7%; p=0,047), соблюдали рекомендации по лечению (53,5% и 28,0%; p=0,000), отказались от употребления алкоголя (28,7% и 22,7%), обратились в женскую консультацию перед настоящей беременностью (57,5% и 35,2%; p=0,000). Пациентки основной группы обращались в женскую консультацию в среднем за 6 месяцев до настоящей беременности, женщины

группы контроля – за 5,5 месяцев. Средний срок беременности, на котором обследуемые сравниваемых групп вставали на учет в женской консультации, составлял 6 недель. Полученные данные представлены в таблице 3.1.15.

Таблица 3.1.15.

Прегравидарная подготовка к настоящей беременности

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Проходили прегравидарную подготовку	n	150	129	p_1=0,005
	абс.,(%)	89 (59,3%)	97 (75,2%)	
Выполняли необходимые обследования	n	150	129	p_1=0,047
	абс.,(%)	67 (44,7%)	73 (56,6%)	
Выполняли рекомендации по лечению	n	150	129	p_1=0,000
	абс.,(%)	42 (28,0%)	69 (53,5%)	
Отказались от курения	n	150	129	0,456
	абс.,(%)	22 (14,7%)	15 (11,6%)	
Отказались от употребления алкоголя	n	150	129	0,251
	абс.,(%)	34 (22,7%)	37 (28,7%)	
Избавились от лишнего веса	n	150	129	0,597
	абс.,(%)	9 (6,0%)	5 (3,9%)	

Продолжение таблицы 3.1.15.

Параметр		Контрольная группа	Основная группа	p-значение
Обратились в женскую консультацию перед планируемой беременностью	n	142	127	p_1=0,000
	абс.,(%)	50 (35,2%)	73 (57,5%)	
Срок обращения в женскую консультацию перед планируемой беременностью, месяцев		5,5 (3-12)	6 (4-12)	0,213
Срок обращения в женскую консультацию во время беременности, недель		6 (5-8)	6 (5-8)	0,257

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Все пациентки прошли анкетирование, определяющее вариант ПКГД (таблица 3.1.16). У пациенток контрольной группы чаще отмечался оптимальный тип ПКГД (84,0% и 78,8%), эйфорический тип – у беременных с привычным невынашиванием (28,8% и 26,7%). Однако статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 3.1.16.

Варианты ПКГД у женщин обследуемых групп

Показатель	Контрольная группа (n=150)	Основная группа (n=132)	p-значение
Оптимальный тип	126 (84,0%)	104 (78,8%)	0,261

Продолжение таблицы 3.1.16.

Показатель	Контрольная группа (n=150)	Основная группа (n=132)	p-значение
Гипогестогнозический тип	10 (6,7%)	4 (3,0%)	0,258
Эйфорический тип	40 (26,7%)	38 (28,8%)	0,691
Тревожный тип	0 (0,0%)	4 (3,0%)	0,094
Депрессивный тип	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Проведено ранжирование факторов риска развития угрозы прерывания во втором триместре у пациенток с ПНБ (таблица 3.1.17).

Таблица 3.1.17.

Факторы риска угрозы прерывания во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием

Факторы риска	ОШ [95% ДИ]	Ранг
Хронический эндометрит в анамнезе	31,44 [4,18-236,3]	I
Угроза прерывания беременности на ранних сроках в анамнезе	31,2 [15,96-60,97]	II
Артериальная гипотония	21,73 [2,85-165,7]	III
Гипертоническая болезнь	16,06 [2,07-124,5]	IV
Хламидийная инфекция в анамнезе	11,45 [3,37-38,9]	V
Оперативные вмешательства на органах брюшной полости	9,8 [2,86-33,57]	VI
Избыточное употребление сладких напитков	9,61 [1,19-77,9]	VII
Ожирение третьей степени	8,34 [1,01-68,73]	VIII

Продолжение таблицы 3.1.17.

Факторы риска	ОШ [95% ДИ]	Ранг
Миома матки	6,76 [2,71-16,87]	IX
Хронический сальпингоофорит в анамнезе	6,76 [1,92-23,75]	X
Уреаплазменная инфекция в анамнезе	5,88 [2,71-12,75]	XI
Возраст женщины старше 30 лет	5,79 [3,42-9,82]	XII
Инфекции, передаваемые половым путем в анамнезе	4,93 [2,67-9,11]	XIII
Микоплазменная инфекция в анамнезе	4,29 [1,67-11,03]	XIV
Эндометриоз	3,64 [1,86-7,12]	XV
Наличие конфликтов в семье	3,58 [1,66-7,73]	XVI
Вынужденное положение на рабочем месте	3,34 [1,16-9,62]	XVII
Преждевременные роды по материнской линии	3,29 [1,25-8,67]	XVIII
Оперативные вмешательства на органах малого таза	3,17 [1,91-5,26]	XIX
Употребление алкогольных напитков до и на ранних сроках беременности	2,7 [1,49-4,88]	XX
Высшее образование	1,76 [1,09-2,87]	XXI
Наличие неблагоприятных профессиональных факторов	1,7 [1,06-2,75]	XXII

Таким образом, нами были выявлены следующие факторы риска угрозы прерывания во втором триместре у женщин с привычным невынашиванием: возраст пациентки старше 30 лет; наличие конфликтов в семье; наличие высшего

образования; воздействие неблагоприятных профессиональных факторов, в частности, вынужденного положения на рабочем месте; особенности пищевого поведения (избыточное употребление сладких напитков, алкогольных напитков до и на ранних сроках беременности); наличие преждевременных родов по материнской линии; гинекологические заболевания (хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит, миома матки, эндометриоз); отягощенный акушерский анамнез (угроза прерывания беременности на ранних сроках); инфекции, передаваемые половым путем в анамнезе (хламидийная, микоплазменная, уреаплазменная инфекции); хронические соматические заболевания (гипертоническая болезнь, артериальная гипотония, ожирение); перенесенные хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе.

Пациентки с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре отмечали, что возраст отцов будущих детей превышал 35 лет. Обследуемые основной группы чаще использовали барьерную контрацепцию и гормональные оральные конрацептивы. Женщины с ПНБ чаще описывали свое состояние здоровья как удовлетворительное. Самолечение превалировало у беременных основной группы. Пациентки с ПНБ чаще проходили прегравидарную подготовку к настоящей беременности. При оценке варианта ПКГД у женщин основной группы отмечена тенденция к увеличению эйфорического компонента.

3.2. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем

Проведено лабораторно-инструментальное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю

"Акушерство и гинекология", клиническим рекомендациям «Нормальная беременность, 2020», «Выкидыш (самопроизвольный аборт), 2021» и «Привычный выкидыш, 2022». Прослежены течение и исходы беременности у 167 женщин, которые вошли в исследование в сроке гестации 16-21 неделя 6 дней. Пациентки были разделены на следующие группы:

- Основная группа, которую составили 78 женщин с ПНБ и признаками угрозы прерывания;
- Группа сравнения, в которую вошли 50 первобеременных с признаками угрозы прерывания;
- Контрольная группа, которую составили 39 пациенток без ПНБ и без угрозы прерывания на момент исследования.

Беременные основной группы и группы сравнения проходили стационарное лечение в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по поводу угрозы прерывания в сроке беременности 16-21 неделя и 6 дней. На момент госпитализации все женщины с ПНБ и первобеременные предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота и в пояснице и кровянистые выделения из половых путей. У 6,4% беременных с ПНБ и у 10,0% женщин с первой беременностью по УЗИ были обнаружены признаки отслойки плаценты (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1.

Клинические признаки угрозы прерывания у обследуемых пациенток на момент госпитализации

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Жалобы на тянущие боли внизу живота и в пояснице	0 (0,0%)	50 (100,0%) $p_1=0,000$	78 (100,0%) $p_1=0,000$

Продолжение таблицы 3.2.1.

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Жалобы на кровяные выделения из половых путей	0 (0,0%)	50 (100,0%) *p_1=0,000*	78 (100,0%) *p_1=0,000*
Признаки отслойки плаценты по УЗИ	0 (0,0%)	5 (10,0%)	5 (6,4%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Оценивая лабораторные показатели (таблица 3.2.2) пациенток, было выявлено статистически значимое снижение показателя коагулограммы, а именно протромбинового индекса по Квику в группе женщин с ПНБ и в группе первобеременных, по сравнению с контролем. Однако данный показатель входит в референсные значения у всех обследуемых. По другим исследованиям показателей крови сравниваемые группы не отличались.

Таблица 3.2.2.

Лабораторные показатели у женщин обследуемых групп во втором триместре

Параметр		Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа
Клинический анализ крови				
Эритроциты, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	78
	Т/л	4,01 (3,72-4,25)	4,08 (3,87-4,35)	4,01 (3,71-4,31)

Продолжение таблицы 3.2.2.

Параметр		Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа
Клинический анализ крови				
Гемоглобин, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	78
	г/л	116 (109-123)	118 (112-122)	118 (110-123)
Тромбоциты, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	48	72
	Г/л	250 (222-291)	246 (204-285)	265 (216-281)
Лейкоциты, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	78
	Г/л	8,69 (8,18-9,9)	9,12 (7,9-10,69)	8,42 (7,47-9,69)
Нейтрофилы, (Me (Q25%–Q75%))	n	38	46	67
	%	73,2 (70,4-75)	72,2 (67,9-75,7)	71,8 (69,6-75,9)
Моноциты, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	46	71
	%	5,3 (4,6-5,9)	5,2 (4,5-5,9)	4,9 (4,3-5,8)
Лимфоциты, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	46	71
	%	18,0 (16,3-20,9)	19,7 (15,9-22,2)	18,6 (16,0-21,2)
СОЭ, (Me (Q25%–Q75%))	n	38	47	77
	мм/ч	26,5 (15,0-32,0)	30,0 (15,0-40,0)	26,0 (15,0-37,0)

Продолжение таблицы 3.2.2.

Параметр		Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа
Биохимический анализ крови				
Глюкоза, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	78
	ммоль/л	4,51 (4,24-4,82)	4,69 (4,39-4,96)	4,54 (4,23-5,03)
Коагулограмма				
АЧТВ, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	70
	сек	33,0 (31,4-34,2)	32,4 (31,5-34,0)	33,7 (31,5-34,6)
Фибриноген, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	77
	г/л	4,0 (3,32-4,41)	3,95 (3,3-5,02)	4,15 (3,62-4,8)
Протромбиновый индекс по Квику, (Me (Q25%–Q75%))	n	39	50	77
	%	112 (100-119)	102 (96-110) $p_1=0,006$	103 (97-112) $p_1=0,015$
Фибринолитическая активность, (Me (Q25%–Q75%))	n	38	50	77
	%	10,0 (10,0-12,0)	12,0 (10,0-12,0)	11,0 (9,8-12,2)
Тромбиновое время, (Me (Q25%–Q75%))	n	37	49	75
	сек	16,0 (15,0-16,0)	16,0 (15,0-16,0)	16,0 (15,0-16,0)

Продолжение таблицы 3.2.2.

Параметр		Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа
Дополнительные показатели				
Гомоцистеин, (Me (Q25%–Q75%))	n	1	3	44
	мкмоль/л	7,9	7,4 (6,9-8,7)	8,3 (6,3-10,9)
Прогестерон, (Me (Q25%–Q75%))	n	-	18	52
	нг/мл	-	78,4 (53,6-112,0)	67,1 (46,5-88,1)
Показатели инфицирования				
Chlamidia trachomatis IgM	n	-	-	2
	абс.,(%)	-	-	0 (0,0%)
Chlamidia trachomatis IgG	n	-	8	16
	абс.,(%)		0 (0,0%)	4 (25,0%)
Mucoplasma hominis IgG	n	-	9	18
	абс.,(%)	-	3 (33,3%)	7 (38,9%)
Ureaplasma urealiticum IgG	n	-	8	15
	абс.,(%)	-	0 (0,0%)	4 (26,7%)
Toxoplasma gondii IgM	n	-	-	4
	абс.,(%)	-	-	0 (0,0%)
Toxoplasma gondii IgG	n	-	-	2
	абс.,(%)	-	-	1 (50,0%)
Cytomegalovirus IgM	n	-	3	10
	абс.,(%)	-	1 (33,3%)	0 (0,0%)

Продолжение таблицы 3.2.2.

Параметр		Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа
Показатели инфицирования				
Cytomegalovirus IgG	n	-	2	5
	абс.,(%)	-	1 (50,0%)	3 (60,0%)
Herpes simplex virus 1,2 IgM	n	-	4	9
	абс.,(%)	-	1 (25,0%)	1 (11,1%)
Herpes simplex virus 1,2 IgG	n	-	1	3
	абс.,(%)	-	1 (100,0%)	2 (66,7%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни

Проанализировано лечение, получаемое женщинами во время беременности. Полученные данные представлены в таблице 3.2.3. Выявлена статистически значимая разница по частоте применения гемостатических препаратов, антикоагулянтов пациентками с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с пациентками группы сравнения. Обследуемые основной группы чаще принимали препараты дидрогестерона и прогестерона, антикоагулянтов, гемостатических и антибактериальных препаратов, в отличие от женщин контроля.

Первобеременные чаще отмечали прием препаратов дидрогестерона и прогестерона, гемостатических и антибактериальных препаратов, по сравнению с пациентками контрольной группы. Женщины без ПНБ и без угрозы прерывания на момент исследования чаще принимали препараты железа по поводу железодефицитной анемии легкой степени, по сравнению с обследуемыми основной группы ($p=0,000$) и группы сравнения ($p=0,003$).

Таблица 3.2.3.

Лечение, полученное обследуемыми женщинами во время настоящей беременности

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Препараты дидрогестерона	5 (12,8%)	25 (50,0%) *p_1=0,000*	37 (47,4%) *p_1=0,000*
Препараты прогестерона	4 (10,3%)	25 (50,0%) *p_1=0,000*	41 (52,6%) *p_1=0,000*
Фолиевая кислота	39 (100,0%)	50 (100,0%)	78 (100,0%)
Калия йодид	37 (94,9%)	50 (100,0%)	75 (96,2%)
Витамин Д	39 (100,0%)	50 (100,0%)	78 (100,0%)
Гемостатические препараты	0 (0,0%)	7 (14,0%) *p_1=0,029*	24 (30,8%) *p_1=0,000* *p_2=0,031*
Антикоагулянты	4 (10,3%)	11 (22,0%)	62 (79,5%) *p_1=0,000* *p_2=0,000*
Антибактериальные препараты	5 (12,8%)	22 (44,0%) *p_1=0,003*	33 (42,3%) *p_1=0,002*
Вагинальные суппозитории противовоспалительные	8 (20,5%)	1 (2,0%)	2 (2,6%)
Препараты железа	31 (79,5%) *p_3=0,000* *p_4=0,003*	23 (46,0%)	34 (43,6%)

Продолжение таблицы 3.2.3.

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Антигипертензивные препараты	2 (5,1%)	4 (8,0%)	7 (9,0%)
Ацетилсалициловая кислота	1 (2,6%)	2 (4,0%)	5 (6,4%)
Левотироксин натрия	1 (2,6%)	2 (4,0%)	3 (3,9%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_3 - статистически значимые различия по сравнению с основной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_4 - статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона

Прослежено течение первого триместра беременности у обследуемых женщин (таблица 3.2.4). У пациенток с ПНБ угрожающий выкидыш встречался чаще, по сравнению с женщинами групп сравнения и контроля (p=0,000 в обоих случаях). Также была выявлена статистически значимая разница в постановке диагноза ГСД у обследуемых основной группы, по сравнению с первобеременными (p=0,033). Пациентки группы сравнения чаще отмечали наличие угрожающего выкидыша в первом триместре, по сравнению с беременными контроля (p=0,034). Остальные осложнения гестации встречались с одинаковой частотой у женщин трех групп.

Таблица 3.2.4.

Течение I триместра беременности у пациенток обследуемых групп

Показатель	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Угрожающий выкидыш	6 (15,4%)	19 (38,0%) *p_1=0,034*	59 (75,6%) *p_1=0,000* *p_2=0,000*
Рвота беременных	1 (2,6%)	0 (0,0%)	3 (3,9%)
Анемия	7 (18,0%)	5 (10,0%)	10 (12,8%)
ГСД	3 (7,7%)	0 (0,0%)	8 (10,3%) *p_2=0,033*
Острое респираторное заболевание	2 (5,1%)	9 (18,0%)	11 (14,1%)
Новая коронавирусная инфекция	0 (0,0%)	2 (4,0%)	1 (1,3%)
Вагинит	5 (12,8%)	5 (10,0%)	2 (2,6%)
Патология щитовидной железы	3 (7,7%)	1 (2,0%)	7 (9,0%)
Гестационный субклинический гипотиреоз	1 (2,6%)	1 (2,0%)	5 (6,4%)
Транзиторный гестационный гипертиреоз	1 (2,6%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)
Аутоиммунный тиреоидит	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
Диффузный (эндемический) зоб	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона

Критерием включения в основную группу и группу сравнения явилось наличие угрозы прерывания в сроке гестации 16-21 неделя 6 дней, что отображено в таблице 3.2.5. Второй триместр беременности у пациенток с ПНБ чаще осложнялся истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) по сравнению с женщинами контроля (p=0,001) и острым респираторным заболеванием, в отличие от первобеременных (p=0,019). Патология щитовидной железы отмечалась в большем проценте случаев у пациенток основной группы. Однако статистически значимые различия по данному показателю не были выявлены. Женщины, имеющие первую беременность, чаще имели ИЦН во втором триместре, по сравнению с контролем (p=0,002).

Таблица 3.2.5.

Течение II триместра беременности у пациенток обследуемых групп

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Угрожающий поздний выкидыш	0 (0,0%)	50 (100,0%) *p_1=0,000*	78 (100,0%) *p_1=0,000*
ИЦН	0 (0,0%)	11 (22,0%) *p_1=0,002*	17 (21,8%) *p_1=0,001*
Задержка роста плода	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Внутриутробная инфекция	4 (10,3%)	8 (16,0%)	8 (10,3%)
Многоводие	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1 (1,3%)
Анемия	19 (48,7%)	22 (44,0%)	32 (41,0%)
Острое респираторное заболевание	3 (7,7%)	0 (0,0%)	9 (11,5%) *p_2=0,019*

Продолжение таблицы 3.2.5.

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Новая коронавирусная инфекция	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1 (1,3%)
ГСД	3 (7,7%)	10 (20,0%)	17 (21,8%)
ГАГ	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Вагинит	3 (7,7%)	2 (4,0%)	1 (1,3%)
Патология щитовидной железы	2 (5,1%)	3 (6,0%)	13 (16,7%)
Гестационный субклинический гипотиреоз	0 (0,0%)	2 (4,0%)	6 (7,7%)
Транзиторный гестационный гипертиреоз	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
Первичный гипотиреоз	0 (0,0%)	1 (2,0%)	3 (3,9%)
Аутоиммунный тиреоидит	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (7,7%)
Диффузный (эндемический) зоб	1 (2,6%)	0 (0,0%)	3 (3,9%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона

В третьем триместре беременности (таблица 3.2.6) угрожающие преждевременные роды чаще диагностировались у женщин с ПНБ, по сравнению с пациентками контрольной группы (p=0,002). ИЦН наблюдалась у каждой четвертой пациентки основной группы и у каждой пятой первобеременной в третьем триместре. Статистически значимые различия по данному осложнению

гестации наблюдались между женщинами основной группы и контроля (p=0,02), сравнения и контроля (p=0,047). Также у женщин с первой беременностью чаще отмечалось маловодие, по сравнению с пациентками с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем (p=0,045). Обследуемые контрольной группы чаще страдали анемией, по сравнению с беременными с ПНБ (p=0,049).

