

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

*На правах рукописи*

ГРИГУШКИНА

Елена Владимировна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ  
ПРЕРЫВАНИЯ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В  
АНАМНЕЗЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

МАЛЫШКИНА Анна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

СОТНИКОВА Наталья Юрьевна

Иваново - 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	42
3.1. Факторы риска развития угрозы прерывания беременности в I триместре у женщин с привычным невынашиванием.....	42
3.2. Клиническая характеристика течения и исхода беременности у обследуемых женщин.....	70
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МОНОЦИТОВ, ВНУТРИКЛЕТОЧНО ПРОДУЦИРУЮЩИХ $INF\gamma$ , IL-4, IL-10 И IL-6, У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ .....	87
4.1. Характеристика содержания моноцитов в периферической крови женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в I триместре .....	88
4.2. Характеристика сывороточного содержания цитокинов у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в I триместре.....	93
4.3. Характеристика содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих $INF\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, в периферической венозной крови женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием в зависимости от исходов беременности.....	96
4.4. Характер экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах с угрозой прерывания и привычным невынашиванием.....	103
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	108

ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

## ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание - наиболее частое осложнение беременности, частота которого не имеет тенденции к снижению, и составляет 2-5% [23; 45; 93; 95; 111; 114; 115]. Данная проблема оказывает существенное влияние, как на физическое, так и психическое благополучие женщины [12; 49; 95]. Каждая неблагоприятно завершившаяся беременность сказывается на репродуктивном здоровье, способствуя прогрессированию патологических процессов, а также наносит психологическую травму женщине и ее семье, формируя порочный круг [12; 47; 49; 93; 95].

Патогенез привычного невынашивания, несмотря на многочисленные мировые исследования, в 50% случаев остается неизвестен [60; 105; 114]. Этиология данного осложнения включает множество факторов, одни из которых являются предрасполагающими и непосредственно способствуют прерыванию беременности, а другие – фоновыми [67].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению факторов риска у женщин с привычным невынашиванием. Превентивный подход позволит выделить группы женщин с определенными факторами риска на данную патологию, учесть и устранить управляемые факторы риска, а также подобрать необходимые профилактические и лечебные мероприятия на этапе прегравидарной подготовки [37; 68].

Важную роль в патогенезе привычной потери беременности ранних сроков играют иммунологические нарушения в системе «мать-плацента-плод» [46; 90; 113; 183; 188]. Мировые и отечественные исследования последних лет продемонстрировали непосредственное участие иммунных механизмов в развитии данного осложнения беременности [19; 67; 113; 182; 188; 205]. Известно, что во время физиологической беременности преобладают механизмы иммуносупрессии и ингибирование цитотоксического иммунного ответа для

поддержания развития полуаллогенного плода [174; 177; 182]. Особого внимания заслуживает система врожденного иммунитета при привычном невынашивании беременности, неотъемлемой частью которого являются моноциты [21; 56; 90; 162; 183; 188]. Они обладают высокой пластичностью и в зависимости от микроокружения могут функционально дифференцироваться в популяцию классически активированных (M1) или альтернативно активированных (M2) клеток [56; 124; 204]. Каждая из популяций моноцитов характеризуется различными функциями и продуцируемыми цитокинами. Однако в литературе отсутствуют данные об особенностях репрограммирования моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием.

В то же время, в мировых исследованиях большое внимание уделяется конечной стадии дифференцировки моноцитов крови – макрофагам. Макрофаги являются второй по численности популяцией лейкоцитов эндометрия и преобладающей популяцией лейкоцитов миометрия [56; 162]. Среди макрофагов выделяют фенотипы M1 и M2, которые в зависимости от микроокружения обеспечивают либо клеточные, либо адаптивные реакции [56; 125; 154; 175; 183]. Популяция M1 макрофагов характеризуется провоспалительными функциями и выработкой соответствующих цитокинов [118; 204]. Известно, что в ранние сроки беременности на локальном уровне преобладают M1 клетки для обеспечения адекватной воспалительной среды, необходимой для успешной имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта [56; 174]. Популяция M2 клеток обладает противовоспалительными свойствами и выработкой соответствующих цитокинов, способствуя ремоделированию тканей и сосудов, тем самым создавая условия для развития плода и пролонгирования беременности [21; 106; 118; 125; 174]. Однако, учитывая широкий диапазон активности M2 макрофагов, позже было предложено разделить эти клетки на субпопуляции M2a, M2b, M2c и M2d, из которых M2b фенотип обладает провоспалительными свойствами [125; 126; 128; 199; 205]. Таким образом, для успешного течения беременности необходим баланс про- и противовоспалительных цитокинов [204]. Ранее было показано, что при

привычном невынашивании отмечается изменением дифференцировки макрофагов в децидуальной оболочке плаценты с повышенной выработкой ими провоспалительных цитокинов, что может приводить к развитию гестационных осложнений, в том числе к прерыванию беременности [124; 204]. Определение особенностей репрограммирования моноцитов в периферической венозной крови, а также цитокинового статуса позволят выявить новые патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности.

### **Степень разработанности темы**

Вопросам этиологии и патогенеза привычного невынашивания беременности посвящено множество исследований, так как данное осложнение не имеет тенденции к снижению и является медико - социальной проблемой в условиях снижения рождаемости. Однако до настоящего времени до конца неизвестны причины развития привычного невынашивания и активно продолжаются исследования по их изучению. Научных работ по изучению особенностей репрограммирования моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием беременности ранее не проводилось.

**Цель исследования** - разработать критерии раннего прогнозирования исходов беременности у женщин с угрозой прерывания в ранние сроки и привычным невынашиванием в анамнезе на основании выявления особенностей репрограммирования моноцитов периферической крови.

### **Задачи научного исследования**

1. Дать оценку соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием, на основании чего выявить наиболее значимые медико – социальные факторы риска данной патологии.

2. Оценить активность M1 и M2 моноцитов по внутриклеточной продукции цитокинов IL-10, IL-4, IL-6 и IFN $\gamma$  у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием, а также готовность к репрограммированию по экспрессии STAT1/STAT3.
3. Оценить влияние супернатанта 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием на экспрессию мРНК STAT1/STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности.
4. На основании полученных данных разработать критерии раннего прогнозирования исходов беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.

### **Научная новизна исследования**

Выявлены изменения в дифференцировке моноцитов периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием, проявляющиеся преобладанием дифференцировки моноцитов в M1 популяцию и недостаточностью M2 моноцитов, дисбалансом выработки про- и противовоспалительных цитокинов моноцитами крови.

Выявлены особенности дифференцировки моноцитов периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием в зависимости от исхода беременности: при прерывании беременности в сроке до 22 недель и преждевременных родах отмечается снижение IL-10<sup>+</sup> и IL-4<sup>+</sup> моноцитов.

Впервые выявлены особенности экспрессии STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием, проявляющиеся повышением экспрессии STAT3 в моноцитах в данной группе женщин. Впервые показано, что супернатанты 24-часовых культур моноцитов, полученных от женщин с физиологической беременностью и женщин с

привычным невынашиванием угнетают экспрессию STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности.

Впервые предложено прогнозировать прерывание беременности до 22 недель (самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность) у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием по определению относительного содержания IL-10-продуцирующих моноцитов в периферической венозной крови в первом триместре беременности.

Впервые предложено прогнозировать преждевременные роды у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием по определению относительного содержания IL-4-продуцирующих моноцитов в периферической венозной крови в первом триместре беременности.

### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели было проведено обследование 111 пациенток с привычным невынашиванием и угрозой прерывания беременности в сроке 5-12 недель, проходивших лечение в клинике ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России, и 54 пациенток с неосложненным течением беременности и без привычного невынашивания в сроке 5-12 недель при постановке на учет в женскую консультацию при ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Обследование пациенток проводилось с помощью комплекса современных клинических и лабораторных методов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета современных компьютерных программ.

### **Положения, выносимые на защиту**

Развитие угрозы прерывания ранних сроков у женщин с привычным невынашиванием сопровождается репрограммированием моноцитов периферической венозной крови, проявляющимся сдвигом дифференцировки

моноцитов в М1 популяцию и недостаточностью М2 моноцитов, дисбалансом выработки про- и противовоспалительных цитокинов моноцитами крови.

Наиболее выраженное снижение содержания IL-10+ и IL-4+ моноцитов отмечается у женщин с привычным невынашиванием, чья беременность завершилась самопроизвольным прерыванием до 22 недель или преждевременными родами.

Пороговые значения относительного содержания IL-10 и IL-4-продуцирующих моноцитов могут быть использованы для прогнозирования исхода беременности у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе. Показатель относительного содержания IL-10+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием служит прогностическим критерием прерывания беременности до 22 недель (самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность). Показатель относительного содержания IL-4+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием служит прогностическим критерием преждевременных родов.

Для женщин с угрозой невынашивания и ПНБ характерен более высокий уровень экспрессии мРНК STAT3 моноцитами по сравнению с показателями контрольной группы. Супернатанты 24-часовых культур моноцитов как женщин с физиологическим течением беременности, так и женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ угнетают экспрессию мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненной беременностью.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Уточнены наиболее значимые в настоящее время факторы риска развития угрозы прерывания в I триместре у женщин с привычным невынашиванием.

Разработан новый способ прогнозирования самопроизвольного прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе по определению в периферической венозной крови относительного содержания IL-10+ моноцитов (Патент РФ №2751419, 2021).

Разработан новый способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе по определению в периферической венозной крови относительного содержания IL-4+ моноцитов (Патент РФ №2755269, 2021).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанный новый способ прогнозирования прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе по определению в периферической венозной крови относительного содержания IL-10+ моноцитов прошел предрегистрационное испытание в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт Материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Разработанный новый способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе по определению в периферической венозной крови относительного содержания IL-4+ моноцитов прошел предрегистрационное испытание в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт Материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Степень достоверности полученных результатов**

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет достаточного количества обследованных женщин, использования современных статистических методов. Общее число женщин, прошедших анкетирование – 353, клинически обследованы – 165 женщин, иммунологические исследования выполнены 88 беременным.

## **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно проводил отбор пациенток для проведения анкетирования, клинического и иммунологического обследования согласно параметрам включения и исключения в исследуемые группы, в дальнейшем проводил наблюдение за течением беременности, родоразрешением и состоянием новорожденного. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов; сформулировал выводы и практические рекомендации.

## **Апробация работы**

Основные результаты диссертации доложены на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2019» с интернет трансляцией (Иваново, 2019); Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019); научно-практической конференции «Инструменты и механизмы современного инновационного развития (Казань, 2019); XIII Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь - практическому здравоохранению» (Иваново, 2019); XIV и XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2020, 2021); научно -

практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2020», посвященная памяти доктора биологических наук Анциферовой Ю.С. (Иваново, 2020); VI и VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2020, 2021); научно – практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший научный доклад (Иваново, 2021); научно - практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2021); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2021» (Москва, 2021).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 7 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографию. Список литературы включает 205 источников, в том числе 72 отечественных и 133 зарубежных. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 17 рисунками.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Современные взгляды на этиологию и патогенез привычного невынашивания**

#### **Факторы риска привычного невынашивания беременности**

Привычное невынашивание беременности продолжает оставаться одной из наиболее серьезных проблем современного акушерства [10; 30; 65; 92; 93; 120; 151; 180; 176]. Несмотря на многочисленные исследования, совершенствование методов диагностики и лечения, частота данной патологии остается прежней, и составляет 2-5% от всех беременностей [23; 24; 93; 111; 114; 115]. Риск повторного прерывания беременности после первого самопроизвольного выкидыша составляет 13-17%, после двух последовательно неудачно завершённых беременностей достигает 36-38%, тогда как после третьего выкидыша возрастает до 45% [2; 55; 120; 48; 64; 65]. Данная проблема относится не только к медицинской, но и к социальной [12; 49; 95]. Ведь каждая неудачная попытка беременности неблагоприятно сказывается на репродуктивной системе в целом, что приводит к утяжелению процессов, приводящих к невынашиванию, но также наносит психологическую травму женщине и ее семье, что в свою очередь, замыкает порочный круг [12; 47; 49; 93; 95].

Согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения, определение привычного невынашивания заключается в наличии в анамнезе подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроке до 22 недель гестации [6; 41; 64; 67]. Однако, многие специалисты, занимающиеся данной проблемой, относят супружескую пару к данной категории при наличии в анамнезе последовательно двух самопроизвольных прерываний беременности, с дальнейшим назначением комплекса обследования и лечения [22; 64; 66; 142].

Несмотря на пристальное внимание во всем мире к данному осложнению и множество исследований по изучению причин привычного невынашивания, этиология и патогенез самопроизвольного прерывания беременности до конца до сих пор не раскрыты. Этиология ПНБ включает в себя множество факторов, одни из которых являются предрасполагающими, непосредственно приводящие к прерыванию беременности, а другие – фоновыми [41; 62]. В большинстве случаев имеется сочетание нескольких факторов, действующих одновременно или последовательно, и в итоге вызывающих самопроизвольное прерывание беременности [15; 43; 60; 145]. Учитывая многофакторность данного осложнения, могут возникать трудности при определении ведущей причины, способствующей развитию данного осложнения.

В зависимости от периода, когда произошло прерывание беременности, все потери делятся на преимплантационные, периимплантационные, постимплантационные. Преимплантационные потери клинически характеризуются идиопатическим бесплодием, периимплантационные – «биохимической» беременностью, а постимплантационные – привычным самопроизвольным прерыванием беременности.

К основным причинам, приводящим к ПНБ, относят генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, иммунологические факторы, наследственные и приобретенные тромбофилии [8; 11; 14; 55; 93; 109; 148]. Однако, согласно данным литературы, примерно в 50% случаев не удастся выяснить причину развития привычного выкидыша [91; 96; 103; 120; 142; 148; 152; 166].

Генетические причины составляют 3 - 6% в структуре ПНБ, к которым относят хромосомные aberrации в кариотипе супругов (инверсии или транслокации), хромосомные аномалии, генные мутации [89; 140; 142; 166; 180]. Наличие хромосомных aberrаций в кариотипе одного из родителей не сопровождается изменением количества генов, и, соответственно, не проявляется фенотипически [70]. Однако происходят серьезные нарушения мейоза с

формированием аномальных гамет, и в дальнейшем с образованием генетически несбалансированных эмбрионов, что приводит к повторному самопроизвольному прерыванию беременности [70]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, различные хромосомные патологии были выявлены у 50% абортусов в I триместре, у 25-30% плодов в сроке гестации до 18 недель, и у 7% плодов в сроке после 20 недель беременности [39; 148; 194]. Среди хромосомных нарушений наиболее часто отмечаются трисомии, моносомии, полиплоидии. При цитогенетическом исследовании эмбрионов в половине случаев встречаются полные трисомии аутосом, в 24% случаев X-моносомия, в 17,4% случаев – полиплоидии, в основном триплоидии [7; 148]. При обследовании супружеских пар с ПНБ и проведении цитогенетического анализа частота выявления хромосомных аномалий у супругов составляет 3–8% [7; 70]. Наиболее распространены транслокации, инверсии, добавочные хромосомы, мозаицизм и другие [39; 70; 194]. При наличии хромосомных aberrаций в супружеских парах в 80% случаев беременность, осложненная угрозой прерывания, заканчивается самопроизвольным выкидышем, несмотря на проводимую сохраняющую терапию [7].

