

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново, 2025г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Малышкина Анна Ивановна**

Официальные оппоненты:

Беженарь Виталий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий

Тетруашвили Нана Картлосовна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-е отделение акушерское патологии беременности, заведующий

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» 2025 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИвНИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «__» 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) на сегодняшний день остается нерешенной проблемой медицинской науки и практики [Тетруашвили Н. К., 2017]. Сложность в диагностическом поиске и лечении ПНБ состоит, с одной стороны, в его полиэтиологичности [Basha A. et al., 2024; Vomstein K. et al., 2024; Zhang H. et al., 2024; Zhu D. et al., 2023], с другой стороны, в отсутствии явной причины в половине случаев привычного невынашивания [Boedeker D. et al., 2023]. 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 [Atik R.B. et al., 2023; Zhang X. et al., 2025].

В литературе встречаются данные о том, что около 80% необъяснимых повторных потерь беременности могут быть связаны с иммунными нарушениями [Тетруашвили Н. К., 2017]. Особого внимания заслуживает система врожденного иммунитета, частью которого являются моноциты, осуществляющие большинство своих функций за счет процесса апоптоза [Faas M. M. et al., 2017; Michita R. T. et al., 2019]. Данные об иммунных механизмах, происходящих во втором триместре беременности, немногочисленны [Перетятко Л. П. и др., 2017; Wang W. et al., 2022]. В 16-18 недель гестации происходит вторая волна инвазии цитотрофобаста [Pijnenborg R. et al., 1980], в случае нарушения данного процесса возможно развитие осложнений беременности [Борис Д. А. и др., 2015; Волочаева М. В. и др., 2021].

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 исследования

Известно, что во время беременности макрофаги поддерживают иммунную толерантность между матерью и плодом. Они способны изменять децидуальное микроокружение, приводя к ПНБ [Zhang D. et al., 2022]. В литературе встречаются данные о снижении содержания нейтрофилов и отсутствии изменения концентрации лимфоцитов, экспрессирующих на своей мембране CD178, в группе женщин с преэкламсией, по сравнению с пациентками без осложнений гестации [Kuntz T. B. et al., 2001]. Также имеются данные о снижении относительного количества CD178+ моноцитов у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе [Батрак Н. В. и др.,

2020] и об увеличения относительного количества CD178+ моноцитов у женщин с гестационным сахарным диабетом, угрозой прерывания беременности в раннем сроке и привычным невынашиванием беременности в анамнезе [Малышкина А. И. и др., 2023].

«Рецептор-ловушка» DcR3 достаточно широко изучен в онкологии [Duan Y. et al., 2024; Lagou S. et al., 2022]. Изучение данного показателя апоптоза при беременности проводилось в зависимости от такого осложнения, как преэклампсия. Обнаружено снижение его концентрации, по сравнению с неосложненной беременностью [Yeh C. C. et al., 2019]. Встречаются литературные данные о повышение сывороточного содержания DcR3 на ранних сроках беременности у женщин с ПНБ, беременность которых осложнилась плацентарной недостаточностью [Крошкина Н. В. и др., 2017].

LIGHT (гомологичный лимфотоксинам индуцильный фактор, конкурирующий с гликопротеином D вируса простого герпеса за медиатор проникновения вируса герпеса) - 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 [Wang W. et al., 2014].

Однако в литературе отсутствуют данные об изменениях вышеперечисленных показателей 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 осложнений и 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 44,5 пг/мл или менее в сыворотке крови у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем является предиктором развития преждевременных родов у данной категории женщин.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования указанной специальности, конкретно пунктам 2, 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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 «Оttovские 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.).

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и привычным невынашиванием беременности 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.

Публикации результатов исследования

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы 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.).

В исследование были включены 332 беременные женщины в сроке гестации 16-21 неделя и 6 дней. 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).

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 тромбоэмбологических осложнений; выраженные аллергические реакции на момент обследования.

Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая при поступлении в стационар до начала лечения.

В ходе исследования женщинам проводилось анкетирование. 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 [Добряков И. В., 2010]. Пациенткам 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», «Выкидыши (самопроизвольный аборт), 2021» и «Привычный выкидыши, 2022».