Таблица 3.2.6.

Течение III триместра беременности у пациенток обследуемых групп

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
Угрожающие преждевременные роды	4 (10,3%)	14 (28,0%)	30 (39,0%) *p_1=0,002*
ИЦН	2 (5,1%)	11 (22,0%) *p_1=0,047*	18 (23,4%) *p_1=0,02*
Плацентарные нарушения	3 (7,7%)	9 (18,0%)	9 (11,7%)
Многоводие	1 (2,6%)	1 (2,0%)	1 (1,3%)
Маловодие	0 (0,0%)	4 (8,0%) *p_2=0,045*	0 (0,0%)
Задержка роста плода	0 (0,0%)	3 (6,0%)	2 (2,6%)
Анемия	16 (41,0%) *p_2=0,049*	12 (24,0%)	18 (23,4%)
Острое респираторное заболевание	2 (5,1%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)

Продолжение таблицы 3.2.6.

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
ГСД	1 (2,6%)	1 (2,0%)	7 (9,1%)
ГАГ	0 (0,0%)	4 (8,0%)	6 (7,8%)
Умеренная преэклампсия	1 (2,6%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с основной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона

Прослежены исходы настоящей гестации у обследуемых женщин (таблица 3.2.7). Все женщины контрольной группы родоразрешились своевременно. У одной пациентки с ПНБ и угрожающи поздним выкидышем беременность завершилась поздним самопроизвольным выкидышем в сроке 21 неделя. Преждевременные роды наблюдались у 29,5% женщин с ПНБ, что было статистически значимо чаще, чем в группе первобеременных (p=0,033) и в контроле (p=0,000). Более половины преждевременных родов у пациенток основной группы приходилось на срок беременности 34^0-36^6 недель, экстремально ранние преждевременные роды наблюдались у 17,4% женщин с ПНБ, остальные формы встречались в одинаковом проценте случаев.

Таблица 3.2.7.

Исходы настоящей беременности у обследуемых пациенток

Показатель	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Поздний самопроизвольный выкидыш, абс.(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
Преждевременные роды, абс.(%)	0 (0,0%)	6 (12,0%)	23 (29,5%) *p_1=0,000* *p_2=0,033*
Самопроизвольные преждевременные роды, абс.(%)	-	6 (100,0%)	22 (95,7%)
Индуцированные преждевременные роды, абс.(%)	-	0 (0,0%)	1 (4,3%)
Экстремально ранние преждевременные роды (22^0-27^6 недель), абс.(%)	-	1 (16,7%)	4 (17,4%)
Ранние преждевременные роды (28^0-31^6 недель), абс.(%)	-	0 (0,0%)	2 (8,7%)
Преждевременные роды (32^0-33^6 недель), абс.(%)	-	2 (33,3%)	2 (8,7%)
Поздние преждевременные роды (34^0-36^6 недель), абс.(%)	-	3 (50,0%)	15 (65,2%)
Срок преждевременных родов, нед. (Me (Q25%–Q75%))	-	33^6 (31^6-35^0)	35^0 (29^3-36^3)
Своевременные роды, абс.(%)	39 (100,0%)	44 (88,0%)	54 (69,2%)

Продолжение таблицы 3.2.7.

Показатель	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=78)
Срок своевременных родов, нед. (Me (Q25%–Q75%))	39^0 (39^0-40^0)	39^1 (38^1-40^0)	39^0 (38^0-39^3)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона

Проведена оценка течения родов у женщин обследуемых групп (таблица 3.2.8). Выявлено, что роды через естественные родовые пути чаще отмечались у беременных групп сравнения и контроля. Оперативное родоразрешение встречалось у 62,3% пациенток с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре, что статистически значимо отличалось от первобеременных (p=0,025). Операция кесарево сечение в экстренном порядке чаще проводилась женщинам основной группы, по сравнению с контролем (p=0,027). Осложнения родов встречались у пациенток исследуемых групп с одинаковой частотой.

Таблица 3.2.8.

Особенности течения родов у обследуемых пациенток

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
Роды через естественные родовые пути	22 (56,4%)	29 (58,0%)	29 (37,7%)

Продолжение таблицы 3.2.8.

Показатель, абс.(%)	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
Родоразрешение путем операции кесарево сечение:	17 (43,6%)	21 (42,0%)	48 (62,3%) $p_2=0,025$
-в экстренном порядке	4 (23,5%)	9 (42,9%)	28 (58,3%) $p_1=0,027$
-в плановом порядке	13 (76,5%)	12 (57,1%)	20 (41,7%)
Вакуум-экстракция плода	0 (0,0%)	1 (2,0%)	2 (2,6%)
Осложнения родов			
Дистресс плода	1 (2,6%)	2 (4,0%)	5 (6,5%)
Слабость родовой деятельности	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Дородовое излитие околоплодных вод	6 (15,4%)	6 (12,0%)	16 (20,8%)
Длительный безводный промежуток	0 (0,0%)	1 (2,0%)	2 (2,6%)
Стремительные роды	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона

К значимым показаниям к оперативному родоразрешению у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем относились: рубец на матке (при наличии одного рубца на матке и категорическом отказе пациентки от родоразрешения через естественные родовые пути, два и более рубца на матке после операции

кесарево сечение, миомэктомия в анамнезе) (16,0%), клинически узкий таз (12,0%), дистресс-синдром плода (10,0%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (8,0%). Часто встречающимися показаниями к операции кесарево сечение у первобеременных пациенток с угрозой прерывания во втором триместре были: клинически узкий таз (28,6%), симфизит (23,8%), отсутствие эффекта от подготовки к родам (18,2%), неправильное предлежание плода (14,3%).

Рубец на матке (при наличии одного рубца на матке и категорическом отказе пациентки от родоразрешения через естественные родовые пути, два и более рубца на матке после операции кесарево сечение, миомэктомия в анамнезе), в качестве показания к плановому кесареву сечению, чаще выявлялся у женщин контрольной группы (64,7%), по сравнению с пациентками с ПНБ (p=0,000) и первобеременными (p=0,000). Клинически узкий таз (23,5%) и симфизит (17,6%) являлись частыми показаниями к оперативному родоразрешению у обследуемых контроля.

Оценивая состояние новорожденных от женщин исследуемых групп (таблица 3.2.9), выявлено, что в 100,0% случаев дети контрольной группы рождались своевременно. Новорожденные от пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем статистически значимо чаще рождались недоношенными, по сравнению с детьми от женщин групп сравнения (p=0,033) и контроля (p=0,000). Антенатальная гибель плода произошла у 2 (2,6%) беременных основной группы и у 1 (2,0%) - в группе сравнения, в контроле данного осложнения не наблюдалось (p>0,05).

Произведена оценка состояния доношенных новорожденных от женщин исследуемых групп (таблица 3.2.9). Медианное значение массы тела доношенных новорожденных статистически значимо было ниже у детей от первобеременных женщин с угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с группой контроля (p=0,004). Несмотря на наличие статистически значимой разницы, масса тела доношенных детей от пациенток группы сравнения, согласно шкале

INTERGROWTH-21st, входит в нормальные значения. Медианное значение роста доношенных новорожденных не отличалось в исследуемых группах. Анализируя баллы по шкале Апгар, полученные при регистрации состояния новорожденных на 1-ой минуте жизни, выявлено, что без асфиксии (7-9 баллов) родилось большинство доношенных детей в трех группах. Умеренная асфиксия (4-6 баллов) наблюдалась у 1,9% новорожденных от пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, у 2,3% детей от женщин группы сравнения, в контроле данного осложнения не наблюдалось ($p>0,05$). Большинство доношенных детей от женщин исследуемых групп выписывалось домой. На второй этап выхаживания новорожденных были переведены трое детей из основной группы по поводу неонатальной желтухи, маловесности и острой задержки мочи, двое доношенных детей из группы сравнения вследствие дыхательных нарушений, маловесности, неонатальной желтухи и один ребенок из контрольной группы по поводу неонатальной желтухи и маловесности при рождении.

Проанализировано состояние недоношенных детей от пациенток обследуемых групп. Медианные значения массы тела и роста недоношенных новорожденных не отличались в исследуемых группах. Оценивая баллы по шкале Апгар, полученные при регистрации состояния недоношенных новорожденных на 1-ой минуте жизни, выявлено, что без асфиксии (7-9 баллов) родились 66,7% детей от женщин основной группы и 40,0% - от пациенток группы сравнения. Умеренная асфиксия (4-6 баллов) наблюдалась у 23,8% новорожденных от пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем и у 60,0% детей от женщин группы сравнения. Тяжелая асфиксия (0-3 балла) была диагностирована только у новорожденных от пациенток основной группы и встречалась в 9,5% случаев. В условиях ОРИТН (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных) находились 38,1% недоношенных детей от женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем по поводу дыхательных нарушений, церебральной ишемии и внутрижелудочковых кровоизлияний и 40,0% недоношенных новорожденных от пациенток группы сравнения по поводу

дыхательных нарушений, церебральной ишемии, внутрижелудочковых кровоизлияний и гидроцефалии. После стабилизации состояния дети переводились на второй этап выхаживания новорожденных.

В раннем неонатальном периоде умерли 2 (2,6%) недоношенных детей, в позднем неонатальном периоде – 1 (1,3%) ребенок от женщин основной группы.

Таблица 3.2.9.

Характеристика состояния новорожденных у обследуемых женщин

Параметр	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
Доношенные новорожденные			
Родились доношенными, абс.(%)	39 (100,0%)	44 (88,0%)	54 (70,1%)
Масса тела, (Me (Q25%–Q75%)), г	3500 (3200-3690)	3255 (3000-3545) $p_1=0,004$	3345 (3000-3650)
Рост, (Me (Q25%–Q75%)), см	53 (51-54)	52 (50-53)	52 (50-53)
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, (Me (Q25%–Q75%)), баллы	8 (8-8)	8 (8-8)	8 (8-8)
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни, (Me (Q25%–Q75%)), баллы	9 (9-9)	9 (9-9)	9 (9-9)
Без асфиксии, абс. (%)	39 (100,0%)	43 (97,7%)	53 (98,1%)
Умеренная асфиксия, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,9%)

Продолжение таблицы 3.2.9.

Параметр	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
Доношенные новорожденные			
Выписаны домой, абс. (%)	38 (97,4%)	42 (95,5%)	51 (94,4%)
Переведены на второй этап выхаживания новорожденных, абс. (%)	1 (2,6%)	2 (4,5%)	3 (5,6%)
Недоношенные новорожденные			
Родились недоношенными, абс.(%)	0 (0,0%)	6 (12,0%)	23 (29,9%) $p_1=0,000$ $p_2=0,033$
Умерли в раннем неонатальном периоде, абс.(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)
Умерли в позднем неонатальном периоде, абс.(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
Масса тела, (Me (Q25%–Q75%)), г	-	2179 (1906-2380)	2550 (1457-3000)
Рост, (Me (Q25%–Q75%)), см	-	45,5 (42-48)	47 (40-50)
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни, (Me (Q25%–Q75%)), баллы	-	6 (6-7)	7 (5-8)
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни, (Me (Q25%–Q75%)), баллы	-	8 (7-8)	8 (7-9)

Продолжение таблицы 3.2.9.

Параметр	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=77)
Недоношенные новорожденные			
Оценка по шкале Сильвермана, (Me (Q25%–Q75%)), баллы	-	-	4 (2-4)
Без асфиксии, абс. (%)	-	2 (40,0%)	14 (66,7%)
Умеренная асфиксия, абс. (%)	-	3 (60,0%)	5 (23,8%)
Тяжелая асфиксия, абс. (%)	-	0 (0,0%)	2 (9,5%)
Выписаны домой, абс. (%)	-	0 (0,0%)	8 (38,1%)
Находились в ОРИТН, абс. (%)	-	2 (40,0%)	8 (38,1%)
Переведены на второй этап выхаживания новорожденных, абс. (%)	-	5 (83,3%)	10 (47,6%)

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию $\chi 2$ Пирсона; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию $\chi 2$ Пирсона

Анализируя патологию новорожденных (таблица 3.2.10), выявлено, что дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония) чаще имели дети от женщин основной группы (p=0,015), в отличие от новорожденных контрольной группы.

Таблица 3.2.10.

Структура патологии новорожденных от женщин обследуемых групп

Параметр, абс.(%)	МКБ-10	Контрольная группа (n=39)	Группа сравнения (n=49)	Основная группа (n=75)
Дыхательные нарушения, в том числе:		0 (0,0%)	5 (10,2%)	11 (14,7%) $p_1=0,015$
- респираторный дистресс-синдром	P22	0 (0,0%)	2 (4,1%)	7 (9,3%)
- врожденная пневмония	P23	0 (0,0%)	3 (6,1%)	4 (5,3%)
Церебральная ишемия	P91	0 (0,0%)	5 (10,2%)	8 (10,7%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	P52	0 (0,0%)	1 (2,0%)	2 (2,7%)
Неонатальная желтуха	P58	6 (15,4%)	11 (22,5%)	18 (24,0%)
Врожденный порок развития	Q21.0, Q21.1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)
Диабетическая фетопатия	P70.0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)

Таким образом, выявлены особенности течения беременности и родов, перинатальных исходов у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с первобеременными пациентками с угрозой прерывания во втором триместре и обследуемыми без ПНБ и без угрозы прерывания в сроки 16-21

неделя и 6 дней. Женщины основной группы чаще отмечали угрожающий выкидыш и ГСД в первом триместре настоящей беременности, по сравнению с пациентками группы сравнения. Беременных основной группы отличала более частая встречаемость угрозы прерывания беременности в первом триместре, в отличие от женщин группы контроля. Большая частота встречаемости ИЦН во втором и третьем триместрах была характерна для беременных с ПНБ, по сравнению с обследуемыми группы контроля. Острое респираторное заболевание чаще осложняло течение второго триместра у пациенток основной группы, в отличие от первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре. Угрожающие преждевременные роды чаще отмечались у пациенток основной группы, по сравнению с контролем. В связи с особенностями анамнеза и течения беременности пациентки с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем отмечали прием более широкого спектра лекарственных препаратов, по сравнению с группой сравнения (гемостатические препараты, антикоагулянты) и группой контроля (препараты дидрогестерона и прогестерона, антикоагулянты, гемостатические и антибактериальные препараты). Беременность женщин с ПНБ чаще завершалась преждевременными родами путем операции кесарево сечение, которая чаще выполнялась в экстренном порядке. Новорожденные от пациенток основной группы чаще рождались недоношенными, страдая дыхательными нарушениями (респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Факторы риска угрозы прерывания беременности во втором триместре и исходы гестации у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова // Женское здоровье и репродукция. – 2023. – № 4(59). – С. 10-17. – DOI: 10.31550/2712-8598-ZhZiR-2023-4-2.
2. Колесникова, А. М. Особенности анамнеза, течения гестации и перинатальных исходов у женщин с привычным невынашиванием беременности / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 32–38. – DOI: 10.52246/1606-8157_2024_29_2_32.

Публикации в других изданиях:

1. Факторы риска угрозы прерывания беременности во II триместре у женщин с привычным невынашиванием / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова // Материалы XVII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 17-20 января 2023 г.) / Министерство здравоохранения Российский Федерации [и др.]. – Москва, 2023. – С. 17–18.

2.Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, проведенная в рамках «Десятилетия науки и технологий» (Иваново, 4 апреля 2023 г.). – Иваново, 2023. – С. 16–17.

3. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием беременности, осложнившейся угрозой прерывания во II триместре / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова // Мать и Дитя : сборник тезисов XVI регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 28-30 июня 2023 г.) / ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». – Москва, 2023. – С. 112–113.

4. Особенности гестации и перинатальные исходы у женщин с угрозой прерывания во II триместре и привычным невынашиванием в анамнезе / А. М. Колесникова, И. Е. Таланова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова // Оттовские чтения : тезисы V Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов (Санкт-Петербург, 15–16 ноября 2023 г.) – Санкт-Петербург, 2023. – С. 10–11.

5.Перинатальные исходы у женщин с угрозой прерывания во втором триместре и привычным невынашиванием в анамнезе / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова, Р. О. Песикин // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы XI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иваново, 27 ноября 2023 г.) / ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Иваново, 2023. – С. 71–72.

6.Факторы риска преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и угрозой прерывания во II триместре / А. М.

Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : материалы XXX Юбилейного Конгресса с международным участием (Москва, 27-29 марта 2024 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2024. – С. 78–80.

7.Особенности течения гестации и перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и угрозой прерывания во II триместре, беременность которых завершилась преждевременными родами / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, И. Е. Таланова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы X Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Иваново, 2 апреля 2024 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Иваново, 2024. – С. 221–223.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ FAS-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА МОНОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ И УГРОЖАЮЩИМ ПОЗДНИМ ВЫКИДЫШЕМ

4.1. Особенности содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим поздним выкидышем

Моноцитам и их конечной стадия дифференцировки – макрофагам отводится значимая роль в поддержании иммунологической толерантности. Для адекватной плацентации необходим баланс между факторами, индуцирующими апоптоз, и его супрессорами. Ключевыми молекулами запуска апоптоза являются клеточный рецептор Fas (CD95), определяющий готовность клеток к Fas-индуцированному апоптозу, и его лиганд FasL (CD178), являющийся индуктором сигнала к запуску апоптоза. Плацентарные макрофаги способны экспрессировать на собственной мембране FasL (CD178+), индуцируя апоптоз клеток-мишеней (эндотелиальные и гладкомышечные клетки спиральных артерий матки, клетки трофобласта). Для уточнения характера Fas-зависимого апоптоза у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, проведен анализ относительного содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови, который косвенно характеризует плацентарное содержание данного показателя (таблица 4.1.1, рисунок 4.1.1). Выявлена статистически значимая разница в содержании моноцитов, экспрессирующих на своей мембране CD178, в исследуемых группах. Так у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре отмечались более низкие значения данного показателя – 14,05 (6,9-16,95) %, в отличие от таковых в группе сравнения – 23,95 (16,1-29,45) % (p=0,001) и контроля – 29,1 (23,7-41,9) % (p=0,000).

Таблица 4.1.1.