Анатомические причины, приводящие к повторному прерыванию беременности, встречаются с частотой 10-16%, и являются фактором риска развития ПНБ [2; 13; 73]. К данной группе относят аномалии развития матки (двуорогая или одноорогая матка, полное удвоение матки, внутриматочная перегородка), приобретенные дефекты (истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии, миома матки с деформацией полости, в частности с подслизистым расположением узла) [13; 65; 139; 144; 157; 193]. Врожденные пороки развития матки, такие как двуорогая матка, внутриматочная перегородка, характеризуются нарушением кровоснабжения в перегородке, что может способствовать плохой имплантации и привести к потере беременности [38; 157; 193]. При более поздних сроках гестации перегородка может нарушать пространственные взаимоотношения в полости матки, что приводит к различным осложнениям, таким как поздний выкидыш, неправильное положение плода или

преждевременные роды [38; 157; 193]. Механизмы прерывания беременности при подслизистом расположении миоматозных узлов включают хроническое воспаление эндометрия, аномальную васкуляризацию, нарушенную сократительную способность матки и измененные местные иммунологические реакции [73; 193].

Роль инфекционного фактора в формировании ПНБ широко обсуждается в литературе. С одной точки зрения, прямой корреляции между инфекционно-воспалительным процессом и привычным выкидышем выявлено не было [52; 148]. С другой стороны, согласно данным исследователей, инфекционная патология тесно связана с развитием угрозы прерывания и дальнейших осложнений беременности, таких как плацентарная недостаточность, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит [9; 46; 74; 79; 93; 136; 186]. В большинстве случаев длительно текущая латентная инфекция под действием различных стрессовых факторов переходит в хроническое рецидивирующее или острое течение [36; 155]. При наступлении беременности, ввиду развития физиологического иммунодефицита и изменения гормонального фона, происходит активация латентно и хронически текущих инфекционных процессов, ведущих к формированию неадекватной воспалительной реакции и развитию осложнений гестации [36; 117; 135; 164]. Согласно данным отечественных авторов, на фоне хронической вирусной инфекции происходит усиление гиперкоагуляции, изменение процессов гемостаза, что приводит к тромбированию сосудов хориона, отслойке плодного яйца, прерыванию беременности [40].

Инфекционные факторы можно разделить на инфекции, преимущественно передающиеся половым путем и воспалительные заболевания органов малого таза. Согласно данным исследований, у женщин с ПНБ чаще регистрируется смешанная вирусно-бактериальная инфекция, включающая в себя вирус простого герпеса (ВПГ) I и II типа, вирус Эпштейн-Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), микоплазмы и уреоплазмы, с превалированием вирусных патогенов, по

сравнению с женщинами с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [40; 42; 69; 121; 161].

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза также являются одной из причин прерывания беременности [44; 57; 71; 92]. Самым распространенным заболеванием среди данной группы является хронический эндометрит, встречающийся у женщин с повторяющимися репродуктивными потерями более чем в 70% случаев [72; 148]. Зачастую хронический эндометрит характеризуется длительным бессимптомным течением, что вызывает сложности в диагностике данного состояния [72; 153; 169]. Наиболее распространенными предрасполагающими факторами к развитию хронического эндометрита являются внутриматочные вмешательства, прерывание беременности хирургическим методом [127; 135]. На первоначальной стадии данное состояние характеризуется постоянной персистенцией микроорганизмов с проявлением их патогенных свойств, и нарушением локальных иммунных реакций. В дальнейшем продолжают развиваться иммунологические нарушения, проявляющиеся повышением аутоантител к белкам эндометрия в сыворотке крови, выраженной инфильтрации эндометрия В-клетками, НК-клетками (естественные киллеры) с повышенной выработкой ими провоспалительных цитокинов, а также нарушением экспрессии рецепторов к стероидам в эндометрии. Данные процессы нарушают имплантацию и плацентацию, тем самым приводя к развитию угрозы прерывания и самопроизвольному выкидышу [72; 92; 100].

Эндокринные нарушения встречаются у 8-20% женщин с ПНБ [60; 65; 80]. К данной группе относят недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпролактинемия, гиперандрогения, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет [47; 65; 87]. НЛФ может быть обусловлена гиперсекрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гипосекрецией фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в первую фазу менструального цикла, что приводит к неполноценному развитию доминантного фолликула и желтого тела, нарушению секреции прогестерона и эстрогенов [168]. Данные гормональные изменения также наблюдаются при гиперандрогении,

гиперпролактинемии, синдроме поликистозных яичников [148]. Также НЛФ может формироваться в результате снижения рецепторного аппарата эндометрия ввиду наличия аномалий развития матки, генитального инфантилизма, выскабливаний полости матки, хронического эндометрита [168].

Синдромом поликистозных яичников страдают до 15% женщин репродуктивного возраста [149]. Повышенная инсулинорезистентность, гиперандрогения и ожирение тесно связаны с СПКЯ и оказывают существенное влияние на репродуктивные исходы, включая выкидыш [149]. Тяжелые формы сахарного диабета также могут быть причиной повторных прерываний беременности [148]. Согласно данным литературы, риск самопроизвольного выкидыша при наличии сахарного диабета в компенсированном состоянии равен таковому в общей популяции [60]. В различных исследованиях сообщается о взаимосвязи между привычным выкидышем и выявлением гипотериоза или гипертиреоза, а также наличие аутоантител к щитовидной железе [80; 87; 99; 110; 120; 123; 146; 148; 149; 189].

В последнее десятилетие появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при ПНБ [27]. Данное состояние представляет собой мультифакторный процесс с вовлечением генетических и негенетических механизмов. Суммируя литературные данные, можно отметить, что повышенный уровень гомоцистеина оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и стимулирует тромбообразование, что приводит к нарушению плацентации и расстройствам фетоплацентарного кровообращения, результатом чего может быть самопроизвольное прерывание беременности [27]. Также гипергомоцистеинемия может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных состояний, в частности, как одна из причин возникновения антифосфолипидного синдрома [27; 54]. Рядом исследователей было отмечено, что увеличение уровня гомоцистеина в крови может быть проявлением полиморфизма генов фолатного обмена [4; 54].

К факторам, приводящим к привычному невынашиванию, относят генетически обусловленные формы тромбофилии, такие как дефицит протеина С или S, мутация гена фактора V (Лейденовская мутация), дефицит антитромбина III, гипергомоцистеинемия, мутация гена протромбина G 20210 A [61; 113; 120; 159]. Перечисленные дефекты системы гемостаза встречаются у 0,1 – 0,5 % женщин. Согласно мировым руководствам, женщинам с ПНБ не рекомендуется проводить скрининг на наследственные тромбофилии, за исключением женщин с дополнительными факторами риска тромбофилии или осложненным семейным анамнезом по тромбоэмболическим состояниям [103; 148]. Однако нельзя отрицать возможную роль тромбофилических состояний в развитии тромботических осложнений, а особенно в зоне трофобласта.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению факторов риска у женщин с ПНБ. Данный подход позволит выделить группы женщин с определенными факторами риска на данную патологию, учесть и устранить управляемые факторы риска, а также подобрать необходимые профилактические и лечебные мероприятия на этапе прегравидарной подготовки.