Иммунологическое исследование. Концентрацию LIGHT (пг/мл) и DcR3 (нг/мл) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере фирмы Multiscan FC (TermoFisherScientific, China) с помощью коммерческих тест-систем RayBiotech, USA в обоих случаях. После выделения мононуклеарных клеток в периферической венозной крови, определяли мембранный экспрессию CD14 и CD178 с помощью моноклональных антител (мАТ) методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе «FACScan II» («Becton Dickinson», USA) с использованием программного обеспечения «FACSDiva» («Becton Dickinson», USA). В качестве флюорохромной метки использовали аллофамицианин и фикоэритрин. Фирма-производитель мАТ Human CD14 - «eBioscience», США, клон - 61D3. Фирма-производитель мАТ Human CD178 - «Exbio», Чехия, клон - NOK-1.

Математический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 13.0.», «OpenEpi», «MedCalc 7.4.4.1» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом. ROC-анализ был проведен с использованием программы «MedCalc 7.4.4.1».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе нашего исследования выявлены и ранжированы факторы риска угрозы прерывания беременности во втором триместре у пациенток с ПНБ, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. 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
Миома матки	6,76 [2,71-16,87]	IX
Хронический сальпингофорит 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

Полученные нами данные не противоречат общеизвестным фактам относительно факторов риска привычного невынашивания и угрозы прерывания при данной патологии [Сидельникова В. М., 2005; Малышкина А. И., 2022; Тетруашвили Н. К. и др., 2022; Atik R.B. et al., 2023]. Однако нами выявлены новые факторы риска развития угрожающего позднего выкидыша у женщин с

ПНБ – гипертоническая болезнь ($\text{ОШ}=16,06$) и артериальная гипотония ($\text{ОШ}=21,73$). В литературе встречаются данные о том, что коморбидный фон у женщин с привычным невынашиванием является фактором риска угрозы прерывания в первом триместре [Малышкина А. И. и др., 2022]. Однако нет данных о влиянии гипертонической болезни и артериальной гипотонии на течение беременности у пациенток с ПНБ. Оба заболевания относятся к разряду модифицируемых, при своевременной коррекции существует возможность избежать неблагоприятного влияния на течение беременности и перинатальные исходы.

Считается, что у пациенток с привычным невынашиванием беременность чаще протекает с осложнениями [Ali N. et al., 2020; Hautamäki H. et al., 2025; Rasmark R. E. et al., 2021]. Однако в литературе имеются единичные работы, в которых течение гестации у беременных с ПНБ прослеживали по триместрам [Григушкина Е. В., 2021]. Между тем данная информация 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.

В нашем исследовании течение первого триместра у пациенток основной группы чаще осложнялось гестационным сахарным диабетом (10,3% и 0,0%; $p=0,033$), по сравнению с группой первобеременных с угрожающим поздним выкидышем. Угроза прерывания в первом триместре чаще выявлялась у женщин с ПНБ в отличие беременных групп сравнения (75,6% и 38,0%; $p=0,000$) и контроля (75,6% и 15,4%; $p=0,000$).

Во втором триместре у пациенток с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем, согласно нашим данным, чаще отмечалась истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), по сравнению с беременными группы контроля (21,8% и 0,0%; $p=0,001$) и острое респираторное заболевание, в отличие от женщин группы сравнения (11,5% и 0,0%; $p=0,019$).

ИЦН продолжала фигурировать в качестве частого осложнения в третьем триместре у пациенток основной группы, по сравнению с контролем (23,4% и 5,1%; $p=0,02$). Данное осложнение является предиктором преждевременных родов и становится причиной досрочного родоразрешения (Новикова С. В. и др., 2022). Данный факт объясняет более частую встречаемость угрожающих преждевременных родов у пациенток с ИЦН (39,0% - у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем).

Пациенток с привычным невынашиванием отличает большая частота неблагоприятных исходов беременности, по сравнению с общей популяцией [Малышкина А. И. и др., 2022; Дронова Н. С. И др., 2024; Ali N. et al., 2020;

Hautamäki H. et al., 2025]. 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 статистически значимо отличало их от групп сравнения (12,0%; $p=0,033$) и контроля (0,0%; $p=0,000$).