Содержание CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

Показатель, %	Контрольная группа (n=17)	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=20)
CD178+ моноциты, (Me (Q25%–Q75%))	29,1 (23,7-41,9)	23,95 (16,1-29,45)	14,05 (6,9-16,95) $p_1=0,000$ $p_2=0,001$

Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения по критерию Манна-Уитни

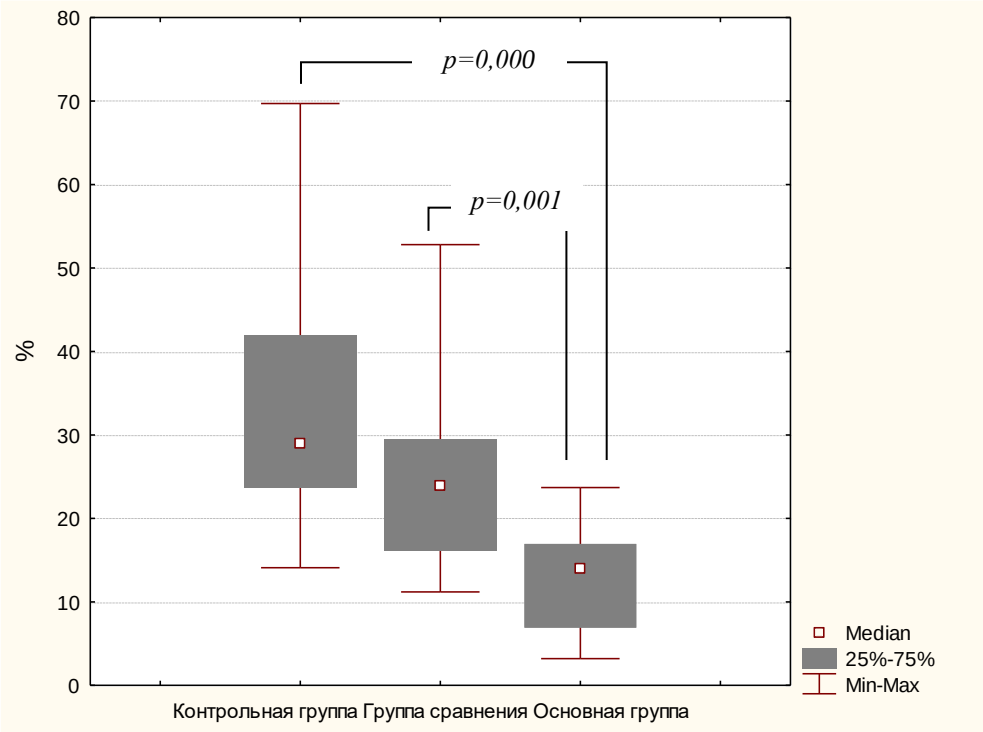

Рисунок 4.1.1. Относительное содержание CD178+ моноцитов у женщин исследуемых групп

Для уточнения патогенеза Fas-зависимого апоптоза моноцитов у пациенток с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре, прослежены показатели содержания CD178+ клеток у данной категории женщин в зависимости от течения и исходов гестации (таблица 4.1.2). Статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было (p>0,05 во всех случаях).

Таблица 4.1.2.

Содержание CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от течения и исходов беременности

Параметр		Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
ИЦН	n	7	13	0,526
	CD178+ моноциты, %	6,9 (5,5-17,6)	14,4 (10,2-16,3)	
Угрожающие преждевременные роды	n	11	9	0,494
	CD178+ моноциты, %	11,6 (5,5-16,3)	14,4 (10,2-17,6)	
Плацентарная недостаточность	n	6	14	0,433
	CD178+ моноциты, %	10,3 (5,1-17,6)	15,0 (10,1-16,3)	
Анемия	n	7	13	0,383
	CD178+ моноциты, %	16,2 (6,9-22,4)	13,7 (6,9-16,2)	
ГСД	n	5	15	0,256
	CD178+ моноциты, %	10,2 (5,1-14,4)	15,5 (6,9-17,6)	

Продолжение таблицы 4.1.2.

Параметр		Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Преждевременные роды	n	4	16	0,422
	CD178+ моноциты, %	16,0 (11,2-19,4)	12,7 (6,2-17,0)	
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	5	15	0,176
	CD178+ моноциты, %	16,2 (15,5-22,4)	11,6 (5,5-16,3)	

Примечание: значения CD178+ моноцитов представлены в виде Me (Q25%–Q75%)

Проведена оценка относительного содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе (таблица 4.1.3). У пациенток с двумя самопроизвольными выкидышами в анамнезе медианное значение CD178+ моноцитов составило 14,4%, с тремя – 14,6%. Статистически значимой разницы в этих группах не выявлено ($p>0,05$). У одной женщины с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в анамнезе отмечалось четыре самопроизвольных прерывания беременности, относительное содержание моноцитов, презентирующих на своей мембране CD178, составило 5,5%.

Таблица 4.1.3.

Содержание CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе

Показатель, %	2 самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=15)	3 самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=4)
CD178+ моноциты, (Me (Q25%–Q75%))	14,4 (6,9-16,3)	14,6 (8,35-19,85)

При анализе содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от формы привычного невынашивания, статистически значимых различий выявлено не было (таблица 4.1.4). Однако выявлена тенденция в сторону уменьшения у женщин с первичным привычным невынашиванием. Это может свидетельствовать о недостаточной выраженности апоптоза у данной категории беременных, по сравнению с женщинами с вторичным ПНБ.

Таблица 4.1.4.

Содержание CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от формы привычного невынашивания

Показатель, %	Первичное ПНБ (n=12)	Вторичное ПНБ (n=8)
CD178+ моноциты, (Me (Q25%–Q75%))	11,95 (5,3-16,25)	14,95 (10,85-19,85)

Для определения различий между группами сравнения и контроля, контрольная группа была разделена на 2 подгруппы: в первую вошли женщины, у которых данная беременность была первая по счету, во вторую – повторнобеременные (таблица 4.1.5). Оценивая относительное содержание моноцитов, несущих на своей поверхности молекулу CD178, выявлено статистически значимое различие по данному показателю среди женщин группы сравнения и повторнобеременных пациенток контрольной группы. Хотя между группой сравнения и первобеременными контроля статистически значимых различий не выявлено, отмечается тенденция в снижении содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре. По данному показателю женщины с первой беременностью и повторнобеременные контрольной группы были сопоставимы.

Таблица 4.1.5.

Содержание CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с первой беременностью и угрожающим поздним выкидышем

Показатель, %	Контрольная группа		Группа сравнения (n=20)
	Первобеременные (n=7)	Повторнобеременные (n=10)	
CD178+ моноциты, (Me (Q25%–Q75%))	28,7 (23,4-41,9)	31,35 (25,9-48,4)	23,95 (16,1-29,45) *p=0,039*

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (повторнобеременные) по критерию Манна-Уитни

Таким образом, выявлено снижение относительного содержания моноцитов, экспрессирующих на своей мембране молекулу CD178, у обследуемых с

привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с параметрами групп сравнения и контроля. У пациенток группы сравнения отмечается снижение содержания CD178+ моноцитов в периферической венозной крови, по сравнению с повторнобеременными контрольной группы.

4.2. Содержание LIGHT в сыворотке крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим поздним выкидышем

Проапоптотический фактор LIGHT поддерживает иммунологический баланс, который необходим в процессе пролонгирования беременности. Для оценки вовлеченности данного пути апоптоза в сроке беременности 16-21 неделя и 6 дней, было определено сывороточное содержание LIGHT у пациенток с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем в указанные выше сроки гестации (таблица 4.2.1, рисунок 4.2.1). Статистически значимых различий по сывороточному содержанию LIGHT у женщин исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях).

Таблица 4.2.1.

Содержание LIGHT в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=18)	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=30)
LIGHT, (Me (Q25%–Q75%))	33,21 (0,0-44,6)	18,984 (4,357-31,59)	26,92 (18,362-70,34)

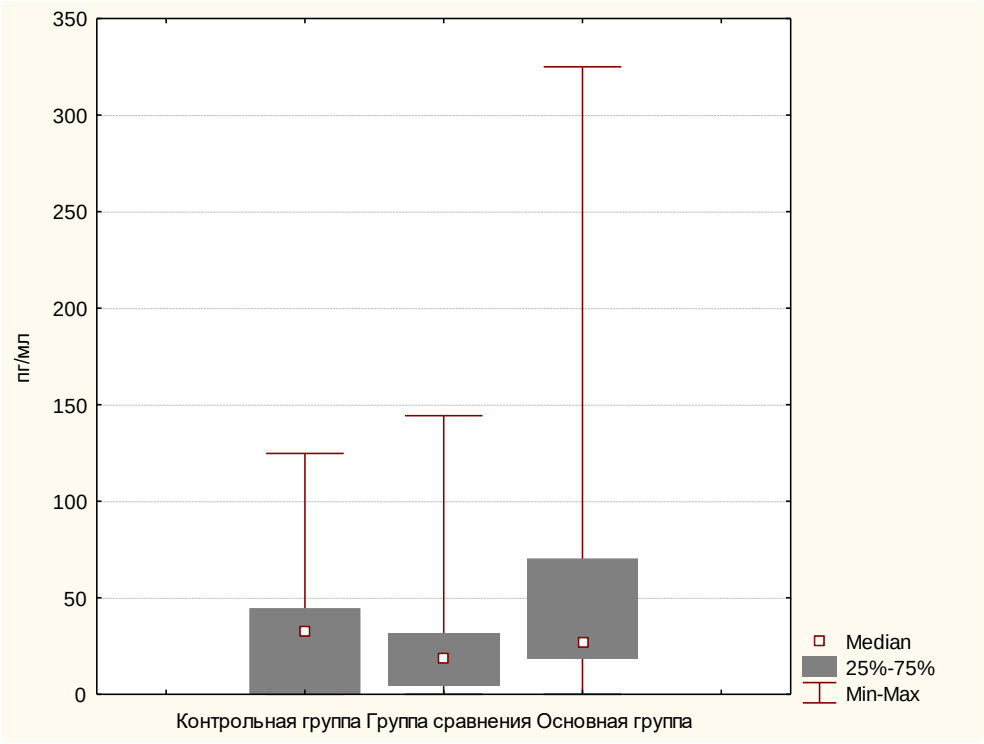

Рисунок 4.2.1. Сывороточное содержание LIGHT у пациенток исследуемых групп

С целью уточнения возможной роли проапоптотического лиганда в развитии осложнений беременности у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре, проведено исследование концентрации LIGHT у данной категории пациенток в зависимости от особенностей течения и исхода гестации (таблица 4.2.2). При сравнительном анализе была выявлена статистически значимая разница в сывороточном содержании LIGHT у пациенток с привычным невынашиванием, беременность которых завершилась преждевременно, по сравнению с показателями обследуемых, гестация которых завершилась своевременными родами (p=0,001).

Таблица 4.2.2.

Содержание LIGHT в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от течения и исходов беременности

Параметр		Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
ИЦН	n	9	21	0,667
	LIGHT, пг/мл	26,46 (22,4-44,5)	27,38 (16,184-70,34)	
Угрожающие преждевременные роды	n	9	21	0,964
	LIGHT, пг/мл	26,46 (19,296-44,5)	27,38 (16,184-82,16)	
Плацентарная недостаточность	n	5	25	0,095
	LIGHT, пг/мл	18,362 (12,106-22,4)	44,5 (18,74-82,16)	
Анемия	n	20	10	0,676
	LIGHT, пг/мл	26,92 (18,362-80,45)	31,898 (16,184-61,0)	
ГСД	n	10	20	0,262
	LIGHT, пг/мл	23,81 (4,36-37,34)	45,44 (18,551-76,25)	
Преждевременные роды	n	15	15	0,001
	LIGHT, пг/мл	18,74 (12,106-26,46)	70,34 (46,38-105,82)	

Продолжение таблицы 4.2.2.

Параметр		Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	8	22	0,044
	LIGHT, пг/мл	18,362 (14,145-24,43)	47,47 (19,296-90,56)	

Примечание: сывороточное содержание LIGHT представлено в виде Me (Q25%–Q75%)

Определена прогностическая ценность сывороточного содержания проапоптотического фактора LIGHT для оценки риска преждевременных родов у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3.

Прогностическая ценность концентрации LIGHT в сыворотке крови для оценки риска преждевременных родов у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во II триместре

Показатель	Количество обследованных женщин
Всего женщин	30
Истинно-положительный результат	15
Ложно-положительный результат	3
Истинно-отрицательный результат	12
Ложно-отрицательный результат	0
Точность	90,0%
Чувствительность	100,0%
Специфичность	80%
Площадь под кривой	0,856

Продолжение таблицы 4.2.3.

Показатель	Количество обследованных женщин
Прогностическая ценность положительного результата	83,3%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100,0%.

На рисунке 4.2.2 показана ROC-кривая для сывороточного содержания LIGHT. Точка разделения выбрана в соответствии с максимальными показателями чувствительности и специфичности, а именно 44,5 пг/мл.

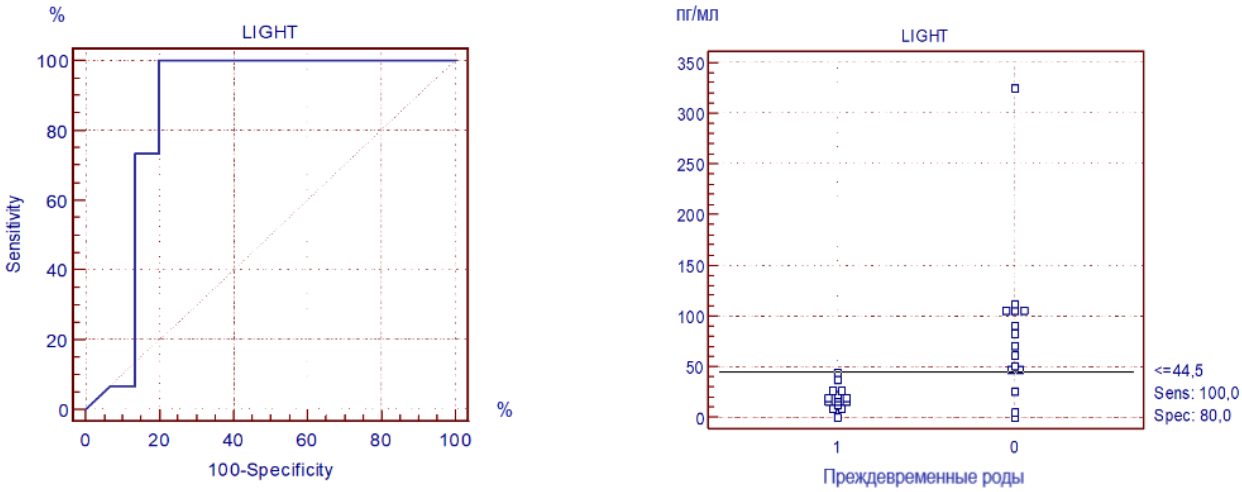

Рисунок 4.2.2. ROC-анализ сывороточного содержания LIGHT у женщин с ПНБ и угрожающим выкидышем во II триместре, беременность которых завершилась преждевременными родами

Таким образом, на основании полученных данных разработан способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и ПНБ (Патент № 2826778, дата регистрации 17.09.2024г.). Преимуществами заявленного способа являются: широкая доступность, которая обусловлена возможностью его выполнения в клинико-диагностических

лабораториях 1 уровня [34]; использование в качестве скринингового, так как метод прост в исполнении, имеет высокую точность, чувствительность и специфичность, предполагает исследование одного показателя; позволяет у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в сроке гестации 16 – 21 неделя и 6 дней прогнозировать преждевременные роды с целью своевременного проведения лечебно-профилактических и организационных мероприятий и снижения перинатальных осложнений для матери и ребенка.

Выявлена статистически значимая разница в сывороточном содержании LIGHT у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек (таблица 4.2.2, рисунок 4.2.3). У пациенток, у которых возникло данное осложнение гестации, показатели проапоптотического фактора были ниже, по сравнению с женщинами без данного осложнения.

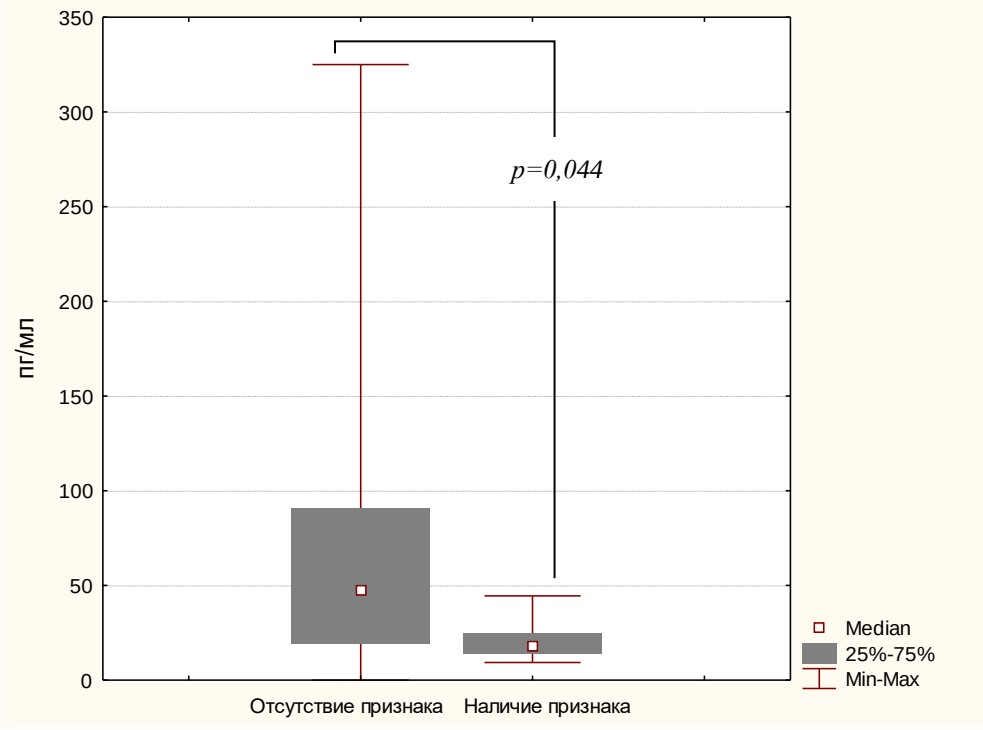

Рисунок 4.2.3. Сывороточное содержание LIGHT у пациенток с ПНБ и угрожающим выкидышем в зависимости от наличия/отсутствия преждевременного разрыва плодных оболочек

Статистически значимых различий по сывороточному содержанию LIGHT у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе не выявлено (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4.

Содержание LIGHT в сыворотке венозной крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе

Показатель, пг/мл	2 самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=16)	3 самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=9)	4 и более самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=5)
LIGHT, (Me (Q25%–Q75%))	31,9 (12,273-80,45)	44,5 (12,106-82,16)	25,2 (19,296-27,38)

Также не обнаружено статистически значимых различий в содержании LIGHT у женщин с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от формы ПНБ (таблица 4.2.5). У одной пациентки наблюдалось третичное бесплодие, концентрация проапоптотического лиганда у нее составила 27,38 пг/мл.

Таблица 4.2.5.

Содержание LIGHT в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от формы привычного невынашивания

Показатель, пг/мл	Первичное ПНБ (n=21)	Вторичное ПНБ (n=8)
LIGHT, (Me (Q25%–Q75%))	26,46 (18,362-82,16)	36,56 (11,361-65,67)

Проведена оценка сывороточного содержания LIGHT у первобеременных женщин с угрозой прерывания во втором триместре в сравнении с пациентками контрольной группы (таблица 4.2.6). Пациентки контрольной группы были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли 5 первобеременных, во вторую – 13 повторнобеременных. Наименьшие показатели LIGHT отмечены в группе сравнения, однако статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было. Перво- и повторнобеременные пациентки контрольной группы не различались по данному показателю.

Таблица 4.2.6.

Содержание LIGHT в сыворотке венозной крови у первобеременных женщин с угрожающим поздним выкидышем

Показатель, пг/мл	Контрольная группа		Группа сравнения (n=20)
	Первобеременные (n=5)	Повторнобеременные (n=13)	
LIGHT, (Me (Q25%–Q75%))	19,296 (0,0-32,5)	33,92 (12,424-44,6)	18,98 (4,36-31,59)

Проведена оценка сывороточного содержания LIGHT у пациенток группы сравнения, беременность которых завершилась преждевременными родами. Концентрация проапоптотического фактора в данной группе составила 22,564 (7,314-33,3) пг/мл. У первобеременных пациенток с угрожающим поздним выкидышем, родоразрешение которых произошло своевременно, содержание LIGHT в сыворотке крови составило 18,984 (4,357-31,59) пг/мл. Статистически значимых различий в концентрации проапоптотического лиганда у женщин групп сравнения в зависимости от исхода беременности не выявлено (p=1,0).