В мировой литературе имеются данные о том, что возраст матери и отца будущего ребенка младше 20 лет и старше 35 лет являются фактором риска развития ПНБ. Однако современные исследования сообщают, что уже с 30 лет отмечается повышение риска развития угрозы прерывания [34; 86; 150; 163; 165].

Доказано, что нерациональное питание до и во время беременности способно вызывать различные осложнения гестации, в том числе является фактором риска развития ПНБ [18; 68]. Несбалансированное и не соответствующее по количеству питание приводит к развитию осложнений беременности и плода [18; 31]. Употребление пищи с большим калоражем способствует развитию ожирения и увеличению риска развития гестационного сахарного диабета, фетальной макросомии, гипертензивных расстройств при беременности [18]. В свою очередь недостаточное питание может вызвать раннее появление хронических заболеваний внутренних органов, внутриутробной

задержке развития плода, плацентарной недостаточности [16; 176]. Неправильное соотношение употребления белков животного и растительного происхождения, углеводов и жиров может приводить к задержке развития плода, в частности, к задержке развития головного мозга и нейросетчатки. Недостаточное употребление продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, приводит к нарушениям в развитии центральной нервной системы, органов зрения и дыхания плода [129]. Недостаточное поступление микронутриентов и минералов с пищей может быть причиной развития пороков нервной трубки плода, анемии, поражения щитовидной железы и головного мозга плода, а также может спровоцировать преждевременные роды, задержку внутриутробного развития плода и ухудшение перинатальных исходов [81; 181; 199]. Кроме того, нарушения пищевого поведения имеют отдаленные последствия для новорожденных, такие как развитие анемии, отставание в психомоторном и умственном развитии, избыточная масса тела [81; 181; 199].

Алкоголь обладает выраженным тератогенным действием. Доказано, что употребление алкоголя как до, так и во время беременности значительно повышает риск самопроизвольного прерывания беременности, формирования врожденных пороков развития, внутриутробную задержку развития плода [33; 50; 78; 86; 130; 131; 133; 160; 176; 181; 200; 202; 203]. Однако в литературе имеются результаты исследований, указывающие на то, что алкоголь не оказывает статистически значимого влияния на риск развития ПНБ в общей популяции, но эти данные не соответствуют представленным необработанным данным [178].

Таким образом, несбалансированное питание, употребление алкогольных напитков до и во время беременности, начиная с ранних сроков, может привести к развитию угрозы прерывания, повышению рисков внутриутробных пороков развития плода, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, ухудшению перинатальных исходов.

Установлено, что табакокурение во время беременности, а также пассивное курение, по данным систематического обзора увеличивает риск прерывания

беременности на 11%. При этом степень негативного действия никотина напрямую зависит от количества выкуренных сигарет женщиной в течение дня [60; 178]. Компоненты табачного дыма токсичны для плода, никотин снижает маточно-плацентарный кровоток, вызывая гипоксию плода, анемию, внутриутробную задержку развития плода, плацентарную недостаточность [178].

Одним из факторов риска угрозы прерывания у женщин с ПНБ является развитие симптомов тревоги и депрессии [30; 75; 82; 94; 107; 115; 130; 147; 151; 156; 172; 173; 187]. Стрессовое возбуждение нарушает регуляцию обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, высвобождая связанные со стрессом биомаркеры, и, тем самым, влияя на развитие угрозы прерывания [156]. Медиаторы стресса также влияют на цитокиновый фон, связанный с адаптацией материнского иммунитета, влияя на имплантацию и трофобластическую инвазию [60; 156]. Согласно данным исследований, повышенный уровень кортизола способствует прерыванию беременности [156; 172]. В ряде работ отмечается, что у женщин с ПНБ стресс был связан с высоким риском последующего выкидыша из-за повышенной активности периферических естественных киллеров (ЕК) [75]. Кроме того, ряд недавних исследований показал, что наличие депрессивных и тревожных состояний женщины во время беременности неблагоприятно сказывается на развитии головного мозга плода, вызывая нарушения микроструктур миндалевидного тела, а также способствует формированию долгосрочных поведенческих и эмоциональных проблем у детей [187]. Однако, из-за небольшого количества исследований в этой области, физиологический механизм влияния стресса на прерывание беременности до конца не изучен. Учитывая различные причины возникновения ПНБ у каждой женщины, стрессовый фактор может быть как одним из ведущих, так и быть фоновым [156].

ПНБ является серьезной причиной развития стресса, оказывая неблагоприятное влияние на все системы организма женщины и психическое состояние. Эмоциональные переживания способствуют изменениям гормонального фона, что приводит к функциональным нарушениям

репродуктивной системы женщины [51]. Согласно данным Финского исследования здоровья 2000 и FINRISK 2002 для женщин с ПНБ характерны депрессивные симптомы и расстройства. Китайское исследование показало что, у беременных женщин с ПНБ отмечался более высокий уровень тревоги и депрессии в ранние сроки по сравнению с первобеременными [51]. Было обнаружено, что женщины с ПНБ характеризуются эмоциональной лабильностью, раздражительностью, мнительностью, повышенным уровнем тревожности, неадекватной самооценкой [1; 51]. Данный формирующийся психотип препятствует формированию адекватных механизмов преодоления стрессовых ситуаций, приводит к срывам адаптации и невротическим состояниям, что в результате отражается на течении беременности.

Таким образом, для решения проблемы невынашивания беременности необходим целостный подход, учитывающий медицинские, психологические и социальные аспекты в этиопатогенезе этого заболевания.

## **1.2. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности**

Одной из ведущих причин самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков являются иммунологические нарушения в системе «мать-плацента-плод». По данным разных авторов, их частота составляет до 80% после исключения генетических, анатомических, гормональных причин [11; 46; 55; 60; 67; 182]. Адаптация иммунной системы матери необходима для успешного течения беременности. Недостаточность механизмов адаптации приводит к развитию осложнений гестации, таких как прерывание беременности, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, преэклампсия.

Выделяют аутоиммунные механизмы, при которых иммунный ответ направлен против собственных тканей и приводит к тромбозу сосудов

трофобласта, ухудшая его инвазию и повреждая фосфолипиды формирующегося хориона [60; 184]. При аллоиммунных процессах иммунный ответ направлен против тканей плода, что препятствует формированию защитной иммуномодуляции [184].

В группу аутоиммунных факторов включают антифосфолипидный синдром (АФС), антитела к прогестерону, антитела к тиреоидным гормонам, антитела к  $\beta$ -хорионическому гонадотропину человека [123; 184].

На первое место в данной группе среди пациенток с ПНБ выходит антифосфолипидный синдром (АФС) [3; 25; 95; 120; 190]. Установлено, что частота встречаемости АФС в популяции составляет до 5%, а среди женщин с ПНБ по различным данным достигает до 27-42% [60; 65; 148]. При отсутствии лечения данного состояния гибель эмбриона наблюдается у 85-90% женщин [65]. Аутоиммунный механизм связан с участием фосфолипидов в запуске антикоагулянтных процессов. Антитела представляют собой иммуноглобулины классов IgA, IgG и IgM, и подразделяются на антитела, направленные против нейтральных фосфолипидов, антитела против кардиолипинов, анионных фосфолипидов, антитела против волчаночного коагулянта [3]. Патогенетическое звено АФС представляет собой нарушение процессов фибринолиза и фибринообразования, на фоне которых нарушается имплантация, а также снижается глубина децидуальной инвазии [3; 184]. Первоначально происходит повреждение маточно-плацентарных сосудов, а затем – ворсин хориона [3; 184]. Данные изменения проходят по типу фибриноидного некроза или незавершенной конверсии сосудов, при которой мышечные и соединительнотканые компоненты не выходят за пределы стенок сосудов, при этом сосуды напоминают сосуды поздней лютеиновой фазы [3; 184]. Повреждение ворсин хориона представлено в виде инфарктов, гиповаскуляризации или аваскуляризации. Ввиду нарушений свертывающей системы крови образуются тромбозы спиральных артерий, сосудов эмбриона и хориона, а также чрезмерное отложение фибрина на трофобласте [3; 184]. Циркулирующие в крови матери антитела проникают в

кровоток плода, где оказывают негативное воздействие на плод [148]. Таким образом, АФС способен вызывать следующие осложнения беременности: привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, преждевременные роды, преэклампсия.