Родоразрешение путем операции кесарево сечение чаще встречалось у пациенток основной группы, что отличало их от первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре (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 контрольной группой (58,3% и 23,5%; $p=0,027$).

При анализе перинатальных исходов, выявлено, что дети от пациенток основной группы чаще рождались недоношеными, 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). 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. Согласно литературным данным, смертность детей обратно пропорциональна гестационному возрасту и составляет около 69,1% в 22 недели и 8,1% в 26 недель [Симаходский А. С. и др., 2020]. Таким образом, полученные нами данные не противоречат общепопуляционным.

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, что может быть связано с морфофункциональными особенностями дыхательной системы недоношенных детей [Голубев А. М. и др., 2008].

Полученные нами данные коррелируют с уже известными фактами о том, что женщины с ПНБ чаще имеют отягощенное течение беременности и неблагоприятные перинатальные исходы [Chen Y. et al., 2025].

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 [Тетруашвили Н. К., 2017]. Это можно объяснить высокой значимостью изменений иммунных механизмов во время гестации [Сотникова Н. Ю. и др., 2005; Garmendia J. V. et al., 2025; Lombardi A. E. M. et al., 2025]. Полуаллогенный плод не должен отторгнуться, а это влечет за собой изменение иммунного ответа материнского организма [Faas M. M. et al., 2017]. В данном исследовании наше внимание привлекли моноциты, которые переходят в тканевую форму и становятся плацентарными макрофагами [Basu S. et al., 2011]. Большинство своих функций моноциты осуществляют через апоптоз [Andreeescu M. et al., 2025; Faas M. M. et al., 2017]. В связи с чем, нами рассмотрены параметры Fas-зависимого апоптоза моноцитов в трех группах женщин.

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 в силу того, что они задействованы в формировании сосудистой сети при плацентации [Соколов Д. И., 2008; Wang W. et al., 2014; Yang C. R. et al., 2004], что указывает на важность их изучения при осложненном течении гестации.

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 ($p=0,000$) (рисунок 1). Однако при анализе содержания данного показателя в основной группе в зависимости от особенностей течения и исходов беременности, количества самопроизвольных выкидышей в анамнезе, а также формы ПНБ значимых изменений не было выявлено. Таким образом, можно утверждать, что изменения относительного содержания CD178+ моноцитов универсальны для всей когорты пациенток с привычным невынашиванием и угрожающим поздним выкидышем.

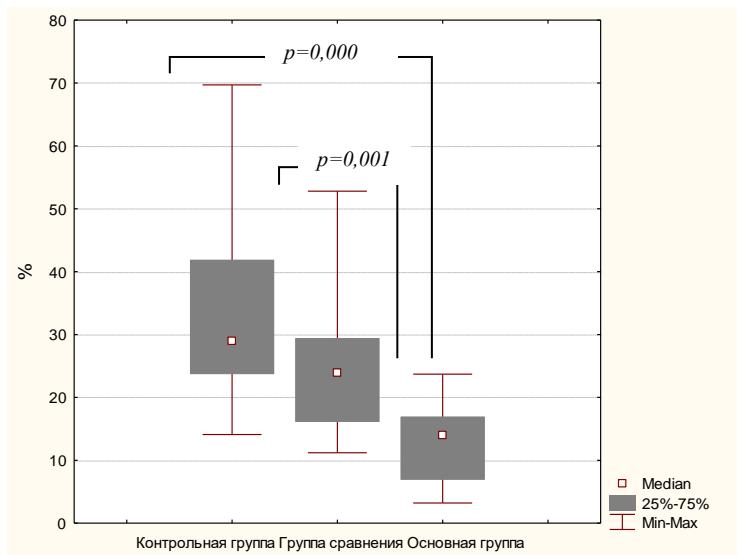


Рисунок 1. Относительное содержание CD178+ моноцитов у женщин исследуемых групп

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 значительное снижение концентрации LIGHT, по сравнению с пациентками основной группы, гестация которых завершилась своевременными родами ($p=0,001$). По результатам анализа прогностической ценности сывороточного содержания проапоптотического лиганда был разработан способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим поздним выкидышем и ПНБ (Патент №2826778, дата регистрации 17.09.2024г.). Точка разделения выбрана в соответствии с максимальными показателями чувствительности и специфичности, а именно 44,5 пг/мл. (рисунок 2).