Сывороточное содержание LIGHT у пациенток с первой беременностью и угрожающим поздним выкидышем, у которых произошел преждевременный разрыв плодных оболочек, составило 30,5 (14,628-36,1) пг/мл, без данного осложнения гестации – 17,428 (3,734-30,82) пг/мл. Статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было (p=0,368).

Концентрация проапоптотического фактора в сыворотке крови женщин контрольной группы, чья беременность осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, составила 16,25 (0,0-33,93) пг/мл, без данного осложнения – 33,92 (12,424-51,92) пг/мл. Статистически значимых различий в сывороточном содержании LIGHT выявлено не было (p=0,243).

Таким образом, снижение концентрации проапоптотического лиганда LIGHT при возникновении преждевременного разрыва плодных оболочек, а также при развитии преждевременных родов характерно только для пациенток основной группы, и не распространяется на беременных групп сравнения и контроля.

4.3. Содержание DcR3 в сыворотке крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим поздним выкидышем

Немалую роль в регуляции процесса апоптоза играет «рецептор-ловушка» для LIGHT - DcR3. Иммунологическую регуляцию DcR3 опосредует через воздействие на Fas /FasL-зависимый путь апоптоза и индукторы воспаления – TNF-подобную молекулу 1A и проапоптотический лиганд LIGHT. Для получения полной картины механизмов процесса апоптоза у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, определена концентрация DcR3 в сыворотке крови (таблица 4.3.1, рисунок 4.3.1).

Таблица 4.3.1.

Содержание DcR3 в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

Показатель, нг/мл	Контрольная группа (n=18)	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=40)
DcR3, (Me (Q25%–Q75%))	0,052 (0,00-0,798)	0,111 (0,046-1,261)	0,132 (0,054-0,309)

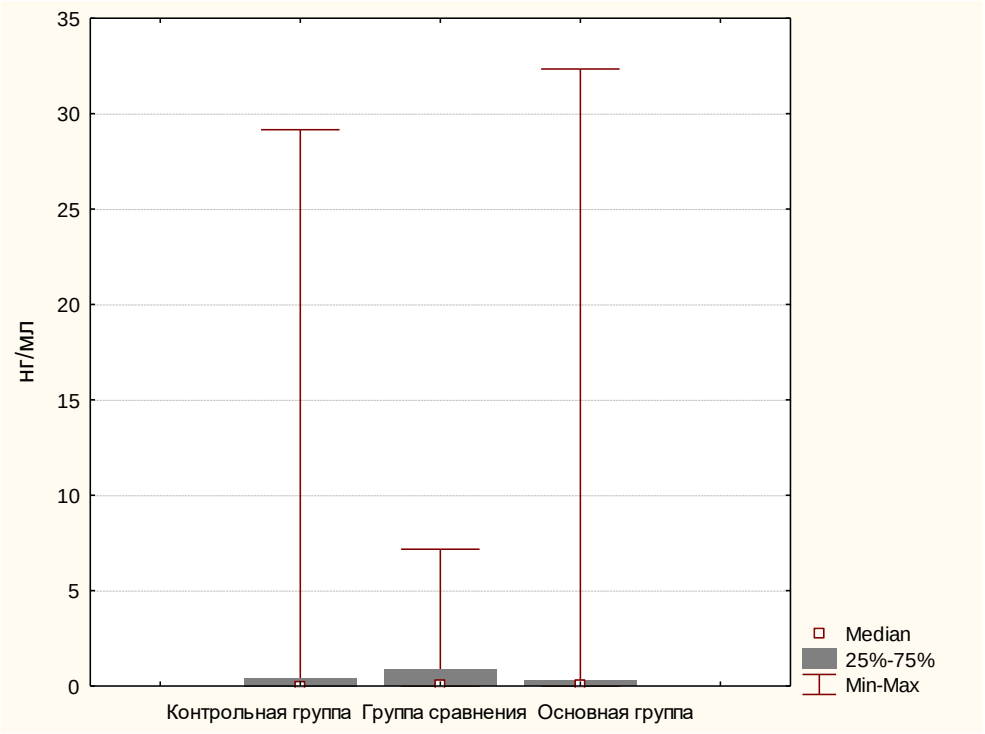

Рисунок 4.3.1. Сывороточное содержание DcR3 у пациенток исследуемых групп

Статистически значимых различий в содержании DcR3 в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с пациентками групп сравнения и контроля, выявлено не было. Однако выявлено, что медианное значение «рецептора-ловушки» у пациенток контрольной группы было ниже порогового значения тест-системы (0,3 нг/мл).

Таким образом, нами проведен анализ частоты встречаемости положительных результатов сывороточного содержания DcR3 у женщин сравниваемых групп. В группе с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем наблюдался у 10 женщин (25,0%), первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре – у 8 (40,0%), в контроле – у 6 (33,3%). Статистически значимых различий по данному критерию выявлено не было.

Большой интерес представляют возможные изменения концентрации «рецептора-ловушки» в группе пациенток с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от осложнений течения беременности и исходов гестации. Проведен анализ, полученные данные представлены в таблица 4.3.2.

Таблица 4.3.2.

Содержание DcR3 в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от течения и исходов беременности

Параметр		Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
ИЦН	n	10	30	0,607
	DcR3, нг/мл	0,13 (0,054-0,292)	0,132 (0,054-0,562)	
Угрожающие преждевременные роды	n	14	26	0,766
	DcR3, нг/мл	0,144 (0,054-0,438)	0,131 (0,054-0,29)	
Плацентарная недостаточность	n	8	32	0,124
	DcR3, нг/мл	0,061 (0,0-0,214)	0,152 (0,062-0,382)	

Продолжение таблицы 4.3.2.

Параметр		Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Анемия	n	20	20	0,425
	DcR3, нг/мл	0,121 (0,045-0,253)	0,163 (0,056-0,716)	
ГСД	n	12	28	0,906
	DcR3, нг/мл	0,141 (0,06-0,253)	0,132 (0,045-0,382)	
Преждевременные роды	n	15	25	0,548
	DcR3, нг/мл	0,152 (0,054-0,438)	0,122 (0,054-0,29)	
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	9	31	0,037
	DcR3, нг/мл	0,276 (0,152-5,182)	0,12 (0,028-0,29)	

Примечание: сывороточное содержание DcR3 представлено в виде Me (Q25%–Q75%)

Анализируя особенности течения и исходы беременности у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, выявлена статистически значимая разница в сывороточном содержании DcR3 в зависимости от возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек. У пациенток, у которых отмечалось данное осложнение гестации, наблюдался более высокий уровень DcR3 (p=0,037) (рисунок 4.3.2).

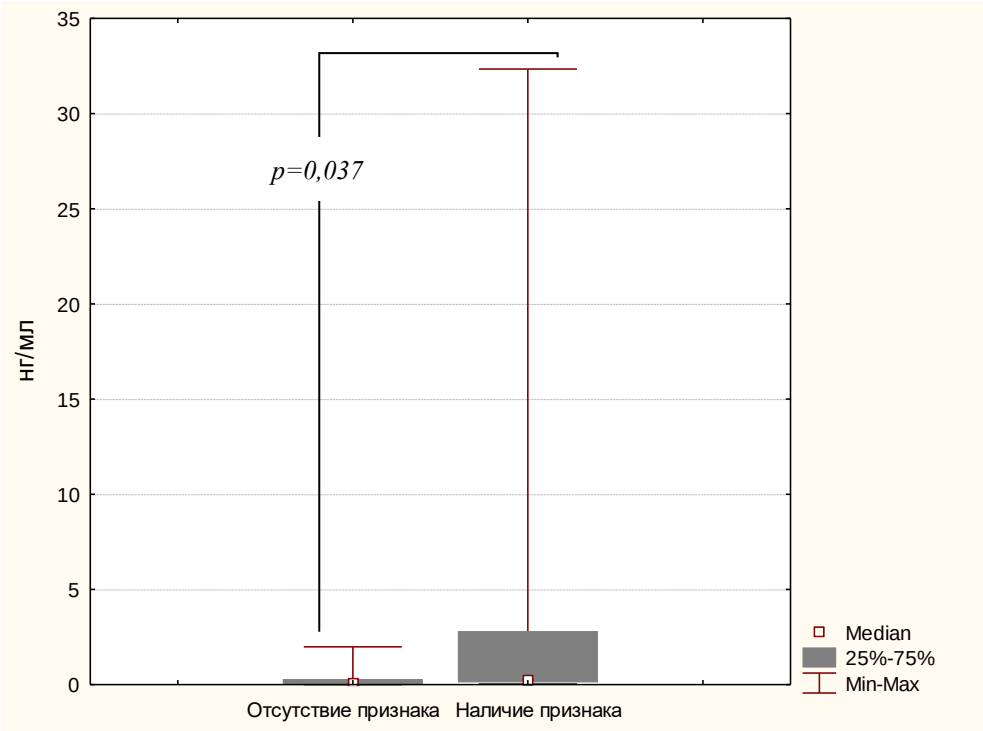

Рисунок 4.3.2. Сывороточное содержание DcR3 у пациенток с ПНБ и угрожающим выкидышем в зависимости от наличия/отсутствия преждевременного разрыва плодных оболочек

При оценке концентрации DcR3 в сыворотке крови у беременных с привычным невынашиванием и угрозой прерывания во втором триместре, статистически значимых различий в показателе в зависимости от количества самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе выявлено не было (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3.

Содержание DcR3 в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе

Показатель, нг/мл	2 самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=26)	3 самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=9)	4 и более самопроизвольных выкидыша в анамнезе (n=5)
DcR3, (Me (Q25%–Q75%))	0,132 (0,054-0,562)	0,152 (0,102-0,164)	0,058 (0,054-0,29)

Отличий в сывороточном содержании DcR3 у женщин основной группы в зависимости от формы ПНБ не было выявлено (таблица 4.3.4). У одной пациентки наблюдалось третичное ПНБ, концентрация DcR3 у которой составила 0,054 нг/мл.

Таблица 4.3.4.

Содержание DcR3 в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в зависимости от формы привычного невынашивания

Показатель, нг/мл	Первичное ПНБ (n=27)	Вторичное ПНБ (n=12)
DcR3, (Me (Q25%–Q75%))	0,12 (0,036-0,276)	0,228 (0,107-0,716)

Статистически значимых различий в сывороточном содержании DcR3 у женщин с первой беременностью и угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с перво- и повторнобеременными группы контроля, выявлено не было

(таблица 4.3.5). Также по данному показателю не отличались между собой пациентки с первой и повторной беременностью контрольной группы.

Таблица 4.3.5.

Содержание DcR3 в сыворотке крови у первобеременных женщин с угрожающим поздним выкидышем

Показатель, нг/мл	Контрольная группа		Группа сравнения (n=20)
	Первобеременные (n=5)	Повторнобеременные (n=13)	
DcR3, (Me (Q25%–Q75%))	0,288 (0,0-4,024)	0,0 (0,0-0,406)	0,111 (0,046-1,261)

Проведена оценка сывороточного содержания DcR3 у пациенток группы сравнения, беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек. При наличии данного осложнения концентрация «рецептора-ловушки» составляла 0,086 (0,026-7,172) нг/мл, при отсутствии – 0,136 (0,058-0,856) нг/мл. Статистически значимых различий в сывороточном содержании DcR3 выявлено не было (p=0,874).

Содержание «рецептора-ловушки» в сыворотке крови у пациенток контрольной группы составило 0,288 (0,0-1,708) нг/мл при возникновении преждевременного разрыва плодных оболочек при данной беременности и 0,052 (0,0-0,798) нг/мл – при его остсутствии. Статистически значимых различий в концентрации DcR3 в зависимости от наличия или отсутствия преждевременного разрыва плодных оболочек не было выявлено (p=0,753).

Таким образом, увеличение сывороточного содержания DcR3 у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем при возникновении преждевременного

разрыва плодных оболочек является характерным изменением исключительно для данной категории женщин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 4

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием на основе исследования уровня проапоптотического фактора LIGHT в сыворотке крови во время беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина, И. Е. Таланова, А. М. Колесникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 11–18. – DOI: 10.17116/rosakush20252503111.

Патенты:

1. Патент № 2826778 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/49. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина, И. Е. Таланова, А. М. Колесникова; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения

Российской Федерации (RU). № 2024114526 : заявл. 28.05.2024 ; опубл. 17.09.2024; Бюл. № 26. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в других изданиях:

1. Изменение показателей апоптоза у женщин с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Материалы XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2025 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2025. – С. 122–124.
2. Особенности содержания CD178+ моноцитов у женщин с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем / А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : сборник тезисов XXXI Всероссийского Конгресса (Москва, 4-6 марта 2025 г.). / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2025. – С. 108–110.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Задача повышения рождаемости стала краеугольным камнем демографической политики Российской Федерации [56]. Одной из значимых проблем современного акушерства является привычное невынашивание. Частота встречаемости ПНБ среди супружеских пар составляет 5%, при этом не имеет тенденции к снижению [160]. Привычное невынашивание наряду с преждевременными родами относится к «большим акушерским синдромам» [84; 144]. У женщин с ПНБ чаще встречаются осложнения беременности - гипертензивные расстройства [170], преэклампсия [106; 170], ГСД, плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды [133], которые негативно сказываются на здоровье будущей матери и плода. Сложность в ведении данных пациентов состоит в том, что в половине случаев не представляется возможным установить конкретную причину этой патологии [89]. Учитывая полиэтиологичность привычного невынашивания, важно понимать первопричину данного процесса для персонализированной тактики ведения супружеской пары [85].

Около 80% идиопатических повторных потерь беременности связаны с иммунными нарушениями [58]. Это объясняет актуальность изучения иммунных механизмов ПНБ [103; 150; 159]. Также активно изучаются факторы риска ПНБ с целью разработки индивидуального подхода к ведению данной категории пациенток [141]. У каждой восьмой пациентки с ПНБ наблюдается сочетание нескольких факторов риска [85].

В связи с этим, понимание первопричин и коррекция модифицируемых факторов риска у женщин с привычным невынашиванием, может внести свою определенную положительную лепту в решении национальной задачи увеличения рождаемости.

Исследование было проведено на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Обследованы 332 беременные женщины в сроке гестации от 16^0 до 21^6 недель. В основную группу вошли 132 пациентки с привычным невынашиванием и угрозой прерывания, проходившие стационарное лечение в клинике института (анкетирование проведено 132 женщинам, иммунологическое обследование – 61 беременной), группу сравнения составили 50 первобеременных пациенток с угрозой прерывания, которые проходили стационарное лечение в клинике института (иммунологическое обследование проведено 36 женщинам), в контрольную группу вошли 150 пациенток с неосложненным течением беременности и без привычного невынашивания (анкетирование проведено 150 женщинам, иммунологическое обследование – 35 беременным).

Поздний репродуктивный возраст женщины, как фактор риска ПНБ, согласуется с уже известными литературными данными. Риск самопроизвольного прерывания беременности тесно связан с возрастом будущей матери, он повышается после 30 лет [143]. При этом есть разногласия ученых в том, с какого возраста женщины повышается риск привычного невынашивания, а именно с 35 лет [30; 43] или 40 лет [90]. Возраст старше 30 лет отмечается в качестве фактора риска возникновения угрозы прерывания в первом триместре у женщин с привычным невынашиванием [26].

В нашем исследовании возраст старше 30 лет явился фактором риска развития угрожающего позднего выкидыша у пациенток с ПНБ (ОШ=5,79; p=0,000). Это можно объяснить отягощенным анамнезом по деторождению у данной категории женщин, а именно, продолжительным периодом реабилитации после неудачных беременностей, тщательной и длительной прегравидарной подготовкой.

Роль «мужского» фактора в патогенезе ПНБ неоспорима [45]. Возраст будущих отцов редко фигурирует в качестве фактора риска привычного невынашивания, однако встречается в клинических рекомендациях «Привычный выкидыш», 2022, с отметкой старше 40 лет. В нашем исследовании получены

данные, что в основной группе преобладали мужчины, возраст которых превышал 35 лет (ОШ=3,22; p=0,000). В литературе имеет место информация о том, что возраст мужчины оказывает влияние на течение гестации и вероятность ее успешного завершения. Риск самопроизвольного выкидыша в первом триместре в 1,3 раза выше, если отец старше 35 лет [108], что объясняется повышением фрагментации ДНК сперматозоидов [24]. Существуют данные, что риск прерывания беременности увеличивается при сочетании возраста женщины – старше 35 лет и возраста мужчины – старше 40 лет [81].

В нашем исследовании наличие конфликтов в семье явилось фактором риска угрозы прерывания во втором триместре у беременных с привычным невынашиванием (ОШ=3,58; p=0,001). Повторяющиеся потери беременности оказывают негативное воздействие на психологический «климат» в семье, поэтому ученые отмечают необходимость работы медицинского персонала и психологов с парой, а не только с женщиной [139]. Характер отношений между супругами оказывает влияние на течение и исход беременности [48]. У женщин с ПНБ чаще наблюдаются депрессия и тревога, по сравнению с другими пациентками, которые пытаются забеременеть [134]. Ученые отмечают, что стресс оказывает негативное влияние на нормальное течение гестации [152]. Стресс, с одной стороны, рассматривается как фактор риска ПНБ, а с другой, как его результат [90; 147].

По нашим данным, женщины с привычным невынашиванием чаще отмечали наличие высшего образования (ОШ=1,76; p=0,022). Очевидно, что в эпоху научно-технического прогресса востребованным стал интеллектуальный труд, необходима «офисная работа» [18]. Профессор Сидельникова В. М. в своих трудах отмечает, что привычное невынашивание чаще наблюдается у женщин интеллектуального труда [48]. Умственная деятельность подразумевает под собой особенности рабочего уклада, а именно гиподинамию [18].

Неблагоприятные условия труда указываются в качестве фактора риска привычного невынашивания [43]. Результаты нашего исследования согласуются с данным положением. При этом пациентки с ПНБ, по нашим данным, отмечали

более длительное воздействие неблагоприятных профессиональных факторов (в 1,8 раз). В нашем исследовании, одним из таких факторов явилось вынужденное положение на рабочем месте (ОШ=3,34; p=0,033), которое связывают с сидячим положением. Гиподинамия оказывает влияние на все системы организма, а именно снижает силу сокращения мышц, уменьшает силу сердечных сокращений, снижает тонус кровеносных сосудов, способствует возникновению остеохондроза. При этом гиподинамия сопровождается повышенным аппетитом, при отсутствии необходимости в дополнительных калориях. Как следствие, возникает чрезмерное потребление пищи и увеличение веса, вплоть до ожирения [18].

Закономерно, что следующим фактором риска угрозы прерывания у женщин с ПНБ было ожирение (ОШ=3,48; p=0,003) и его крайняя степень (ОШ=8,34; p=0,048). Этому также способствовала выявленная нами особенность пищевого поведения, а именно избыточное употребление сладких напитков (ОШ=9,61; p=0,022). Ожирение является общепризнанным фактором риска привычного невынашивания [29; 30; 90]. Нарушение метаболизма глюкозы увеличивает риск выкидыша и преждевременных родов [143]. Риск ПНБ в общей популяции увеличивается в 1,2 раза у женщин с избыточной массой тела. Риск последующего самопроизвольного прерывания беременности в группе женщин с ПНБ повышается в 1,7 раз при наличии ожирения.