Хорионический гонадотропин и прогестерон играют фундаментальную роль в поддержании беременности. ХГЧ обладает значительной способностью подавлять материнский клеточный иммунитет против отцовских антигенов. Он также способствует ангиогенной активности вневорсинчатого трофобласта. При высоком уровне антител против  $\beta$ ХГЧ происходит нарушение этих функций, что может привести к неадекватной имплантации и плацентации, приводящих в дальнейшем к развитию первичной плацентарной недостаточности, и к повышенному риску развития преэклампсии [60].

Прогестерон оказывает подавляющее действие на пролиферацию и активность лимфоцитов, а также на иммунную систему, предотвращая отторжение полуаллогенного плода. Также он подавляет активность гладкой мускулатуры миометрия, тем самым способствуя сохранению нормального тонуса матки и пролонгированию беременности. Высокие титры антител к прогестерону приводят к нарушениям имплантации и формирования трофобласта, вызывая гипоплазию хориона и развитие плацентарной недостаточности [60].

К аллоиммунным нарушениям относят наличие у супругов более трех общих антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), низкую концентрацию блокирующих факторов и повышенное содержание естественных киллеров, высокое содержание ряда цитокинов на локальном и системном уровнях [114; 205].

Известно, что в большинстве случаев прерывание беременности опосредуют естественные киллеры (ЕК) и макрофаги [56]. Согласно данным различных авторов, повышенное содержание ЕК в эндометрии при беременности связано с наличием в анамнезе хронического эндометрита, а также с низким

содержанием прогестерона [56; 162]. Увеличение содержания ЕК в эндометрии и в децидуальной ткани, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, оказывают иммуносупрессивное действие. Предполагается, что изменения в субпопуляции ЕК являются одним из основных механизмов выкидыша с нормальным генотипом [56; 162].

При физиологической беременности преобладают механизмы иммуносупрессии и ингибирование цитотоксического иммунного ответа, так как плод является полуаллогенным для матери. Для того чтобы сохранить беременность, иммунная система матери перестраивается как на уровне всего организма, так и в зоне фетоплацентарного комплекса [20]. Хорионический гонадотропин, прогестерон, кортикотропин-рилизинг гормон и ряд других растворимых плацентарных факторов при поступлении в кровоток активируют систему врожденного иммунитета, в частности, макрофаги и моноциты, угнетают активность Т- и В-лимфоцитов [20; 56].

Т-лимфоциты в зависимости от типа вырабатываемых цитокинов подразделяются на Т-хелперы Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, фолликулярные Т-клетки (Tfh) и регуляторные Т-клетки (Treg) [177]. Th1-клетки преимущественно секретируют IFN $\gamma$ , IL-2 и TNF- $\beta$ , а Th2-клетки - IL-10, IL-4, IL-5. TNF- $\alpha$  может секретироваться обоими типами клеток, но в большинстве случаев его продукция характеризует иммунный ответ по типу Th1 [6; 91; 104]. На ранних сроках беременности происходит контролируемый сдвиг в сторону Th1 ответа, который совместно с действием естественных киллеров создает благоприятные условия для имплантации, ангиогенеза и ремоделирования сосудов [93; 182]. После завершения имплантации преобладает Th2 ответ с выработкой противовоспалительных цитокинов, защищая эмбрион от иммунологической атаки и уравновешивая Th1 ответ [93; 182]. Клетки Th17 продуцируют IL-17, IL-22 и IL-23, привлекают нейтрофилы и способствуют воспалению в очаге инфекции. Тогда как Treg продуцируют противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF- $\beta$  и снижают активность множества иммунных клеток, тем самым

подавляют воспалительный ответ [93; 98]. По данным Wang W.J. и соавт. (2010) отмечалась недостаточность и/или снижение функциональной активности Treg у женщин с самопроизвольным выкидышем и ПНБ. Плод может выступать в качестве мишени для локальной клеточной иммунной реакции, результатом которой является прерывание беременности. У женщин с ПНБ антигены трофобласта активизируют макрофаги и лимфоциты, что стимулирует выработку провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$  и TNF и развитие иммунного ответа по типу Th1, тем самым приводя к прекращению развития эмбриона, роста и функционирования трофобласта [56; 91]. Согласно литературным данным, повышенный уровень TNF и IL-2 в периферической крови отмечается только у женщин с невынашиванием беременности [62].

### **1.3. Дифференцировка макрофагов и моноцитов при привычном невынашивании беременности**

Успешная беременность характеризуется уникальной иммунологической перестройкой, которая одновременно проявляется иммунной толерантностью к полуаллогенному плоду, несущему отцовские антигены, и поддержанием защитной способности против различных патогенов. В последние десятилетия широкое распространение получила гипотеза о важной роли клеток врожденного иммунитета в благоприятном течении беременности [56]. Многочисленные исследования подтвердили взаимосвязь между клетками иммунной системы и ПНБ, среди которых была подтверждена роль макрофагов. Макрофаги являются второй по численности популяцией лейкоцитов эндометрия и преобладающей популяцией лейкоцитов миометрия [162]. Они играют важную роль в регуляции материнского иммунного микроокружения, связывая адаптивный и врожденный звенья иммунитета. По данным авторов, в первом триместре клетки материнской иммунной системы составляют до 30–40% всех децидуальных клеток и

распределяются следующим образом: децидуальные естественные киллеры (ЕК) — 70 %, макрофаги — 30 %, Т-лимфоциты — до 20 %, дендритные клетки — 2 % [56; 162].

Среди макрофагов существует два подтипа M1 и M2, которые по аналогии с Th1 и Th2 типами иммунного ответа обеспечивают либо клеточные, либо адаптивные реакции [125; 154; 175; 183]. Известно, что макрофаги обладают высокой пластичностью и их дифференцировка на подтипы M1 и M2 зависит от окружающих цитокинов, хемокинов, факторов роста и гормонов, а также взаимодействия с родственными клетками [56; 124; 204]. В настоящее время в литературе имеются данные китайских ученых, выделивших дополнительно три подгруппы децидуальных макрофагов: CCR2-CD11c<sup>HI</sup>, CCR2 + CD11c<sup>HI</sup> и CCR2-CD11c<sup>LO</sup>, с описанием их фагоцитарных способностей на границе раздела матери и плода [188].