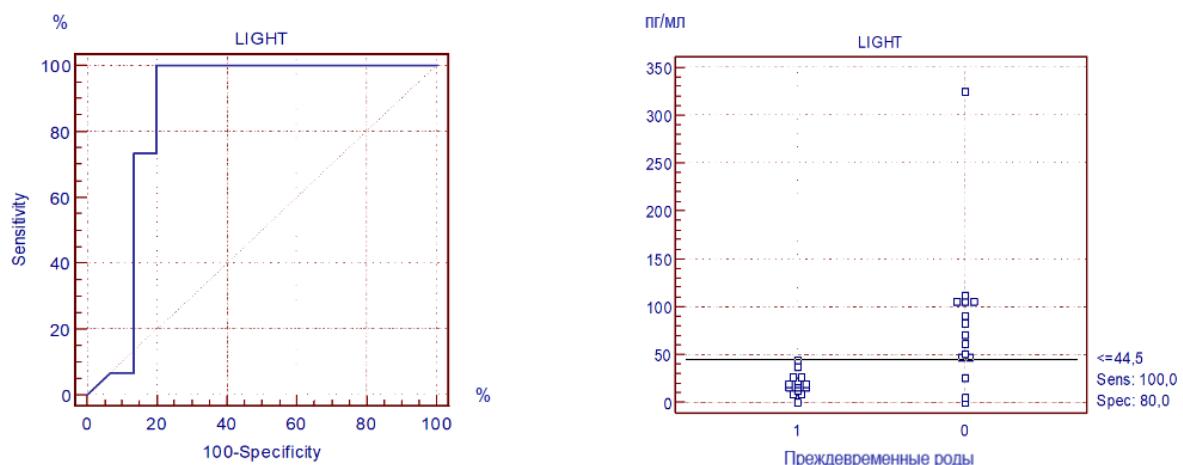


Рисунок 2. ROC-анализ сывороточного содержания LIGHT у женщин с ПНБ и угрожающим выкидышем во II триместре, беременность которых завершилась преждевременными родами

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 ($p=0,044$) (рисунок 3).

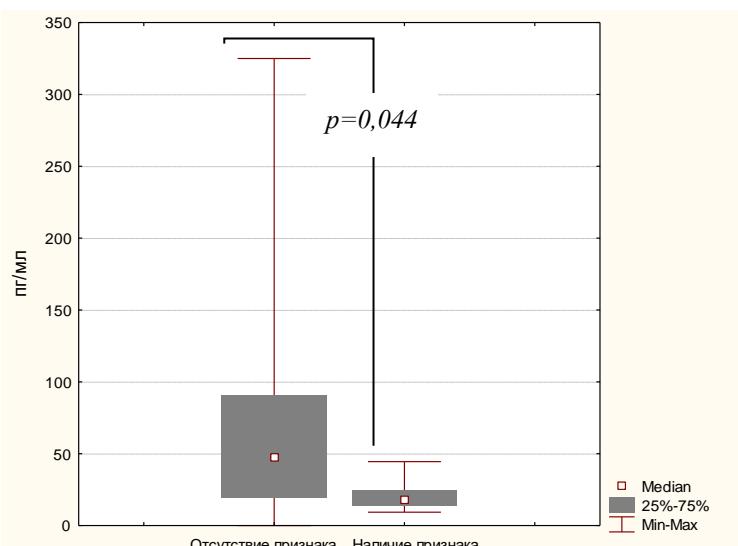


Рисунок 3. Сывороточное содержание LIGHT у пациенток с ПНБ и угрожающим выкидышем в зависимости от наличия/отсутствия преждевременного разрыва плодных оболочек

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек относятся к «большим акушерским синдромам», что отражает их значимость в акушерстве, поскольку эти состояния тесно связаны с материнской и младенческой заболеваемостью и смертностью. Объединение этих патологий объясняется общностью патогенетических механизмов [Di Renzo, G. C., 2009; Romero R., 2009]. 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.