В литературе приводятся данные о высоких уровнях С-реактивного белка, интерлейкина-6 и лептина в крови при ожирении [127; 151; 167], что способствует поддержанию хронического воспаления в организме [154]. У беременных с ожирением происходит нарушение децидуализации стромы эндометрия [126], недостаточное развитие сосудистой сети, что приводит к местной гипоксии, усилению воспалительной реакции. Это влечет за собой плацентоассоциированные сложнения (преэклампсия, антенатальная гибель плода) [29].

По нашим данным, среди вредных привычек, беременные с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем отмечали употребление алкогольных напитков

до и на ранних сроках беременности (ОШ=2,7; p=0,001). Алкоголь обладает тератогенным действием, он легко проникает через маточно-плацентарный барьер и оказывает негативное влияние на все системы органов эмбриона/плода, в особенности страдает нервная система [69]. Алкоголь является установленным фактором риска развития ряда неблагоприятных исходов, включая антенальную гибель плода [119], самопроизвольный выкидыш [68], преждевременные роды, задержку внутриутробного развития, низкую массу тела при рождении [87] и фетальные расстройства алкогольного спектра [78].

При оценке соматического анамнеза обследуемых нами пациенток выявлено, что женщины с ПНБ чаще страдали артериальной гипотонией (ОШ=21,73; p=0,000) и гипертонической болезнью (ОШ=16,06; p=0,001). Частота встречаемости артериальной гипертензии у беременных составляет 5-30% [32]. От общего числа беременных, страдающих артериальной гипертензией, у 39% женщин встречается хроническая артериальная гипертония. У данной группы пациенток чаще встречаются осложнения гестации (угроза прерывания, плацентарная недостаточность, преждевременные роды), а также «жестокая конечная точка» - гибель плода и новорожденного (3,4%). В качестве прогностических факторов гибели плода или новорожденного ученые отмечают различные клинические варианты артериальной гипертензии (хроническая артериальная гипертония, ГАГ, преэклампсия) и угрозу прерывания беременности в любом триместре [6].

При обращении к литературным источникам, касающихся женщин с ПНБ, выявлено, что беременность у данной когорты пациенток чаще осложняется преэклампсией [106]. В одной из статей приводятся данные, что хроническая артериальная гипертензия встречается чаще в группе женщин с привычным невынашиванием [170]. Однако в качестве фактора риска данная соматическая патология не приводится. При хронической артериальной гипертензии формируется гипертрофия левого желудочка (чаще концентрического типа), гипертрофия мышечной оболочки артериол и мелких артерий, артериолосклероз, в матке – выраженный эндосклероз и сужение просвета маточноплацентарных

артерий, «склероз стенок спиральных артерий» (это является частью системного поражения артериол и мелких артерий большого круга кровообращения) [27].

Артериальная гипотония (артериальное давление ниже 100/60 мм рт. ст.) также не является безобидным состоянием [7]. Среди негативных исходов гестации для женщин с артериальной гипотензией отмечают преэклампсию, плацентарную недостаточность, хроническую внутриутробную гипоксию плода, угрозу прерывания беременности, самопроивольный выкидыш, неразвивающуюся беременность, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности (слабость, дискоординация), преждевременные роды, послеродовое кровотечение, гнойно-септические осложнения в послеродовом периоде [39]. Артериальная гипотония оказывает отрицательное воздействие на плод, формируя неправильное положение, низкий вес, задержку внутриутробного развития, внутриутробную гипоксию плода, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, мертворождение [7; 39].

Патогенетическими механизмами развития осложнений при артериальной гипотонии являются: гипоперфузия органов и тканей, гипоксия матки и плода, нарушения гомеостаза [7]. В разные сроки гестации кислородная недостаточность имеет разное влияние на плод. На ранних сроках может способствовать формированию аномалий развития, замедлению развития эмбриона. На поздних сроках гестации приводит к задержке роста плода, поражению центральной нервной системы, плацентарной недостаточности, уменьшает адаптационные возможности новорожденного [57].

В литературе встречаются данные о том, что коморбидный фон у женщин с привычным невынашиванием является фактором риска угрозы прерывания в первом триместре [26]. Однако нет данных о влиянии хронической артериальной гипертензии и артериальной гипотонии на течение беременности у пациенток с ПНБ. Хотя в других научных трудах сообщается о наличии сосудистой дисфункции у женщин с ПНБ [165]. Таким образом, две вышеназванные патологии выявлены впервые, как факторы риска угрожающего позднего выкидыша у пациенток с привычным невынашиванием.

Наши данные о наличии взаимосвязи между угрозой прерывания у пациенток с привычным невынашиванием и отягощенным семейным анамнезом женщины по деторождению (ОШ=2,63; p=0,002), в частности, по преждевременным родам (ОШ=3,29; p=0,022), согласуются с уже известными данными, которые нашли отражение в клинических рекомендациях по «Привычному выкидышу» [43].

При оценке акушерского анамнеза, у обследованных нами женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем чаще выявлялась угроза прерывания беременности на ранних сроках при предыдущих гестациях (ОШ=31,2; p=0,000). Эта угроза прерывания реализовалась у пациенток в самопроизвольный выкидыш, в связи с чем сформировалась эта группа. У женщин основной группы данная беременность была в среднем 4 (4-5) по счету, в отличие от группы контроля – 2 (1-3) (p=0,000). У пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в анамнезе среднее количество выкидышей составило 2 (2-3), в отличие от контрольной группы – 1 (1-1) (p=0,000).

Женщины основной группы чаще указывали на наличие инфекций, передаваемых половым путем в анамнезе (ОШ=4,93; p=0,000), а именно, хламидийной (ОШ=11,45; p=0,000), уреаплазменной (ОШ=5,88; p=0,000) и микоплазменной (ОШ=4,29; p=0,002) инфекций, а также их сочетание (ОШ=10,34; p=0,000). В литературе подтвержается тот факт, что микоплазмоз и уреаплазмоз провоцируют возникновение угрозы прерывания беременности, хламидиоз способствует хронизации воспалительных процессов придатков матки [21]. Это нашло свое отражение в более частой встречаемости хронического эндометрита (ОШ=31,44; p=0,000) и хронического сальпингоофорита (ОШ=6,76; p=0,001) у женщин с ПНБ в нашем исследовании. Ведущими звеньями патогенеза хронического эндометрита являются дисфункция эндометрия, сопровождающаяся расстройствами васкуляризации, морфологии и нарушением репаративных процессов в матке. Состояние эндометрия крайне значимо для осуществления корректной плацентации [40]. Перестройка иммунной системы во время беременности осложняется предшествующими инфекционными заболеваниями

малого таза. Ассоциации микроорганизмов, которые вызывают воспалительные процессы в придатках матки, действуют на различные звенья иммунитета. Как следствие, беременность осложняется угрозой прерывания, отслойкой хориона, ретрохориальной гематомой, замершей беременностью [62].

Известно, что инвазивное вмешательство может способствовать воспалительному заболеванию органов малого таза, возникновению спаечного процесса, гормональным нарушениям и изменениям рецепторного аппарата эндометрия [97]. Этим можно объяснить формирование угрозы прерывания у женщин с ПНБ в нашем исследовании, которые перенесли оперативные вмешательства на органах брюшной полости (ОШ=9,8; p=0,000) и малого таза (ОШ=3,17; p=0,000) в анамнезе.

В нашем исследовании у женщин с ПНБ фактором риска угрозы прерывания во втором триместре явилось наличие миомы матки (ОШ=6,76; p=0,000). Частыми осложнениями гестационного процесса на фоне миомы матки являются: угроза прерывания беременности, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, раннее послеродовое кровотечение, субинволюция матки [19]. Также данная группа обслуемых нами беременных чаще отмечала наличие эндометриоза в анамнезе (ОШ=3,64; p=0,000), по сравнению с контрольной группой. В литературе описываются осложнения гестации (самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, риск послеродовых кровотечений, антенатальная гибель плода), которые могут возникнуть вследствие иммуноэндокринных нарушений в эндометрии, а также нарушений микроокружения в малом тазу (увеличение образования цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста, простагландинов) у женщин с эндометриозом. В итоге это приводит к потере нормальной рецептивности эндометрия, нарушению адекватной сократимости миометрия, эндотелиальной дисфункции, нарушению ремоделирования спиральных артерий, некорректной плацентации [1].

По данным анкетирования пациентки с привычным невынашиванием и угрозой прерывания во втором триместре более критично подходили к оценке состояния своего здоровья. Чаще женщины основной группы характеризовали его как удовлетворительное (40,2% против 17,3%; p=0,000), что можно объяснить наличием отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза. Беременные с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем часто отмечали, что занимались самолечением (53,8% против 39,0%; p=0,013) и применяли средства народной медицины (17,4% против 11,4%; p=0,028). Этот факт объясняется большей тревожностью женщин основной группы за состояние своего здоровья, поиском «любого» средства, который сможет помочь в их сложной ситуации. С высокой мотивацией на деторождение связано и более частое прохождение прегравидарной подготовки пациентками с ПНБ (75,2% и 59,3%; p=0,005). Перед настоящей беременностью они обратились в женскую консультацию (57,5% и 35,2%; p=0,000), выполняли необходимые обследования (56,6% и 44,7%; p=0,047), соблюдали рекомендации по лечению (53,5% и 28,0%; p=0,000), отказались от употребления алкоголя (28,7% и 22,7%).

При анализе данных анкетирования, определяющего вариант ПКГД, у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем чаще определялся эйфорический тип (28,8% против 26,7%). Однако статистически значимых различий выявлено не было. ПКГД представляет собой механизмы психической саморегуляции, которые появляются у женщины при беременности. Они направлены на сохранение беременности, создание условий для развития плода, формирование отношения и поведенческих стереотипов женщины к своей беременности [49]. По И. В. Добрякову эйфорический тип ПКГД характеризуется наличием повышенного настроения, что желанная беременность наступила. При этом пациентки не могут адекватно реагировать на осложнения гестации, они преувеличивают тяжесть своего состояния. За помощью к врачам они обращаются, но не всем рекомендациям следуют. Часто пытаются получить консультацию нескольких врачей, требуют консультации профессоров. Беременность становится средством манипуляции, они требуют от окружающих

повышенного внимания. По отношению к долгожданному ребенку они проявляют повышенную опеку, при этом при воспитании ребенка возникает конфликт между супругами [16].

Полученные нами данные не противоречат общеизвестным фактам относительно факторов риска привычного невынашивания и угрозы прерывания при данной патологии. Однако мы выявили новые факторы риска развития угрожающего позднего выкидыша у женщин с ПНБ – гипертоническая болезнь и артериальная гипотония. Оба заболевания относятся к разряду модифицируемых, при своевременной коррекции существует возможность избежать неблагоприятного влияния на течение беременности и перинатальные исходы.

Проведено лабораторно-инструментальное исследование, прослежены течение и исходы беременности у 167 женщин в сроке гестации 16-21 неделя и 6 дней. Пациентки были разделены на следующие группы: основная группа, в которую вошли 78 женщин с ПНБ и признаками угрозы прерывания, группа сравнения, которую составили 50 первобеременных с признаками угрозы прерывания и контрольная группа, которая включила 39 пациенток без ПНБ и без угрозы прерывания на момент исследования. В ходе исследования перво- и повторнобеременные, входящие в контрольную группу, при сравнении между собой по течению беременности, перинатальным исходам, показателям Fas-зависимого апоптоза моноцитов статистически не различались. Вследствие этого представлялись параметром общей контрольной группы, без разделения на подгруппы.

Проявлениями угрозы прерывания во втором триместре у женщин с ПНБ и у первобеременных явились жалобы на тянущие боли внизу живота и в пояснице (100,0%), кровяные выделения из половых путей (100,0%). Признаки отслойки плаценты по УЗИ обнаружены у 6,4% пациенток основной группы и у 10,0% беременных группы сравнения. Группы между собой не имели статистически значимых различий ($p>0,05$ во всех случаях).

Считается, что у пациенток с привычным невынашиванием беременность чаще протекает с осложнениями [106; 133; 170]. Однако в литературе имеются единичные работы, в которых течение гестации у беременных с ПНБ прослеживали по триместрам [15]. Это представляет собой научный интерес, а также может помочь акушеру-гинекологу в организации более тщательного диагностического поиска и пересмотра тактики ведения женщины в связи с ожидаемыми осложнениями. Мы проанализировали особенности течения беременности у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем по триместрам.

Течение первого триместра у пациенток основной группы, по сравнению с группой первобеременных, чаще осложнялось угрожающим выкидышем (75,6% и 38,0%; p=0,000) и ГСД (10,3% и 0,0%; p=0,033). Угроза прерывания в первом триместре чаще выявлялась у женщин с ПНБ (75,6% и 15,4%; p=0,000) и у пациенток с первой беременностью (38,0% и 15,4%; p=0,034), в отличие от группы контроля.

Существуют литературные данные, которые указывают, что угроза прерывания в первом триместре встречается с частотой 88,3% у пациенток с ПНБ [26]. ГСД выявляется у 17,2% женщин с привычным невынашиванием, что чаще, чем у пациенток контрольной группы [133; 170]. В научных статьях данные по первобеременным чаще рассматриваются на примере несовершеннолетних [55], а также при сочетании с соматической патологией [36]. В одном источнике встречаются сведения, что угроза прерывания у женщин с первой беременностью встречается с частотой 22,1% [63]. Полученные нами данные не противоречат уже известным.

Учитывая, что наличие угрозы прерывания в сроке гестации 16-21 неделя и 6 дней стало критерием отбора в основную группу и группу сравнения, следовательно, данное осложнение второго триместра встречалось у всех пациенток обеих групп. Согласно литературным данным, угроза прерывания во втором триместре встречается у 45,0% женщин с ПНБ [26]. Во втором триместре у пациенток с привычным невынашиванием, согласно нашим данным, чаще

отмечалась ИЦН по сравнению с беременными контроля (21,8% и 0,0%; p=0,001) и острое респираторное заболевание, в отличие от женщин с первой беременностью и угрожающим поздним выкидышем (11,5% и 0,0%; p=0,019). ИЦН осложняла течение второго триместра у первобеременных пациенток, в отличие от женщин контрольной группы (22,0% и 0,0%; p=0,002).

ИЦН способствует невынашиванию беременности. По мнению профессора В. М. Сидельниковой, во втором триместре до 40% потерь беременности происходят по причине ИЦН, а в третьем триместре беременности данная патология встречается в каждом третьем случае преждевременных родов. Риск преждевременных родов при ИЦН увеличивается в 16 раз [48]. Это грозное осложнение, по данным литературы, встречается у каждой шестой пациентки с ИЦН [26]. У первобеременных данное осложнение беременности встречается с частотой 68,2% в возрастном диапазоне 18-20 лет, и в 25,0% случаев в 30-45 лет [3]. А у первородящих ИЦН встречается почти у каждой второй [11]. Наши данные также согласуются с уже известными.

ИЦН продолжала фигурировать в качестве частого осложнения в третьем триместре у пациенток основной группы (23,4% и 5,1%; p=0,02) и группы сравнения (22,0% и 5,1%; p=0,047), по сравнению с контролем. Данное осложнение является предиктором преждевременных родов. ИЦН становится причиной досрочного родоразрешения в 30% случаев [22]. Данный факт объясняет более частую встречаемость угрожающих преждевременных родов у пациенток с ИЦН (39,0% - у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем и 28,0% - у первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре).

У пациенток с первой беременностью и угрожающим поздним выкидышем третий триместр чаще осложнялся маловодием, по сравнению с пациентками с ПНБ (8,0% и 0,0%; p=0,045). Согласно клиническим рекомендациям «Аномалии объема амниотической жидкости (многоводие, маловодие), 2024», маловодие в третьем триместре гестации в половине случаев было не объяснимо. Указанное осложнение может быть связано с инфекционно-воспалительным процессом, возникшем во время гестации или непосредственно перед зачатием,

атрофическим поражением децидуальной оболочки вследствие сосудистых и обменных заболеваний матери [13]. Женщины группы сравнения, у которых беременность осложнилась маловодием, не проходили обследование на инфицирование, поэтому исключить данную этиологию не представлялось возможным. У одной из этих пациенток во втором триместре было выявлено заболевание обмена веществ – ГСД, у другой беременной в третьем триместре была выявлена ГАГ. Обе соматические патологии могли оказать влияние на возникновение у женщин маловодия.

У обследуемых контрольной группы анемия чаще осложняла течение третьего триместра беременности, по сравнению с пациентками основной группы (41,0% и 23,4%; p=0,049). К третьему триместру потребность в железе растет в 3-5 раз по сравнению с первым триместром и в 1,5-2,5 раза – со вторым [53]. Вероятно, женщины контрольной группы чаще вступали в настоящую беременность в явном или латентном железодефицитном состоянии, поскольку уже в первом триместре гестации у них чаще выявлялась анемия (18,0%), по сравнению с основной группой (12,8%) и группой сравнения (10,0%). Это подтверждается и тем, что пациентки контроля чаще игнорировали прегравидарную подготовку (40,7%), в отличие от обследуемых с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем (24,8%) (p=0,005).

Учитывая отягощенность течения настоящей беременности угрозой прерывания в первом и втором триместрах, ИЦН, угрожающими преждевременными родами, пациентки основной группы чаще принимали препараты дидрогестерона (47,4% и 12,8%; p=0,000), прогестерона (52,6% и 10,3%; p=0,000), и антибактериальные препараты (42,3% и 12,8%; p=0,002), по сравнению с контрольной группой.

Назначение антикоагулянтной терапии происходило после оценки факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений по шкале «Антенатальная и постнатальная оценка факторов риска и тактика ведения беременности» [12]. Очевидно, более частое назначение антикоагулянтов пациенткам с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, в отличие от беременных групп сравнения

(79,5% и 22,0%) и контроля (79,5% и 10,3%; p=0,000 в обоих случаях), было связано с наличием большего спектра показаний из-за отягощенности их анамнеза.

Пациенток с привычным невынашиванием отличает большая частота неблагоприятных исходов беременности, по сравнению с общей популяцией. Прерывание гестации до 22 недель наблюдается у 10-14,4% женщин с данной патологией, преждевременные роды - у 4,7-33,3% [17; 26; 106; 133]. В общей популяции частота преждевременных родов составляет 5-18% от числа всех беременностей [42]. В нашем исследовании у одной женщины основной группы произошел поздний самопроизвольный выкидыш в сроке 21 неделя. Преждевременные роды встречались у беременных с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем с частотой 29,5%, что отличало их от группы сравнения (12,0%; p=0,033). Досрочного родоразрешения в контрольной группе не наблюдалось.

Структура преждевременных родов в основной группе женщин представилась в нашем исследовании следующим образом: экстремально ранние (22^0-27^6 недель) встречались у 17,4% пациенток, ранние преждевременные роды (28^0-31^6 недель) – у 8,7%, преждевременные роды (32^0-33^6 недель) – у 8,7%, поздние преждевременные роды (34^0-36^6 недель) – у 65,2% беременных. В литературе, аналогично нашим данным, говорится о том, что поздние преждевременные роды преобладают у женщин с ПНБ [26; 170].