Подтип M1 клеток относится к классически активированным макрофагам, обладает провоспалительной активностью. При ряде условий, в частности при усилении выработки IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , баланс макрофагов меняется в сторону M1 подтипа, что приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и IL-12 и IL-23, стимуляции ЕК и развитию воспалительной реакции [118]. Отечественными исследователями было установлено, что в плацентарной ткани в ранние сроки беременности значительно возрастало количество IFN $\gamma$ - и IL-1 $\beta$ -продуцирующих макрофагов, по сравнению с показателями небеременных женщин, но при этом снижалось количество IL-6-продуцирующих макрофагов [63]. Полученные данные согласуются с мировой литературой о необходимости создания воспалительной реакции для успешной имплантации. Однако при этом, по данным Сотниковой Н.Ю. и соавт. (2013), при самопроизвольном выкидыше отмечалось резкое повышение IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 - продуцирующих макрофагов по сравнению с физиологической беременностью, что характеризовало чрезмерную воспалительную реакцию. Активированные провоспалительными цитокинами макрофаги могут продуцировать оксид азота,

оказывающий токсичное действие на трофобласт, повышать интенсивность апоптоза, в том числе в клетках трофобласта. В литературе имеются данные о повышенной экспрессии IL-1 $\beta$  в плацентарной ткани у женщин, страдающих ПНБ [119]. В ряде исследований отмечена повышенная экспрессия индуктора апоптоза Fas-L децидуальными макрофагами, что совпало с повышенной скоростью апоптоза трофобластов [5; 106]. Было высказано предположение, что увеличение популяции макрофагов, экспрессирующих FasL, отражает активацию M1 популяции макрофагов и связано с неблагоприятными исходами беременности [5; 106]. Экспериментальные данные на мышах показали, что IFN $\gamma$  стимулировал высвобождение нескольких ключевых цитокинов, в частности IL-6, характеризующих M1 популяцию макрофагов [118]. Согласно литературным данным, IL-6 обладает плеiotропным действием, и в настоящее время относится к семейству провоспалительных цитокинов [108; 126; 195]. Цитокины семейства IL-6 участвуют в регуляции острой фазы реакции печени, стимуляции В-клеток, регуляции баланса между регуляторными и эффекторными Т-клетками, в регуляции метаболизма, и во многих нейронных функциях [108]. В исследованиях было показано, что блокада IL-6 благоприятно сказывалась на течении аутоиммунных заболеваний, но при этом наблюдались метаболические побочные эффекты и активация бактериальных инфекций [108]. Результаты исследования Cai J. и соавт (2021) показали повышение экспрессии IL-6, IL-17 и IL-23 в децидуальной ткани у пациенток с ПНБ. Тогда как данные исследований Jasper M.J. и соавт. (2007) отмечают снижение экспрессии мРНК IL-6 и IL-1 $\beta$  в эндометрии у женщин с ПНБ. Однако, в последних исследованиях китайские ученые экспериментально продемонстрировали возможность трофобластов экспрессировать IL-6 с дальнейшим действием на дифференцировку макрофагов в M2 фенотип [126]. Все же, в настоящее время недостаточно данных, указывающих на способности макрофагов регулировать миграцию и инвазию трофобластов.

M2 клетки относятся к альтернативно активированным и обладают иммуносупрессивной функцией, способствуют ремоделированию тканей и тем

самым создают благоприятный фон для дальнейшего развития беременности [118; 125; 126]. Однако, учитывая широкий диапазон активности, осуществляемый M2 макрофагами, позже было предложено разделить эти клетки на субпопуляции M2a, M2b, M2c и M2d [125]. M2a макрофаги индуцируются IL-4 и IL-13, способствуют повышенной экспрессии IL-10, TGF- $\beta$ . Эти макрофаги обеспечивают рост клеток и восстановление тканей. M2b или регуляторные макрофаги, индуцированные иммунными комплексами и лигандами TLR или агонистами IL-1R, продуцируют как про-, так и противовоспалительные цитокины, такие как IL-10<sup>high</sup>, IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , и регулируют в большей степени воспалительные реакции. M2c субпопуляция макрофагов активируется глюкокортикоидами или IL-10 и проявляет сильный противовоспалительный эффект за счет высвобождения IL-10 и TGF- $\beta$ . Макрофаги M2d, также известные как опухоль-ассоциированные макрофаги, индуцируются лигандами TLR и агонистами аденозинового рецептора A2 (A2R), секретируют высокие уровни IL-10, TGF- $\beta$  и VEGF и низкие уровни IL-12, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , способствуют ангиогенезу, росту и метастазированию опухолей [126; 128; 198; 204]. Была установлена роль VEGF в регуляции функции макрофагов в установлении и поддержании беременности [198]. Ингибирование передачи сигналов VEGF приводит к нарушению регуляции функции макрофагов и способствует развитию преэклампсии [198].

Согласно данным литературы, IL-10 первоначально был идентифицирован в клонах Th2, обладающих способностью подавлять воспалительную активность Th1. В настоящее время известно, что он продуцируется широким спектром клеток, в том числе макрофагами и моноцитами [88]. IL-10 обладает аутокринной и паракринной регуляцией в ответ на воспалительную реакцию, подавляя чрезмерную активацию воспалительных сигналов, главным образом за счет ингибирования активности провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 и TNF $\alpha$  [88]. Thaxton J.E. и Sharma S. (2010) выявили, что при самопроизвольном выкидыше в децидуальной и плацентарной ткани отмечается снижение уровня IL-10 без изменения содержания IFN $\gamma$  по сравнению с

контрольными образцами при нормальной беременности. Plevyak M. и соавт (2002) установили, что при неразвивающейся беременности отмечается снижение продукции IL-10 и повышение концентрации IFN $\gamma$  в децидуальной ткани по сравнению с таковыми при плановом прерывании беременности. По данным исследователей (Ziganshina M.M. и соавт., 2013) было выявлено, что у женщин с привычной потерей беременности отмечались более низкие уровни циркулирующих противовоспалительных цитокинов.

Важно отметить, что функция децидуальных макрофагов не ограничивается иммунной толерантностью, но распространяется на такие функции, как распознавание и устранение инфекций, удаление апоптозного мусора и ремоделирование тканей [90]. Согласно данным Батрак Н.В. (2015), у пациенток с ПНБ и угрожающим выкидышем отмечалось снижение экспрессии CD178 моноцитами, что характеризует нарушение механизмов апоптоза. Для успешной беременности необходимо, чтобы состояние активации макрофагов оставалось регулируемым на протяжении всей гестации.

Установлено, что в течение беременности соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов динамически изменяется. На этапе имплантации преобладают провоспалительные цитокины, так как происходит локальная активация медиаторов воспаления в ответ на внедрение бластоцисты. Дальнейшее течение беременности характеризуется системным или местным сдвигом в сторону противовоспалительных цитокинов [19]. В литературе имеются данные о том, что чрезмерная активация децидуальных макрофагов с более высокой экспрессией провоспалительных цитокинов и более низким уровнем противовоспалительных цитокинов была обнаружена у пациентов с повторным невынашиванием беременности [90]. Однако, резкое снижение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов на ранних сроках беременности также может быть взаимосвязано с развитием ПНБ [124]. По данным Tsao F.Y и соавт. (2018) были выявлены нарушения баланса макрофагов M1/M2 на границе раздела матери и плода у женщин с повторным выкидышем. Экспрессия CD80,

CD86 и HLA-DR на децидуальных макрофагах была выше у пациенток с идиопатическим невынашиваемым по сравнению с нормальной беременностью, что сопровождалось более высокой продукцией TNF $\alpha$  и более низкой секрецией IL-10, IL-33.