В нашем исследовании содержание «рецептора-ловушки» DcR3 было оценено в сыворотке периферической венозной крови у обследуемых женщин. 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 ($p=0,037$). Показатели

первобеременных с угрозой прерывания во втором триместре не отличались по сывороточному содержанию DcR3 от показателей женщин контрольной группы (рисунок 4).

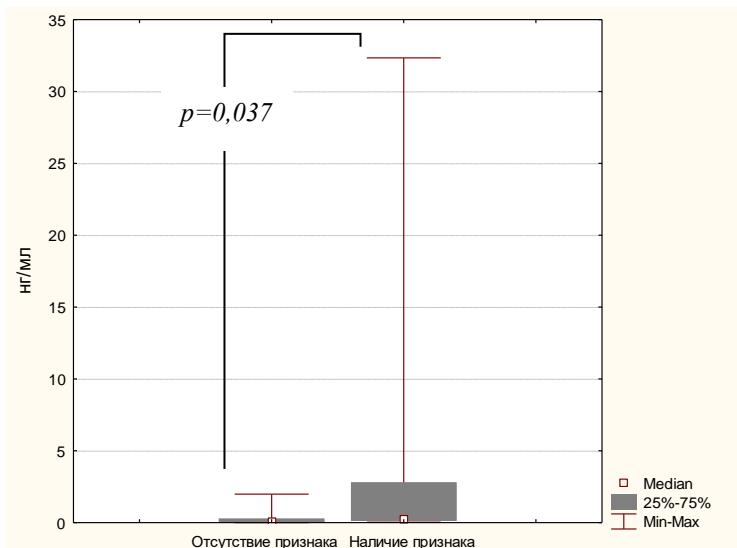


Рисунок 4. Сывороточное содержание DcR3 у пациенток с ПНБ и угрожающим выкидышем в зависимости от наличия/отсутствия преждевременного разрыва плодных оболочек

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). Выявленные в нашем исследовании клинико-анамнестические особенности и факторы риска угрожающего позднего выкидыша в сочетании с развившейся угрозой прерывания беременности во втором триместре беременности 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 процесса апоптоза моноцитов на данном этапе беременности влечет за собой неполноценность второй волны инвазии цитотрофобlasta. В результате отсутствует адекватная окончательная гестационная перестройка спиральных артерий, вследствие чего, возможно, ухудшение маточно-плацентарного кровотока и формирование плацентарной ишемии. Таким образом, увеличение сывороточного DcR3 и одновременное 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 достаточно точным прогностическим критерием для развития преждевременных родов у женщин данной категории.