Родоразрешение путем операции кесарево сечение чаще встречалось у пациенток основной группы, что отличало их от первобеременных (62,3% против 42,0%; p=0,025). Операция кесарево сечение в экстренном порядке чаще проводилась женщинам с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, по сравнению с контролем (58,3% и 23,5%; p=0,027). В литературе встречаются данные, что частота операции кесарево сечение у пациенток с ПНБ – 24,7-42,0%, в экстренном порядке – 1,9% [17; 133].

При анализе перинатальных исходов, выявлено, что дети от пациенток основной группы чаще рождались недоношенными, по сравнению с

новорожденными от женщин групп сравнения (29,9% и 12,0%; p=0,033) и контроля (29,9% и 0,0%; p=0,000). Антенатальная гибель плода произошла у двух (2,6%) беременных с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем в сроках гестации 22 недели и 1 день и 26 недель и 6 дней (экстремально недоношенные). У одной (2,0%) первобеременной пациентки с угрожающим поздним выкидышем также наблюдалась антенатальная гибель плода в 25 недель и 3 дня (экстремально недоношенный). Смертность детей обратно пропорциональна гестационному возрасту и составляет, по данным на 2019 год, около 69,1% в 22 недели и 8,1% в 26 недель [50]. Частота встречаемости данного неблагоприятного исхода у пациенток с ПНБ составляет 0,6%, согласно литературным данным, при этом чаще сопутствует преждевременным родам [170]. Нами проанализированы данные патологоанатомического исследования мертворожденных плодов. Основным заболеванием и непосредственной причиной смерти плодов явилась антенатальная асфиксия в результате преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Развитие плода происходило в условиях инфицирования, о чем свидельствуют изменения в последе и внутрениих органах плода.

По данным нашего исследования, в раннем неонатальном периоде умерли двое глубоко недоношенных ребенка (2,6%) от женщин основной группы, которые были рождены в сроках гестации 25 недель и 2 дня и 28 недель. В позднем неонатальном периоде умер один глубоко недоношенный ребенок (1,3%) от пациентки с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, родившийся в 26 недель беременности. В литературе встречаются данные о том, что смертность детей, рожденных в 25-26 недель беременности, составляет от 40% до 15,4-8,1%, рожденных в 27-28 недель – 20,0% [2; 50]. Нами проведен анализ патологоанатомического исследования умерших детей. Причиной смерти двух новорожденных, умерших в раннем неональном периоде, явилось внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние III степени и врожденная пневмония, осложненная пневмотораксом. Внутриутробное развитие обоих новорожденных происходило в условиях смешанного, вирусно-бактериального

инфицирования. Причиной смерти ребенка, умершего на 16 день жизни стала генерализованная внутриутробная инфекция, осложненная синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Дети от пациенток основной группы чаще находились в ОРИТН, после стабилизации состояния переводились на второй этап выхаживания новорожденных. Однако статистически значимых различий, по сравнению с группами сравнения и контроля не выявлено ($p>0,05$).

При оценке патологии новорожденных, выявлено, что дыхательные нарушения (респираторный дистресс синдром, врожденная пневмония) чаще имели дети от женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, в отличие от новорожденных контрольной группы (14,7% и 0,0%; $p=0,015$). Дыхательные нарушения встречались только у новорожденных, рожденных преждевременно. Респираторные расстройства, которые занимают второе место в структуре заболеваемости новорожденных, чаще развиваются у недоношенных детей. Это связано с морфофункциональными особенностями дыхательной системы детей, рожденных преждевременно (дефицит сурфактанта, слабость дыхательной мускулатуры и отсутствие полноценного самостоятельного дыхания) [23].

Полученные нами данные коррелируют с уже известными фактами о том, что женщины с ПНБ чаще имеют отягощенное течение беременности и неблагоприятные перинатальные исходы [73].

Из нашего исследования исключены женщины с «видимыми» причинами ПНБ (аномалии развития матки, генетические причины, наследственные и приобретенные тромбофилии), поэтому можно говорить об идиопатических повторных потерях у обследуемых нами пациенток. При этом у 80% женщин с неизвестной этиологией, ПНБ связано с иммунными нарушениями [58]. Такой большой процент можно объяснить значимостью изменений иммунных механизмов во время гестации [93; 124]. Полуаллогенный плод не должен отторгнуться, а это влечет за собой изменение иммунного ответа материнского организма [94]. Наш фокус внимания был прицелен на моноциты, которые переходят в тканевую форму и становятся плацентарными макрофагами [121].

Выбор в пользу миелоидных клеток крови, в отличие от макрофагов, объясняется более удобным исследованием, которое возможно на амбулаторном этапе. Большинство своих функций моноциты осуществляют через апоптоз [64; 94]. В связи с чем, нами рассмотрены параметры Fas-зависимого апоптоза моноцитов в трех группах женщин. В основную группу вошли 62 пациентки с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, в группу сравнения – 36 первобеременных с угрожающим поздним выкидышем, контроль составили 35 женщин без ПНБ и без угрозы прерывания во втором триместре.

Проведена оценка трех показателей апоптоза, а именно относительного содержания CD178+ моноцитов, уровня LIGHT и DcR3, концентрация которых определялась в сыворотке периферической венозной крови методом ИФА. Данные показатели выбраны не случайны, они задействованы в формировании сосудистой сети при плацентации [52; 92; 146], что указывает на важность их изучения при осложненном течении гестации. В литературе встречаются данные о том, что у женщин с ПНБ и угрозой прерывания в ранние сроки в периферической венозной крови отмечается снижение содержания провоспалительных IL-10+ моноцитов, что может выступать в качестве критерия прогнозирования прерывания беременности до 22 недель у пациенток данной категории [44]. Повышенное содержание в периферической венозной крови альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих на своей мембране скавенджер-рецептор CD163, у беременных с угрожающим ранним выкидышем может быть использовано для прогнозирования прерывания беременности до 22 недель гестации у данной категории женщин [61].

В нашем исследовании беременных с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем отличали самые низкие показатели относительного содержания моноцитов, экспрессирующих на своей мембране CD178, по отношению к группам сравнения ($p=0,001$) и контроля ($p=0,000$). Однако при анализе содержания данного показателя в основной группе в зависимости от особенностей течения и исходов беременности, количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе, формы ПНБ значимых изменений не было выявлено. Таким образом,

можно отметить, что изменения относительного содержания CD178+ моноцитов универсальны для всей когорты пациенток с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем.

Взаимодействие Fas, расположенного в эндометрии, со своим лигандом (FasL), экспрессированным на трофоэктодерме бластоцисты, способствует процессу апоптоза при формировании плаценты. За счет данного взаимодействия вневорсинчатый трофобласт внедряется в стенку матки, трансформирует спиральные артерии путем запуска апоптоза эндотелиальных клеток и, вероятно, гладкомышечных клеток. Таким образом, Fas/FasL взаимодействие способствует адекватной плацентации, необходимой для развития плода. Также Fas/FasL-опосредованный апоптоз антигенспецифических Т-лимфоцитов участвует в формировании материнской иммунологической толерантности к полуаллогенному плоду [52]. В литературе приводятся данные об особенностях Fas-зависимого апоптоза моноцитов у женщин с ПНБ. Предиктором угрожающего позднего выкидыша у данной категории пациенток с угрозой прерывания беременности ранних сроков является снижение относительного количества CD178+ моноцитов [46]. Отмечается, что у беременных с ПНБ и угрозой прерывания беременности в раннем сроке и ГСД характерно увеличение относительного количества CD178+ моноцитов [51].

В нашем исследовании первобеременные с угрозой прерывания во втором триместре составили «промежуточную» группу по относительному содержанию в крови моноцитов, экспрессирующих на своей мембране CD178. Была выявлена статистически значимая разница по данному показателю между группой сравнения и повторнобеременными пациентками контрольной группы ($p=0,039$).

В нашем исследовании снижение данного показателя у пациенток с привычным невынашиванием и первобеременных можно объяснить нарушением процесса апоптоза, в связи с чем вторая волна инвазии трофобласта становится неполноценной, маточно-плацентарный кровоток не достаточен для растущего плода и формируется угрожающий поздний выкидыш.

Значимых различий по сывороточному содержанию проапоптотического фактора LIGHT в трех исследуемых группах не было выявлено. Однако у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, беременность которых завершилась преждевременными родами, выявлено снижение концентрации LIGHT, по сравнению с пациентками с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре, гестация которых завершилась своевременными родами (p=0,001). По результатам анализа прогностической ценности сывороточного содержания проапоптотического лиганда в основной группе был разработан способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и ПНБ (Патент №2826778, дата регистрации 17.09.2024г.).

Еще одним интересным фактом является выявленное нами снижение сывороточного содержания LIGHT у беременных основной группы, гестация которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, по сравнению с женщинами с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем без данного осложнения беременности (p=0,044). Не было обнаружено значимых различий в концентрации проапоптотического фактора у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре в зависимости от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе и формы привычного невынашивания. Хотя прослеживалась тенденция в сторону снижения показателя у пациенток с первичным ПНБ.

Нами проанализированы показатели LIGHT в сыворотке крови первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре. Различий с основной и контрольной группами не выявлено, однако в группе сравнения наблюдаются самые низкие цифры данного показателя апоптоза.

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек относятся к «большим акушерским синдромам», что отражает их значимость в акушерстве, поскольку тесно связаны с материнской и младеческой заболеваемостью и смертностью. Объединение этих патологий объясняется общностью патогенетических механизмов [84; 144]. Провоспалительный цитокин LIGHT, посредством активации рецептора HVEM, модулирует активность Т-

клеточного звена иммунитета, способствует усилению клеточной пролиферации, продукции провоспалительных цитокинов и активации эндотелиальных клеток [99]. Согласно литературным данным, дисрегуляция активности LIGHT приводит к нарушению гомеостаза Т-звена иммунитета и ухудшению периферической толерантности [105; 168]. Провоспалительный лиганд LIGHT, путем активации рецептора LTβR, способствует активации апоптоза в плаценте и потенцирует синтез sFlt-1, что приводит к аномальной плацентации и гипертензии [92]. В литературе не встречаются научные труды, посвященные сывороточному содержанию LIGHT у женщин с ПНБ, данный проапоптотический фактор часто рассматривается у беременных с преэклампсией [107].

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек являются многофакторными осложнения гестации [9; 35]. По-видимому, снижение концентрации LIGHT в сыворотке крови во втором триместре беременности у женщин с ПНБ приводит, с одной стороны, к нарушению формирования нормального Т-клеточного и врожденного иммунного ответа при беременности, нарушению иммунорегуляции. С другой стороны, снижает выраженность апоптоза во вторую волну инвазии цитотрофобласта и приводит к ухудшению маточно-плацентарного кровотока, что может привести к преждевременным родам и преждевременному разрыву плодных оболочек.

Содержание «рецептора-ловушки» DcR3 было оценено в сыворотке периферической венозной крови у обследуемых женщин. Показано, что между группами показатели статистических различий не имели ($p>0,05$ во всех случаях). Учитывая, что данный показатель практически не встречается в отсутствии патологии, проведен анализ его концентрации у женщин в зависимости от преодоления порогового значения тест-системы. Медианное значение содержания DcR3 в контрольной группе было ниже порога в 0,3 нг/мл. У пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, гестация которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, содержание «рецептора-ловушки» было выше, чем у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором

триместре без данного осложнения (p=0,037). Содержание DcR3 не зависело от количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе или форм ПНБ.

Показатели первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре не отличались по сывороточному содержанию DcR3 от показателей женщин контрольной группы.

«Рецептор-ловушка» DcR3 проявляет антиапоптотические свойства, нейтрализуя FasL, LIGHT и TL1A. Воздействуя на Т-клеточное звено иммунитета, DcR3 способствует формированию толерантности матери к наполовину чужеродному плоду и пролонгированию беременности. «Рецептор-ловушка» блокирует антиангиогенный эффект TL1A в эндотелиальных клетках, тем самым потенцирует пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов, миграцию эндотелиоцитов и формирование новой сосудистой сети [146]. В литературе встречаются данные о том, что повышенное содержания DcR3 в сыворотке крови ассоциировано с плацентарной недостаточности во второй половине беременности у женщин с ПНБ и угрозой прерывания на ранних сроках [25].

Таким образом, суммируя полученные данные, нами выявлены новые патогенетические механизмы формирования осложнений и неблагоприятных исходов гестации у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем (рисунок 5.1). Выявленные нами клинико-анамнестические особенности в сочетании с развившейся угрозой прерывания беременности в сроке 16 – 21 неделя и 6 дней у пациенток с привычным невынашиванием изменяют направленность показателей Fas-зависимого апоптоза моноцитов в сторону преобладания антиапоптотических. Относительное содержание CD178+ моноцитов крови и сывороточного LIGHT, участвующих в плацентации и поддержании материнской иммунологической толерантности, уменьшается, а концентрация DcR3 в сыворотке крови, напротив, увеличивается. Нарушение апоптоза на данном этапе беременности влечет за собой неполноценность второй волны инвазии цитотрофобласта. В результате отсутствует адекватная окончательная гестационная перестройка спиральных артерий, вследствие чего маточно-плацентраный кровоток ухудшается, формируется плацентарная ишемия. Таким образом, увеличение сывороточного

DcR3 и реципрокное снижение проапоптотического лиганда LIGHT у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем повышает риск преждевременного разрыва плодных оболочек. Содержание LIGHT в сыворотке крови равное или менее 44,5 пг/мл выступает прогностическим критерием для развития преждевременных родов у женщин данной категории.

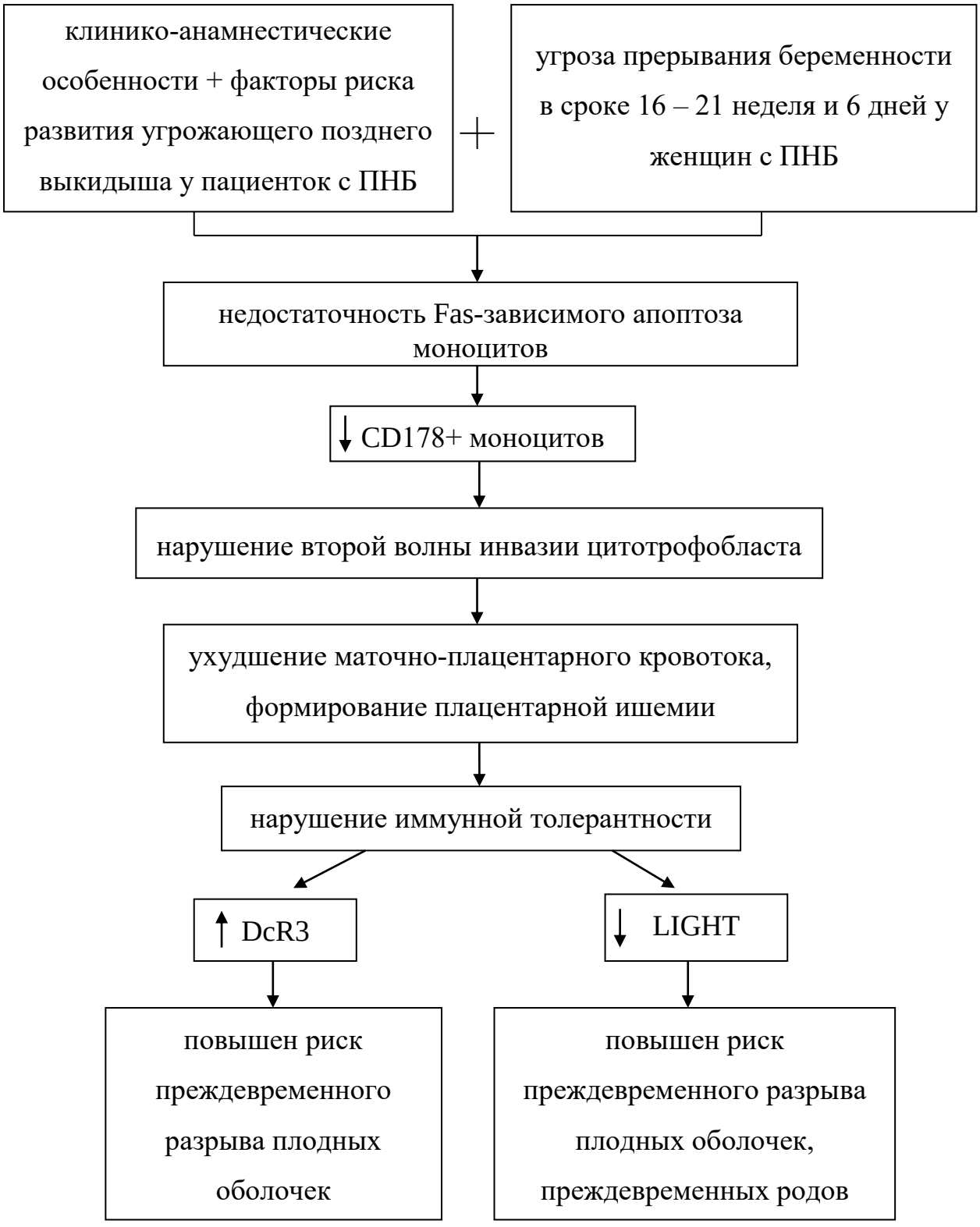

Рисунок 5.1. Схема патогенеза нарушения Fas-зависимого апоптоза у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска угрозы прерывания беременности во втором триместре у пациенток с ПНБ являются: возраст женщины старше 30 лет (ОШ=5,79); наличие конфликтов в семье (ОШ=3,58); наличие высшего образования (ОШ=1,76); воздействие неблагоприятных профессиональных факторов (ОШ=1,7), вынужденного положения на рабочем месте (ОШ=3,34); особенности пищевого поведения (избыточное употребление сладких напитков (ОШ=9,61), алкогольных напитков до и на ранних сроках беременности (ОШ=2,7); преждевременные роды по материнской линии (ОШ=3,29); гинекологические заболевания (хронический эндометрит (ОШ=31,44), хронический сальпингоофорит (ОЩ=6,76), миома матки (ОШ=6,76), эндометриоз (ОШ=3,64); инфекции, передаваемые половым путем в анамнезе (ОШ=4,92) (хламидийная (ОШ=11,45), микоплазменная (ОШ=4,29), уреаплазменная инфекции (ОШ=5,88)); перенесенные хирургические вмешательства на органах брюшной полости (ОШ=9,8) и малого таза (ОШ=3,17) в анамнезе; ожирение третьей степени (ОШ=8,34). Выявлены новые факторы риска угрожающего позднего выкидыша у женщин с ПНБ: гипертоническая болезнь (ОШ=16,06) и артериальная гипотония (ОШ=21,73).

2. У женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре первый триместр беременности чаще осложняется ГСД, в отличие от группы сравнения (10,3% и 0,0%; p=0,033), и угрожающим выкидышем, в отличие от групп сравнения (75,6% и 38,0%; p=0,000) и контроля (75,6% и 15,4%; p=0,000); второй триместр - перенесенным острым респираторным заболеванием, по сравнению с первобеременными с угрожающим поздним выкидышем (11,5% и 0,0%; p=0,019) и ИЦН, по сравнению с контрольной группой (21,8% и 0,0%; p=0,001); третий триместр - угрожающими преждевременными родами (39,0% и 10,3%; p=0,002) и ИЦН (23,4% и 5,1%; p=0,02), в отличие от контрольной группы.