Сигнальная трансдукция и активация транскрипции (STAT) представляют собой семейство 7 белков, которые опосредуют сигнальные пути, участвующие во многих важных биологических процессах, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и иммунная регуляция [171]. Известно, что IFN $\gamma$  активирует преимущественно STAT1 путь, который вызывает активирующие функции IFN $\gamma$ , включая противомикробное действие, повышенную презентацию антигена и повышенную продукцию воспалительных цитокинов [167]. Показано, что семейство IL-6 цитокинов, активируя STAT3-путь, создает благоприятные условия для имплантации эмбриона [56]. Активация STAT3 опосредуется связыванием IL-6 с его рецептором, а активированный STAT3, в свою очередь, способствует усилению экспрессии IL-6 благодаря положительной обратной связи [108; 141]. Согласно экспериментальным данным исследования P.Suman и соавт. (2013), нарушение активации STAT3 во время развития плаценты рассматривается как одна из причин дисплазии и предлежания плаценты. Результаты китайских ученых свидетельствуют о недостаточной пролиферации клеток ворсинчатого трофобласта, сопровождающейся ангиогенными дефектами как плаценты, так и децидуальной оболочки, ввиду угнетения сигнального пути STAT3 и его генов CyclinD1 и VEGF, способствующих ранней необъяснимой потере беременности [171]. Также показано, что STAT3 активируется на границе раздела матери и плода в ответ на высокие уровни IL-23 и IL-17 у женщин с ПНБ, способствуя неблагоприятному исходу беременности [96].

Таким образом, участие клеток макрофагально-моноцитарного ряда в механизмах развития привычного невынашивания играет одну из ведущих ролей, однако требует более тщательного изучения. Определение особенностей репрограммирования моноцитов в периферической венозной крови, а также

цитокинового статуса позволят выявить новые патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн 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., проф. Малышкина А.И.) и женской консультации №1 г. Иваново (зав. ж/к – д.м.н. Бойко Е.Л.). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией, заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. – Сотникова Н.Ю.). Проведено анкетирование 353 женщин. Анкета включала следующие разделы: характеристику социально-бытовых и профессиональных факторов, оценку пищевого поведения, наследственности, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза. Клинически проведено обследование 165 женщин в I триместре беременности. Иммунологические исследования были выполнены 88 беременным в сроке гестации 5-12 недель. Наблюдение за каждой пациенткой проводилось в течение всей беременности и послеродовом периоде, состояние новорожденного оценивалось согласно данным из истории новорожденного.

Были выделены следующие группы:

- Основная группа - 111 женщин с клиническими признаками угрозы прерывания в сроке 5-12 недель и привычным невынашиванием прошли анкетирование и обследованы клинически, из них 59 выполнены иммунологические исследования;

Критериями включения в данную группу являлись:

- пациентки с диагнозом привычное невынашивание, имеющие в анамнезе 2 и более прерывания беременности подряд в сроке до 22 недель перед настоящей беременностью, и угрозой прерывания ранних сроков;
- прогрессирующая одноплодная маточная беременность в сроке 5 – 12 недель;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- самопроизвольный выкидыш в ходу;
- многоплодная беременность;
- начало терапии гестагенами до 5 недель беременности;
- беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- анэмбриония или другие достоверные признаки нежизнеспособной маточной беременности;
- эпизод бесплодия до наступления настоящей беременности;
- аномалии развития матки;
- структурные перестройки кариотипов супругов, выявленные на прегравидарном этапе;
- острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний;
- тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации;
- выраженные аллергические реакции на момент обследования.

- контрольная группа - 242 женщины без признаков угрозы прерывания на момент обследования и привычного невынашивания прошли

анкетирование, из них 54 беременные обследованы клинически, 29 выполнены иммунологические исследования.

Критериями включения в данную группу являлись:

- прогрессирующая одноплодная маточная беременность в сроке 5 – 12 недель без признаков угрозы прерывания на момент обследования;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

## **2.2. Методы исследования**

1. Анкетирование. Каждая женщина после оформления добровольного информированного согласия проходила анкетирование, с помощью которого проводилась оценка социально-бытовых и профессиональных факторов, пищевого поведения, наследственности, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза. С целью определения психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) использовали тест, включающий в себя три блока утверждений, характеризующий отношение женщины к своей беременности и ее формирующиеся поведенческие стереотипы. Каждый блок включал 3 раздела с 5 утверждениями, отражающими отношение к своей беременности, и будущему ребенку, отношение близких людей к данной беременности. Каждое утверждение соответствовало одному из 5 вариантов ПКГД. Женщина выбирала одно из утверждений, наиболее близко отражающее ее отношение. По результатам анкетирования определялся вариант ПКГД.

2. Клинические методы. Проводилось полное клинико-лабораторное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и приказу

Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012г. №1273н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности».

3. Инструментальные методы. Ультразвуковое исследование при беременности, выполненное на аппарате «Voluson E8 Expert» (Австрия).

4. Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

### **Иммунологические методы**

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая до начала лечения в сроке беременности 5-12 недель. Кровь помещали в две центрифужные пробирки: первая – сухая центрифужная, вторая - с 2,7%-ным раствором EDTA из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора. Биологический материал из второй пробирки с раствором EDTA сразу подвергался иммунологическим исследованиям, а выделенная сыворотка венозной крови для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) хранилась в морозильной камере при температуре -20°C.

#### ***Выделение сыворотки периферической крови***

Для исследования сывороточного содержания различных биологических продуктов в сухую центрифужную пробирку проводили забор 3мл 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 и хранили в морозильной камере при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента проведения исследований.

### ***Выделение мононуклеарных клеток***

Выделение обогащенной популяции мононуклеарных клеток из периферической крови для исследований методом проточной цитофлуориметрии осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования при 1500 оборотах в минуту в течение 40 минут в градиенте плотности фиколл-урографина ( $d = 1,078$ ). Выделенные обогащенные популяции моноцитов дважды отмывали в Среде 199, концентрация клеток составляла до  $1 \times 10^6$  кл/мл, после чего проводили иммунологические исследования.

### ***Проведение проточной цитофлуориметрии***

Мембранную экспрессию CD14 и внутриклеточный синтез цитокинов моноцитами определяли с помощью моноклональных антител (мАТ) методом двухцветной проточной цитофлуориметрии на приборе «FACScantoII» («Becton Dickinson», USA) с использованием программного обеспечения «FACSDiva» («Becton Dickinson», USA).

В качестве флюорохромной метки использовали флюоресцин изотиоционат (FITC) и фикоэритрин (PE). В исследовании применяли следующие мАТ: конъюгированные с FITC и PE анти-CD14 антитела («Beckman Coulter», France), анти-IL-10, анти-IL-4, анти-IL-6 антитела («eBioscience», USA), конъюгированные с FITC анти-IFN $\gamma$  антитела («eBioscience», USA). Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с инструкцией фирмы-разработчика. При проведении проточной цитометрии клетки использовали в конечной концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл. К 50 мкл суспензии клеток в концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл добавляли 20 мкл мАТ, меченных FITC 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.

При оценке внутриклеточной продукции цитокинов моноцитами крови предварительно проводили процедуру фиксации и пермеабилзации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора «FIX and PERM cell permeabilization reagent» («Beckman Coulter», France). В каждом образце анализировалось 10 000 клеток и более.

### ***Проведение иммуноферментного анализа***

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере «Multiscan EX Labsystems» (Finland) с использованием коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия) определяли уровень иммуноглобулинов (Ig) классов М и G к Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, Chlamydia trachomatis, Ig классов А и G к Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, IgG к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae.

### ***Проведение обратнотранскрипционной количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени.***

Для количественного определения экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами периферической венозной крови проводили количественный метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР). Процедуру выделения тотальной РНК из моноцитов периферической венозной крови, лизированных в растворе, содержащем гуанидина изотиоцианат, цитрат натрия, саркозил и 2-меркаптоэтанол, проводили стандартным гуанидин-изотиоцианат-фенол-хлороформным методом. Затем выделенную РНК переводили в комплементарную ДНК (кДНК), используя коммерческий набор реагентов «Набор для постановки обратной транскрипции» (ООО «Фрактал Био», Россия). ПЦР-амплификацию в режиме реального времени проводили в

соответствии с инструкцией производителя на амплификаторе с оптической насадкой «iCycleriQ» («BIORAD», USA).