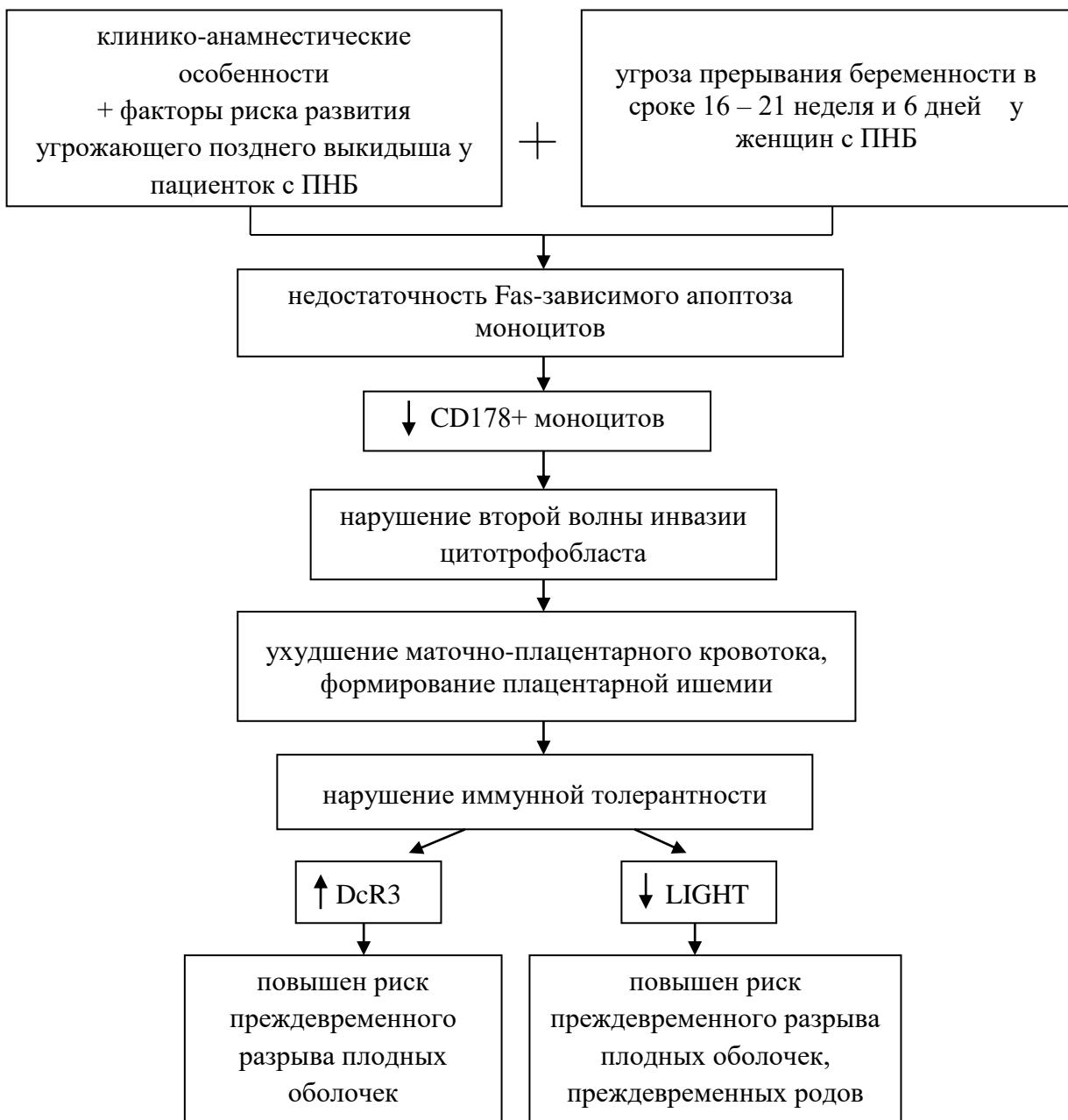


Рисунок 5. Схема патогенеза нарушения Fas-зависимого апоптоза у женщин с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 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 сальпингофорит (ОШ=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 гестационным сахарным диабетом, 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 методом иммуноферментного анализа, 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 6.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Планируется дальнейшее изучение иммунных механизмов формирования осложнений беременности у женщин с ПНБ в различные сроки гестации для внедрения персонифицированного подхода к профилактике и лечению данных состояний.



Рисунок 6. Алгоритм ведения пациенток с ПНБ и угрожающим поздним выкидышем

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов исследования:

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.
3. 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/gergo20243005164.
4. Патент № 2826778 С1 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).
5. 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.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов:

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 Российской 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.

8.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.

9.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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

мАТ – моноклональные антитела

МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

ПНБ – привычное невынашивание беременности

DcR3 – Decoy receptor 3

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

HVEM - медиатор проникновения вируса герпеса

LIGHT (lymphotoxin homologous inducible factor that competes with herpes simplex virus glycoprotein D for mediator of herpes virus entry) - гомологичный лимфотоксинам индуцибильный фактор, конкурирующий с гликопротеином D вируса простого герпеса за медиатор проникновения вируса герпеса

TNF-подобный лиганд 1A (TL1A) - трансмембранный белок 2-го типа, который входит в суперсемейство TNF

TNF – фактор некроза опухоли