3. Беременность женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем чаще завершается преждевременными родами, в отличие от групп сравнения (29,5% и 12,0%; p=0,033) и контроля (29,5% и 0,0%; p=0,000). Родоразрешение путем операции кесарево сечение более характерно для пациенток с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре, по сравнению с первобеременными с угрожающим поздним выкидышем (62,3% и 42,0%; p=0,025). Операция кесарево сечение выполняется в экстренном порядке чаще женщинам основной группы, в отличие от беременных контроля (58,3% и 23,5%; p=0,027). Для новорожденных от пациенток основной группы характерны дыхательные нарушения (респираторный дистресс синдром, врожденная пневмония), по сравнению с детьми контрольной группы (14,7% и 0,0%; p=0,015).

4. Относительное содержание CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем снижено, в отличие от женщин групп сравнения (14,05 (6,9-16,95) % и 23,95 (16,1-29,45) %; p=0,001) и контроля (14,05 (6,9-16,95) % и 29,1 (23,7-41,9) %; p=0,000).

5. Концентрация LIGHT в сыворотке периферической венозной крови у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре ниже при возникновении преждевременного разрыва плодных оболочек, чем у пациенток основной группы без данного осложнения гестации (18,362 (14,145-24,43) пг/мл и 47,47 (19,296-90,56) пг/мл; p=0,044).

6. Концентрация DcR3 в сыворотке периферической венозной крови у пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем, беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, выше, по сравнению с женщинами основной группы без данного осложнения гестации (0,276 (0,152-5,182) нг/мл и 0,12 (0,028-0,29) нг/мл; p=0,037).

7. Значение LIGHT равное или менее 44,5 пг/мл у женщин с привычным невынашиванием беременности при развитии угрожающего позднего выкидыша в сроке гестации 16 - 21 неделя и 6 дней позволяет прогнозировать преждевременные роды у данной категории пациенток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании и ведении беременности у женщин с ПНБ следует учитывать, что данная группа женщин чаще угрожаема на прерывание в течение всего периода гестации. Для улучшения исходов беременности у данной категории пациенток рекомендовано своевременное выявление и устранение модифицируемых факторов риска угрозы прерывания, диагностика и коррекция осложнений беременности.
2. Рекомендовано у женщин с ПНБ и угрозой прерывания беременности в сроке 16 – 21 неделя и 6 дней определять в периферической венозной крови концентрацию LIGHT, и при его значении равном или менее 44,5 пг/мл прогнозировать преждевременные роды с точностью 90,0%, чувствительностью 100,0% и специфичностью 80,0%.
3. Рекомендовано для внедрения персонифицированного подхода к ведению беременности у женщин с ПНБ и угрозой прерывания во втором триместре использовать алгоритм, представленный на рисунке 5.2.

Рисунок 5.2. Алгоритм ведения пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

мАТ – моноклональные антитела

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ – отношение шансов

ПКГД - психологический компонент гестационной доминанты

ПНБ - привычное невынашиванием беременности

УЗИ – ультразвуковое исследование

АР – аллофикоцианин

CD (Cluster of Differentiation) — кластер дифференцировки

DcR3 – Decoy receptor 3

IL – интерлейкин

INTERGROWTH-21st - The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Международный консорциум по развитию плода и новорожденного в 21 веке)

Fas (CD95) - мембранный белок, активирующийся соответствующим антигеном — FasL/CD178 и являющийся индуктором апоптоза

HVEM - медиатор проникновения вируса герпеса

LIGHT (homologous to lymphotoxin, exhibits inducible expression and competes with HSV glycoprotein D for binding to herpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T lymphocytes) - гомологичный лимфотоксинам индуцибильный фактор, конкурирующий с гликопротеином D вируса простого герпеса за медиатор проникновения вируса герпеса

LTβR - рецептор β лимфотоксина

NK-клетки - натуральные киллеры 1

PE – фикоэритрин

sFlt-1 - растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1

TNF – фактор некроза опухоли

TNF-подобная молекула 1A (TL1A) - трансмембранный белок 2-го типа**,** который входит в суперсемейство TNF

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с эндометриозом / А. В. Борисова, С. Р. Д. Коннон, А. И. Плотникова, О. Н. Халлыева // Доктор.Ру. Гинекология. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 33–45.
2. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. –1088 с. – ISBN 978-5-9704-4551-8.
3. Анжоева, П. Г. Анализ исходов беременности и родов при истмико-цервикальной недостаточности / П. Г. Анжоева, А. И. Шаманова, Б. А. Суншева [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 6(144). - URL: https://research-journal.org/archive/6-144-2024-june/10.60797/IRJ.2024.144.165 (дата обращения: 26.05.2025). – DOI: 10.60797/IRJ.2024.144.165.
4. Апоптоз при критических состояниях / А. М. Голубев, Е. Ю. Москалева, С. Е. Северин [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 11, № 5–6. – С. 184–190.
5. Апоптоз : роль апоптических процессов при беременности / И. В. Курлович, М. В. Белуга, Е. Т. Зубовская [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 4(295). – С. 4–9.
6. Артериальная гипертония как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов – анализ регистра беременных БЕРЕГ / Р. И. Стрюк, Я. В. Брыткова, С. А. Бернс [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 16–22.
7. Баев, В. М. Прогностическая значимость артериальной гипотензии при беременности и родах / В. М. Баев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 20–25.
8. Батрак, Н. В. Факторы апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и привычным невынашиванием / Н. В. Батрак // Ломоносов – 2016 : тезисы

докладов международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / под ред. И. С. Кусова, Е. В. Ясеневой, Е. А. Котельянец, В. В. Тарасенко. – Севастополь, 2016. – С.

9. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 47–51.
10. Богданова, И. М. Функциональная и фенотипическая характеристика классических (М1) и альтернативно активированных (М2) макрофагов и их роль в течении нормальной и патологической беременности (обзор литературы) / И. М. Богданова, М. Н. Болтовская // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 110–118.
11. Борщева, А. А. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности / А. А. Борщева, Г. М. Перцева, Н. А. Алексеева // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 34–40. – DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40.
12. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия : клинические рекомендации / Р. Г. Шмаков, А. В. Пырегов, Т. В. Вавилова [и др.]. – Москва, 2022. – 66 с.
13. Воеводин, С. М. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева, А. В. Серова // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 77–80.
14. Волочаева, М. В. Современные представления о патогенезе задержки роста плода / М. В. Волочаева, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 13–17. – DOI: 10.18565/aig.2021.8.13-17.
15. Григушкина, Е. В. Прогнозирование исходов беременности у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе : специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Григушкина Елена Владимировна; федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени

В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Иваново, 2021. – 24 с.

16. Добряков, И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – Санкт – Петербург : Питер, 2010. – 234 с. – ISBN 978-5-49807-191-6.
17. Дронова, Н. С. Особенности течения гестации и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Н. С. Дронова, В. А. Аксененко, А. А. Демченко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 9(147). – DOI: 10.60797/IRJ.2024.147.77.
18. Иванов, А. М. Влияние сидячей работы на здоровье человека и способы поддержания здоровья / А. М. Иванов, Г. А. Шейко // Теория и практика современной науки. – 2024. – № 10(112). – С. 50–53.
19. Ильина, И. Ю. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после лечения и без него / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова, Д. В. Бурдин // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 61–69.
20. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. В. Кудряшова [и др.]. – Иваново : Изд-во МИК, 2005. – 276 с. – ISBN 5-89222-080-5.
21. Иппп как причина невынашивания беременности / Р. Ж. Юлдашева, С. Н. Уркумбаева, Т. А. Искакова [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 5–9.
22. Истмико-цервикальная недостаточность – предиктор преждевременных родов / С. В. Новикова, Н. В. Зароченцева, Л. А. Дальниковская, И. В. Климова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 2. – С. 30–36.
23. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорождённых / А. М. Голубев, С. А. Перепелица, Е. Ф. Смердова, В. В. Мороз // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 49–55.
24. Клиническое значение «Старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий / Д. С. Рогозин, В. Н.

Миронов, С. В. Сергийко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 60–66.

25. Крошкина, Н. В. Особенности сывороточного содержания dcr3 на ранних сроках беременности при привычном невынашивании / Н. В. Крошкина, Н. В. Батрак // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № S. – С. 264.
26. Малышкина, А. И. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин / А. И. Малышкина, Е. В. Григушкина, И. Е. Таланова // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 126–131. – DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201342.
27. Милованов, А. П. Анализ причин материнской смертности : руководство для врачей / А. П. Милованов. – Москва : МВД, 2008. – 228 с. – ISBN 9785936490255.
28. Мисюрин, В. А. Структура и свойства основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза / В. А. Мисюрин // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 23–30.
29. Михалев, С. А. Ожирение как фактор риска привычного невынашивания беременности / С. А. Михалев, Д. Н. Масалимова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – Спецвыпуск. – С. 105–108.
30. Михалев, С. А. Риск привычного невынашивания беременности / С. А. Михалев, В. Е. Радзинский, Д. Н. Масалимова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – № 3(45). – С. 20–25.
31. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, Е. И. Боровкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 125–132.
32. Моисеева, И. Е. Артериальная гипертензия у беременных в общей врачебной практике / И. Е. Моисеева // Российский семейный врач. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 15–20.
33. Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. П. Перетятко, З. С. Гулиева, А. М. Герасимов [и др.]

// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 14–20. – DOI: 10.17116/rosakush201717114-20.

34. Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований : приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н. https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-18052021-n-464n-ob-utverzhdenii/ (дата обращения: 11.06.2025).
35. Обоскалова, Т. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности / Т. А. Обоскалова, О. В. Максимяк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 54–60.
36. Особенности гестации, родов и состояние здоровья новорожденных у первобеременных с хронической артериальной гипертензией / Ю. А. Петров, И. В. Подгорный, Ю.Ю. Чеботарева, Г. И. Подгорный // Consilium Medicum. – 2021. – № 23(7). – С. 563–565. – DOI: 10.26442/2075116753.2021.7.201110.
37. Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 299–303.
38. Патогенетические аспекты преэклампсии / Д. А. Борис, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, П. А. Ховхаева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 11–15.
39. Пестрикова, Т. Ю. Влияние артериальной гипотензии на течение беременности и исход родов / Т. Ю. Пестрикова, О. Л. Ильиных, Е. А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 56.
40. Подготовка эндометрия к беременности у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 76–83.
41. Поздний репродуктивный возраст и современные технологии // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 27–32.

42. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин, А. С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – Т. 6, № 3. – Приложение. – С. 55–64.
43. Привычный выкидыш : клинические рекомендации / Н. К. Тетруашвили, Н. В. Долгушина, И. И. Баранов [и др.]. – Москва, 2022. – 27 с.
44. Прогнозирование исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Е. В. Григушкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 10. – С. 618–622.
45. Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности / Л. В. Посисеева, А. И. Малышкина, Е. Л. Бойко [и др.]. – Иваново : Изд-во «Иваново», 2008. – 240 с. – ISBN 978-5-85229-314-5.
46. Роль CD178+ мононуклеарных клеток в развитии угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 70–77.
47. Связь исходов беременности при иммуноцитотерапии привычного выкидыша с генотипами иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров и их лигандов у матери и плода / С. П. Кречетов, О. В. Хорошкеева, Н. К. Тетруашвили [и др.] // Иммунология. – 2024. – Т. 45, № 6. – С. 742–754.
48. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – Москва : Триада-Х, 2005. – 304 с. – ISBN 5-8249-0077-9.
49. Скворцова, М. Ю. Особенности психоэмоционального состояния женщин во время беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий / М. Ю. Скворцова, С. Г. Прилуцкая, Е. С. Барская // Доктор.Ру. – 2018. – № 10(154). – С. 62–67.
50. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, — непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? / А. С. Симаходский, Ю. В. Горелик, К. Д. Горелик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 340–345. – DOI: 10.15690/vsp.v19i5.2209.

51. Содержание моноцитов CD178 у пациенток с гестационным сахарным диабетом, угрожающим выкидышем в раннем сроке и привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А. И. Малышкина, Н. В. Батрак, Г. А. Батрак [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 5–10.
52. Соколов, Д. И. Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты / Д. И. Соколов // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 2–3. – С. 125–138.
53. Сорокина, А. В. Анемия у беременных / А. В. Сорокина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 132–137.
54. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение / И. В. Менжинская, М. М. Кашенцева, Т. Б. Ионанидзе [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 4–9.
55. Сравнительная характеристика осложнений беременности и родов у несовершеннолетних и женщин среднего репродуктивного возраста / Е. С. Михайлин, Л. А. Иванова, А. Г. Савицкий, И. В. Берлев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 60–63.
56. Стратегия действий по реализации семейной и демографической политики, поддержке многодетности в Российской Федерации до 2036 года : распоряжение Правительства Российской Федерации от 15 марта 2025 г. № 615-р. http://government.ru/docs/54573/ (дата обращения: 11.06.2025).
57. Субанова, А. И. Особенности клинического течения артериальной гипотензии у беременных / А. И. Субанова // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 154–159. – DOI: 10.33619/2414-2948/74/20.
58. Тетруашвили, Н. К. Привычный выкидыш / Н. К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2017. – № 4. – С. 70–87. – DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00010.
59. Тромбофилия и беременность / М. В. Галайко, О. В. Рыбина, М. С. Литвиненко [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 409–422.

60. Федеральная служба государственной статистики : официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – URL: http:// https://rosstat.gov.ru (дата обращения: 11.06.2025). – Текст : электронный.
61. Характеристика дифференцировки моноцитов и экспрессии CD163 у женщин с угрожающим ранним выкидышем / Н. Ю. Сотникова, А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Борзова [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 6. – С. 714–721. – DOI: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-42-6-714-721.
62. Хардиков, А. В. Особенности течения первого триместра беременности у женщин с хроническим сальпингоофоритом / А. В. Хардиков, М. Г. Газазян, Н. А. Пономарева // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2009. – № 6. – С. 157–161.
63. Ходжибаева, Т. Ю. Перинатальные исходы у первобеременных женщин / Т. Ю. Ходжибаева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2006. – Т. 49, № 4. – С. 384–387.
64. A Review of Immunological Evaluation of Patients with Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) / M. Andreescu, A. Tanase, B. Andreescu, C. Moldovan // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 2. – P. 785. – DOI:10.3390/ijms26020785.
65. A unique investigation of thallium, tellurium, osmium, and other heavy metals in recurrent pregnancy loss : a novel approach / H. Tabassum, M. Alrashed, A. Malik [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2023. – Vol. 160, № 3. – P. 790–796. – DOI:10.1002/ijgo.14390.
66. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm / A. J. Wyrobek, B. Eskenazi, S. Young [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2006. – Vol. 103, № 25. – P. 9601–9606. – DOI:10.1073/pnas.0506468103.
67. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily : 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim // Blood. – 2012. – Vol. 119, № 3. – P. 651–665. – DOI:10.1182/blood-2011-04-325225.
68. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion / T. B. Henriksen, N. H. Hjollund, T. K. Jensen [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 160. – P. 661–667. – DOI:10.1093/aje/kwh259.

69. Alcohol's Impact on the Fetus / S. Popova, D. Dozet, K. Shield [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 3452. – DOI:10.3390/nu13103452.
70. Al-Ofi, E. A. Ligands of toll-like receptors 2/4 differentially alter markers of inflammation, adhesion and angiogenesis by monocytes from women with pre-eclampsia in co-culture with endothelial cells / E. A. Al-Ofi, D. O. Anumba // J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 121. – P. 26–33.
71. An immune clock of human pregnancy / N. Aghaeepour, E. A. Ganio, D. Mcilwain [et al.] // Science Immunology. – 2017. – Vol. 2, № 15. – P. eaan2946. – DOI:10.1126/sciimmunol.aan2946.
72. Boedeker, D. Recurrent Pregnancy Loss / D. Boedeker, K. Hunkler, H. Mahdy. [Internet]. - Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/ (дата обращения: 11.06.2025).
73. Chen, Y. The effect of recurrent pregnancy loss on obstetric and neonatal outcomes : a systematic review and meta-analysis / Y. Chen, B. Chu, Y. Chen // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2025. – Vol. 38, № 1. – P. 2505755. – DOI:10.1080/14767058.2025.2505755.
74. Chromosomal abnormalities in recurrent pregnancy loss and its association with clinical characteristics / D. Zhu, X. Wei, X. Y. Zhou [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2023. – Vol. 40, № 7. – P. 1713–1720. – DOI:10.1007/s10815-023-02816-w.
75. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. –E. Bouet, H. El. Hachem, E. Monceau [et al.] // Fertility. and Sterility. – 2016. – Vol. 105, № 1. – P. 106–110. – DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
76. Circulating TNFSF14 (Tumor Necrosis Factor Superfamily 14) Predicts Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease / C. – Y. Hsu, W. – K. Tseng, Y. – W. Wu [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2019. – Vol. 39. – P. 1240–1252. – DOI:10.1161/ATVBAHA.118.312166.
77. Clinical Significance of TNFSF14/LIGHT and CD160 in Gastric Cancer and Peptic Ulcer Dyspepsia / M. Keykhosravi, H. Asgarian-Omran, R. Valadan [et al.] // Asian.

Pac. J. Cancer. Prev. – 2024. – Vol. 25, № 8. – P. 2669–2677. – DOI:10.31557/APJCP.2024.25.8.2669.

78. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder : a systematic review and meta-analysis / S. Popova, S. Lange, K. Shield [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 978–987. – DOI:10.1016/S0140-6736(15)01345-8.
79. Comprehensive characterization of TNFSF14/LIGHT with implications in prognosis and immunotherapy of human gliomas / M. Han, Y. Sun, W. Zhao [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1025286. Published 2022 Oct 20. – DOI:10.3389/fimmu.2022.1025286.
80. DcR3-associated risk score : correlating better prognosis and enhanced predictive power in colorectal cancer / Y. Duan, H. Fang, J. Wang [et al.] // Discov Oncol. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 233. – DOI:10.1007/s12672-024-01082-1.
81. de La Rochebrochard, E. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study / E. de La Rochebrochard, P. Thonneau // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, Is. 6. – P. 1649–1656. – DOI:10.1093/humrep/17.6.1649.
82. Decoy receptor 3 expression during the menstrual cycle and pregnancy, and regulation by sex steroids in endometrial cells in vitro / H. F. Chen, J. S. Chen, C. T. Shun [et al.] // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1350–1358. – DOI:10.1093/humrep/dep028.
83. Defining recurrent pregnancy loss: associated factors and prognosis in couples with two versus three or more pregnancy losses / A. Youssef, L. Lashley, S. Dieben [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 679–685. – DOI:10.1016/j.rbmo.2020.05.016.
84. Di Renzo, G. C. The great obstetrical syndromes / G. C. Di Renzo // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – Vol. 22. – P. 633–635. – DOI:10.1016/j.ijgo.2009.03.021.
85. Diagnostic factors for recurrent pregnancy loss : an expanded workup / C. Ticconi, E. Nicastri, S. D'Ippolito [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2023. – Vol. 308, № 1. – P. 127–142. – DOI:10.1007/s00404-023-07001-z.

86. Diagnostic significance of blood lymphocyte activation markers in pre-eclampsia / A. Kurmanova, G. Urazbayeva, A. Terlikbayeva [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2024. – Vol. 215, № 1. – P. 94–103. – DOI:10.1093/cei/uxad121.
87. Dose–response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)—A systematic review and meta-analyses / J. Patra, R. Bakker, H. Irving [et al.] // BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 118, № 12. – P. 1411–1421. – DOI:10.1111/j.1471-0528.2011.03050.x.
88. Dynamic changes in regulatory T cells during normal pregnancy, recurrent pregnancy loss, and gestational diabetes / W. Wang, Y. Zhao, X. Zhou [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – Vol. 150. – P. 103492. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103492.
89. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss / C. Ticconi, A. Pietropolli, N. Di Simone [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 21. – P. 5332. – DOI:10.3390/ijms20215332.
90. ESHRE guideline : recurrent pregnancy loss: an update in 2022. ESHRE Guideline Group on RPL / R.B. Atik, O.B. Christiansen, J. Elson [et al.] // Hum. Reprod. Open. – 2023. – Vol. 2023, № 1. – P. hoad002.
91. Essential role of TNF family molecule LIGHT as a cytokine in the pathogenesis of hepatitis / S. Anand, P. Wang, K. Yoshimura [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2006. – Vol. 116, № 4. – P. 1045–1051. – DOI:10.1172/JCI27083.
92. Excess LIGHT contributes to placental impairment, increased secretion of vasoactive factors, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / W. Wang, N. F. Parchim, T. Iriyama [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 595–606. – DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02458.
93. Exploring the Immunological Aspects and Treatments of Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure / J. V. Garmendia, C. V. De Sanctis, M. Hajdúch, J. B. De Sanctis // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 3. – P. 1295. – DOI:10.3390/ijms26031295.

94. Faas, M. M. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy / M. M. Faas, P. de Vos // Placenta. – 2017. – Vol. 56. – P. 44–52. – DOI:10.1016/j.placenta.2017.03.001.

95. FADD as a key molecular player in cancer progression / Y. Liu, X. Li, X. Zhou [et al.] // Mol. Med. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 132. – DOI:10.1186/s10020-022-00560-y.

96. Fas and Fas ligand expression in maternal blood and in umbilical cord blood in preeclampsia / T. B. Kuntz, R. D. Christensen, J. Stegner [et al.] // Pediatr Res. – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 743–749. – DOI:10.1203/00006450-200112000-00019.

97. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions : Current Concept and Vision / W. L. Lee, C. H. Liu, M. Cheng [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5175. – DOI:10.3390/ijms22105175.

98. Genovese, H. G. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss / H. G. Genovese, D. B. McQueen // Fertil Steril. – 2023. – Vol. 120, № 5. – P. 934–936. – DOI:10.1016/j.fertnstert.2023.08.954.

99. Granger, S. W. LIGHT-HVEM signaling and the regulation of T cell-mediated immunity / S.W. Granger, S. Rickert // Cytokine Growth Factor Rev. – 2003. – Vol. 14, № 3–4. – P. 289–296. – DOI:10.1016/s1359-6101(03)00031-5.

100. Hsieh, S. L. Decoy receptor 3 : an endogenous immunomodulator in cancer growth and inflammatory reactions / S. L. Hsieh, W. W. Lin // J. Biomed. Sci. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 39. – DOI:10.1186/s12929-017-0347-7.

101. Human decidual macrophages and NK cells differentially express Toll-like receptors and display distinct cytokine profiles upon TLR stimulation / M. Duriez, H. Quillay, Y. Madec [et al.] // Front Microbiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 316.

102. Hypoxia-independent upregulation of placental hypoxia inducible factor-1alpha gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia / T. Iriyama, W. Wang, N. F. Parchim [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 1307–1315. – DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05314.

103. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss / D. Alecsandru, A. M. Klimczak, J. A. Garcia Velasco [et al.] // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 561–566. – DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.01.017.

104. Immunological function of vitamin D during human pregnancy / J. L. Ji, K. P. Muyayalo, Y. H. Zhang [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 78, № 2. – P. e12716. – DOI:10.1111/aji.12716.

105. Immunoregulation by tumor necrosis factor superfamily member LIGHT / Y. Wang, M. Zhu, M. Miller, Y. X. Fu // Immunol Rev. – 2009. – Vol. 229, № 1. – P. 232–243. – DOI:10.1111/j.1600-065X.2009.00762.x.

106. Impact of Recurrent Miscarriage on Maternal Outcomes in Subsequent Pregnancy : the Mutaba'ah Study / N. Ali, I. Elbarazi, S. Ghazal-Aswad [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020. – Vol. 12. – P. 1171–1179. – DOI:10.2147/IJWH.S264229.

107. Increased LIGHT leading to sFlt-1 elevation underlies the pathogenic link between hydatidiform mole and preeclampsia / T. Iriyama, G. Wang, M. Yoshikawa [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 10107. – DOI:10.1038/s41598-019-46660-4.

108. Influence of Paternal Age on the Risk of Spontaneous Abortion / R. Slama, J. Bouyer, G. Windham [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2005. – Vol. 161, Is. 9. – P. 816–823. – DOI:10.1093/aje/kwi097.

109. Inside the Endometrial Cell Signaling Subway : Mind the Gap(s) / S. Makieva, E. Giacomini, J. Ottolina [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 2477. – DOI:10.3390/ijms19092477.

110. Jaslow, C. R. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses / C. R. Jaslow, J. L. Carney, W. H. Kutteh // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 93, № 4. – P. 1234–1243. – DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.01.166.

111. Kelliher, M. A. The death domain kinase RIP mediates the TNF-induced NF-kappaB signal / M. A. Kelliher, S. Grimm, Y. Ishida // Immunity. – 1998. – Vol. 8, № 3. – P. 297–303.

112. Lambers, D. S. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine / D. S. Lambers, K. E. Clark // Semin. Perinatol. – 1996. – Vol. 20. – P. 115–126. – DOI:10.1016/S0146-0005(96)80079-6.

113. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator / D. N. Mauri, R. Ebner, R. I. Montgomery [et al.] // Immunity. – 1998. – Vol. 8, № 1. – P. 21–30. – DOI:10.1016/s1074-7613(00)80455-0

114. Lin, W. W. Decoy receptor 3 : a pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer / W. W. Lin, S. L. Hsieh // Biochem Pharmacol. – 2011. – Vol. 81, № 7. – P. 838–847. – DOI:10.1016/j.bcp.2011.01.011.

115. Low plasma levels of decoy receptor 3 (DcR3) in the third trimester of pregnancy with preeclampsia / C. C. Yeh, M. J. Yang, E. C. Lussier [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 349–353. – DOI:10.1016/j.tjog.2019.03.011.

116. M2b macrophage polarization and its roles in diseases / L. Wang, S. Zhang, H. Wu [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2018. – Vol. 106, № 2. – P. 345–358. – DOI:10.1002/jlb.3ru1018-378rr.

117. Maternal circulating concentrations of soluble Fas and Elabela in early- and late-onset preeclampsia / R. Para, R. Romero, N. Gomez-Lopez [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 316–329. – DOI:10.1080/14767058.2020.1716720.

118. Maternal folate, alcohol and energy metabolism-related gene polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss / F. Sata, H. Yamada, R. Kishi [et al.] // J. Dev. Orig. Health. Dis. – 2012. – Vol. 3, № 5. – P. 327–332. – DOI:10.1017/S2040174412000359.

119. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life / U. Kesmodel, K. Wisborg, S. F. Olsen [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155. – P. 305–312. – DOI:10.1093/aje/155.4.305.

120. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy / Y. H. Zhang, M. He, Y. Wang, A. H. Liao // Frontiers in Immunology. 2017. – Vol. 8. – P. 120. –DOI:10.3389/fimmu.2017.00120.

121. Molecular phenotype of monocytes at the maternal-fetal interface / S. Basu, P. Leahy, J. C. Challier [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 3. – P. 265.e1-265.e2658. – DOI:10.1016/j.ajog.2011.06.037.

122. Monocytes and macrophages in pregnancy : the good, the bad, and the ugly / H. True, M. Blanton, S. Sureshchandra, I. Messaoudi // Immunol. Rev. – 2022. – Vol. 308, № 1. – P. 77–92. – DOI:10.1111/imr.13080.

123. Moreno, E. Evolution of TNF signaling mechanisms : JNK-dependent apoptosis triggered by Eiger, the Drosophila homolog of the TNF superfamily / E. Moreno, M. Yan, K. Basler // Curr. Biol. – 2002. – Vol. 12, № 14. – P. 1263–1268.

124. Natural Killer Cell Education in Women With Recurrent Pregnancy Loss / A. E. M. Lombardi, D. H. J. Habets, S. Al-Nasiry [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2025. – Vol. 93, № 2. – P. e70045. – DOI:10.1111/aji.70045.

125. Novel approaches to the management of recurrent pregnancy loss : The OPTIMUM (OPtimization of Thyroid function, Thrombophilia, Immunity, and Uterine Milieu) treatment strategy / K. Kuroda, Y. Ikemoto, T. Horikawa [et al.] // Reproductive Medicine and Biology. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 524–536. – DOI:10.1002/rmb2.12412.

126. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. de Pergola, R. Rosania, G. Loverro // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 22. – DOI:10.1186/s12958-018-0336-z.

127. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: Significance for metabolic inflammation / S. Sindhu, R. Thomas, P. Shihab [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 0133494. – DOI:10.1371/journal.pone.0133494.

128. Okada, H. Decidualization of the human endometrium / H. Okada, T. Tsuzuki, H. Murata // Reproductive Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 220–227. – DOI:10.1002/rmb2.12088.

129. Pineles, B. L. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy / B. L. Pineles, E. Park, J. M. Samet // Am. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 179. – P. 807–823. – DOI:10.1093/aje/kwt334.

130. Placental apoptosis in health and disease / A. N. Sharp, A. E. Heazell, I. P. Crocker, G. Mor // American journal of reproductive immunology. – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 159–169. – DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00837.x.

131. Porter, T. F. Evidence-based care of recurrent miscarriage / T. F. Porter, J. R. Scott // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 85–101.

132. Pourmasumi, S. Male factor testing in recurrent pregnancy loss cases : a narrative review / S. Pourmasumi, P. Sabeti, N. Ghasemi // International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM). – 2022. – Vol. 20, № 6. – P. 447–460. – DOI:10.18502/ijrm.v20i6.11440.

133. Pregnancy and perinatal outcomes in women with recurrent pregnancy loss-A case-control study / H. Hautamäki, M. Gissler, J. Heikkinen-Eloranta [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2025. – Vol. 104, № 2. – P. 368–379. – DOI:10.1111/aogs.15039.

134. Pregnancy outcomes after recurrent pregnancy loss : a longitudinal cohort study on stress and depression / A. M. Kolte, L. R. Olsen, O. B. Christiansen [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 599–605. – DOI:10.1016/j.rbmo.2018.12.006.

135. Profilin1 regulates trophoblast invasion and macrophage differentiation / X. Chen, Q. L. Song, J. Y. Wang [et al.] // Am. J. Pathol. – 2023. – Vol. 193, № 8. – P. 1059–1071. – DOI:10.1016/j.ajpath.2023.04.008.

136. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage : what is the best measure of success? / M. Lund, M. Kamper-Jørgensen, H. S. Nielsen [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119, № 1. – P. 37–43.

137. Raghupathy, R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia / R. Raghupathy // Med. Princ. Pract. – 2013. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 8–19.

138. Recurrent Early Pregnancy Loss and Congenital Thrombophilia : a Prospective Study / A. Basha, Y. Alkhatib, T. Tashtoush [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13, № 22. – P. 6871. – DOI:10.3390/jcm13226871.

139. Recurrent pregnancy loss : couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up / E. Koert, G. M. H. Malling, R. Sylvest [et al.] // Hum. Reprod. – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 291–296. – DOI:10.1093/humrep/dey362.

140. Recurrent pregnancy loss : current perspectives / H. El Hachem, V. Crepaux, P. May-Panloup [et al.] // International Journal of Women's Health. – 2017. – Vol. 9. – P. 331–345. – DOI:10.2147/ijwh.s100817.

141. Recurrent pregnancy loss : risk factors and predictive modeling approaches / X. Zhang, J. Gao, L. Yang [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2025. – Vol. 38, № 1. – P. 2440043. – DOI:10.1080/14767058.2024.2440043.

142. Recurrent pregnancy loss : what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? / P. Egerup, A. M. Kolte, E. C. Larsen [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 2428–2434. – DOI:10.1093/humrep/dew169.

143. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage : prospective register based study / M. C. Magnus, A. J. Wilcox, N. H. Morken [et al.] // BMJ. – 2019. – Vol. 364. – P. l869. – DOI:10.1136/bmj.l869.

144. Romero, R. Prenatal medicine : the child is the father of the man / R. Romero // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 636–639. – DOI:10.1080/14767050902784171.

145. Serum Levels of Soluble Fas and Fas Ligand in Iranian Women with Pre-eclampsia / E. Masoumi, A. Mirzaei, H. Ghaffari-Nazari [et al.] // Rep. Biochem. Mol. Biol. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 394–398. – DOI:10.52547/rbmb.9.4.394.

146. Soluble decoy receptor 3 induces angiogenesis by neutralization of TL1A, a cytokine belonging to tumor necrosis factor superfamily and exhibiting angiostatic action / C. R. Yang, S. L. Hsieh, C. M. Teng [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 3. – P. 1122–1129. – DOI:10.1158/0008-5472.can-03-0609.

147. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss / K. Y. B. Ng, G. Cherian, A. J. Kermack [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 7081. – DOI:10.1038/s41598-021-86445-2.

148. Thaxton, J. E. Interleukin-10 : a multi-faceted agent of pregnancy / J. E. Thaxton, S. Sharma // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 482–491.

149. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe pre-eclampsia / D. Darmochwal-Kolarz, B. Leszczynska-Gorzelak, J. Rolinski, J. Oleszczuk // J. Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. 49, № 2. – P. 153–164. – DOI:10.1016/s0165-0378(00)00086-3.

150. The Immune Atlas of Human Deciduas With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss / P. Chen, L. Zhou, J. Chen [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 689019. – DOI:10.3389/fimmu.2021.689019.

151. The Importance of Leptin to Reproduction / G. V. Childs, A. K. Odle, M. C. MacNicol, A. M. MacNicol // Endocrinology. – 2021. – Vol. 162, № 2. – P. bqaa204. – DOI:10.1210/endocr/bqaa204.

152. The importance of nutrition in pregnancy and lactation : lifelong consequences / N. E. Marshall, B. Abrams, L. A. Barbour [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 5. – P. 607–632. – DOI:10.1016/j.ajog.2021.12.035.

153. The microbiome in recurrent pregnancy loss - A scoping review / K. Vomstein, M. C. Krog, T. Wrønding, H. S. Nielsen // J. Reprod. Immunol. – 2024. – Vol. 163. – P. 104251. – DOI:10.1016/j.jri.2024.104251.

154. The relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss in assisted reproductive technology : a retrospective case-control study / Y. Cao, M. Ding, J. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2025. – Vol. 104, № 22. – P. e42373. – DOI:10.1097/MD.0000000000042373.

155. The Role of Decoy Receptor DcR3 in Gastrointestinal Malignancy / S. Lagou, D. Grapsa, N. Syrigos, G. Bamias // Cancer Diagn Progn. – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 411–421. – DOI:10.21873/cdp.10124.

156. The role of FAS, FAS-L, BAX, and BCL-2 gene polymorphisms in determining susceptibility to unexplained recurrent pregnancy loss / R. T. Michita, F. M. B. Zambra, L. R. Fraga [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 995–1002. – DOI:10.1007/s10815-019-01441-w.

157. The role of macrophages in reproductive-related diseases / D. Zhang, Y. Yu, T. Duan, Q. Zhou // Heliyon. – 2022. – Vol. 8, № 11. – e11686. – DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e11686.

158. The TNF superfamily member LIGHT contributes to survival and activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis / M. Pierer, F. Brentano, J. Rethage [et al.] // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46, № 7. – P. 1063–1070. – DOI:10.1093/rheumatology/kem063.

159. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses / X. Yang, Y. Tian, L. Zheng [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 132. – DOI:10.3390/ijms24010132.

160. Tise, C. G. Genetics of recurrent pregnancy loss : a review / C. G. Tise, H. M. Byers // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 106–111. – DOI:10.1097/GCO.0000000000000695.

161. TNFSF14/LIGHT promotes cardiac fibrosis and atrial fibrillation vulnerability via PI3Kγ/SGK1 pathway-dependent M2 macrophage polarization / Y. Wu, S. Zhan, L. Chen [et al.] // J. Transl. Med. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 544. – DOI:10.1186/s12967-023-04381-3.

162. Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss : taking both partners into account / N. A. du Fossé, M. P. van der Hoorn, R. de Koning [et al.] // Fertil. Steril. – 2022. – Vol. 117, № 1. – P. 144–152. – DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.08.037.

163. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy / R. Pijnenborg, G. Dixon, W. B. Robertson, I. Brosens // Placenta. – 1980. – Vol. 1, № 1. – P. 3–19. DOI:10.1016/s0143-4004(80)80012-9.

164. Unexplained Recurrent Pregnancy Loss : Clinical Application of Immunophenotyping / I. Monticciolo, A. Guarano, A. Inversetti [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2024. – Vol. 92, № 4. – P. e13939. – DOI:10.1111/aji.13939].

165. Vascular dysfunction in women with recurrent pregnancy loss : possible association with antiphospholipid antibodies / T. Yang, E. Okada, M. Todoroki [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2025. – Vol. 169, № 1. – P. 206–214. – DOI:10.1002/ijgo.16051.

166. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the deciduas / K. C. Wheeler, M. K. Jena, B. S Pradhan [et al.] // PloS one. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0191040. – DOI:10.1371/journal.pone.0191040.

167. Waist-to-height ratio as a predictor of C-reactive protein levels / D. T. Giannini, M. C. C. Kuschnir, C. L. de Oliveira, M. Szklo // J. Am. Coll. Nutr. – 2017. – Vol. 36. – P. 624–630. –DOI:10.1080/07315724.2017.1338631.

168. Wang, J. The role of LIGHT in T cell-mediated immunity / J. Wang, Y. X. Fu // Immunol. Res. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 201–214. – DOI:10.1385/IR:30:2:201.

169. Watanabe, R. Pathogenic role of monocytes/macrophages in large vessel vasculitis / R. Watanabe, M. Hashimoto // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 859502. – DOI:10.3389/fimmu.2022.859502.

170. Women with a History of Recurrent Pregnancy Loss Are a High-Risk Population for Adverse Obstetrical Outcome : A Retrospective Cohort Study / R. E. Rasmark, O. B. Christiansen, K. Källén, S. R. Hansson // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 179. –DOI:10.3390/jcm10020179.

171. Wright, C. Sperm DNA damage caused by oxidative stress : modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility / C. Wright, S. Milne, H. Leeson // Reprod. Biomed. Online. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 684–703. – DOI:10.1016/j.rbmo.2014.02.004.

172. Wynn, T. A. Shedding LIGHT on severe asthma / T. A. Wynn, T. R. Ramalingam // Nature medicine. – 2011. – Vol. 17. – P. 547–548. – DOI:10.1038/nm0511-547.

173. Yao, Y. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy / Y. Yao, X. H. Xu, L. Jin // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 792. – DOI:10.3389/fimmu.2019.00792.

174. Zhang, H. Editorial : recurrent pregnancy loss and endocrine dysfunction / H. Zhang, L. Diao // Front Endocrinol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1453336. – DOI:10.3389/fendo.2024.1453336.