Для проведения количественной ОТ-ПЦР в реальном времени использовались праймеры и зонды для STAT1, STAT3, а также  $\beta$ 2-микроглобулина, которые использовали в качестве генов домашнего хозяйства (ООО «Фрактал Био», Россия). Для количественного определения кДНК в исследуемых образцах строили калибровочную кривую для  $\beta$ 2-микроглобулина, STAT1, STAT3 с использованием серии десятикратных разведений образцов контрольной кДНК. В каждом образце определяли количество копий с использованием стандартной кривой, построенной с помощью программного обеспечения «iCycleriQ» («BIORAD», USA). Количество копий определяемого гена делили на количество копий гена домашнего хозяйства в каждом индивидуальном образце для получения нормализованного значения количества копий определяемого гена, а результаты представляли как нормализованное количество копий в образце ( $\times 10^3$  на мкл).

***Оценка влияния супернатантов 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием на экспрессию STAT1 и STAT3 in vitro***

Для оценки влияния растворимых факторов, продуцируемых моноцитами, культивировали моноциты женщин с физиологической беременностью в присутствии супернатантов (СН) моноцитов от женщин с физиологической беременностью I триместра или СН моноцитов от беременных женщин с угрозой прерывания и ПНБ.

Для получения супернатантов моноциты культивировали в концентрации 1 миллион клеток на миллилитр в RPMI-1640 в течение 24 часов при температуре 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе «IGO 150 CELL life» (Jouan, France). По завершении инкубации образцы центрифугировали в течение 5 минут при 10 000 об/мин.

Полученные супернатанты пулировали, разливали по 0,5 мл в стерильные пробирки Эппендорф, замораживали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

В качестве контроля использовали моноциты здоровых беременных женщин, инкубированные в среде RPMI-1640 при тех же условиях.

После инкубации моноцитов с СН клетки фиксировали для выделения тотальной РНК и исследования методом ОТ-ПЦР уровня экспрессии мРНК STAT1, STAT3 и гена домашнего хозяйства ( $\beta$ -актин). Результаты были нормализованы по отношению к экспрессии мРНК  $\beta$ -актина.

### *Статистическая обработка данных*

Математический анализ полученных данных проводился с помощью пакета прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2007», «Statistica for Windows 13.0.», «MedCalc 7.4.4.1» и «Open Epi» с использованием персонального компьютера. Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения по критериям Колмогорова и Шапиро – Уилка. При соответствии показателей нормальному распределению, данные представляли в виде средней величины ( $M$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ). Достоверность различий между показателями в группах определяли по критерию  $\chi^2$  Пирсона или двустороннему точечному критерию Фишера, и считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . При несоответствии распределения величин закону нормального распределения данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ( $Me$  (Q25% – Q75%)). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, Лиллифорса, и считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ).

Расчет отношения шансов факторов риска привычного невынашивания беременности проводился с помощью системы «Open Epi» с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношения шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%).

### **Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП**

#### **3.1. Факторы риска развития угрозы прерывания беременности в I триместре у женщин с привычным невынашиванием**

На базе клиники и женской консультации №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было проведено анкетирование 111 беременных женщин, поступивших в стационар с клиническими признаками угрозы прерывания в сроке 5-12 недель и привычным невынашиванием (код по МКБ-Х O20.0; O26.2) и 242 беременных женщин в сроке 5-12 недель при постановке на учет без признаков угрозы прерывания на момент обследования и привычного невынашивания. У всех пациенток была проанализирована первичная документация (истории болезни (форма 096/у), индивидуальная карта беременной и родильницы форма № III/У).

Были сформированы следующие клинические группы:

- основная группа - 111 женщин с клиническими признаками угрозы прерывания в сроке 5-12 недель и привычным невынашиванием;
- контрольная группа - 242 женщины без признаков угрозы прерывания на момент обследования и привычного невынашивания.

Сравнительный анализ показал, что средний возраст женщин основной группы был выше, и составил 32 (29 – 36) года, в контрольной группе - 30 (26 – 34) лет ( $p=0,0001$ ). Число беременных в возрасте до 25 лет в основной группе

составило 5,4%, в группе контроля – 17,3% ( $p=0,000$ ). Возраст 25-29 лет в основной группе был у 19,8% женщин, в контрольной – у 31,2% ( $p=0,039$ ). Число пациенток в возрасте 30-34 лет преобладало в основной группе и составило 45,1%, тогда как в группе контроля данный показатель был 30,4% ( $p=0,01$ ). Возраст 35-40 лет в основной группе был у 29,7% беременных, в контроле – у 21,1% ( $p>0,05$ ). Таким образом, в основной группе преобладали пациентки старше 30 лет (74,8% против 51,5%; ОШ 2,82; 95% ДИ – 1,71 – 4,64;  $p=0,000$ ) (таблица 3.1.1.).

Таблица 3.1.1.

## Распределение обследованных женщин по возрасту

Показатель	Контрольная группа (n=238)	Основная группа (n=111)
Средний возраст, лет	30 (26 – 34)	32 (29 – 36) $p_1=0,0001$
До 25 лет, абс. (%)	42 (17,3%)	6 (5,4%) $p_2=0,000$
25-29 лет, абс. (%)	74 (31,2%)	22 (19,8%) $p_2=0,039$
30-34 лет, абс. (%)	72 (30,4%)	50 (45,1%) $p_2=0,01$
35-40 лет, абс. (%)	50 (21,1%)	33 (29,7%)
Старше 30 лет, абс. (%)	122 (51,5%)	83 (74,8%) $p_2=0,000$
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	2,82 (1,71 – 4,64)

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  $\chi^2$ .

Средний возраст мужей обследованных женщин был также выше в основной группе и составил 33 (31 – 38) года, тогда как в контрольной – 31 (28 – 36) год ( $p=0,0001$ ). В основную группу в возрасте до 30 лет вошли 16,8% мужчин, а в

контрольную группу – 38,2%. Сравнительный анализ возрастного состава мужей обследованных женщин представлен в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2.

Распределение мужей обследованных женщин по возрасту

Показатель	Контрольная группа (n=238)	Основная группа (n=111)
Средний возраст, лет	31 (28 – 36)	33 (31 – 38) <i>p<sub>1</sub>=0,0001</i>
До 25 лет, абс. (%)	18 (7,7%)	1 (0,9%) <i>p<sub>2</sub>=0,02</i>
25-29 лет, абс. (%)	72 (30,5%)	17 (15,9%) <i>p<sub>2</sub>=0,006</i>
30-34 лет, абс. (%)	72 (30,9%)	44 (41,1%)
35-39 лет, абс. (%)	44 (18,9%)	24 (22,4%)
40-44 года, абс. (%)	22 (9,4%)	16 (15,0%)
45 лет и старше, абс. (%)	6 (2,6%)	5 (4,7%)

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  $\chi^2$

При оценке социального положения женщины сравниваемых групп не различались ( $p > 0,05$  во всех случаях). Беременные основной группы в 68,5% случаев состояли в первом браке, в группе контроля – в 64,7%, в повторном браке – в 17,1% и 12,5% случаев соответственно ( $p > 0,05$  во всех случаях). Средний возраст вступления в брак также не различался, и составил в основной группе 24 (22 – 28) года, в контрольной – 25 (22 – 28) лет. В обеих группах преобладало число женщин, которые вступили в брак спустя более 3 лет знакомства: в основной группе – 35,8%, в контроле – 39,3%. В структуре взаимоотношений в семье в сравниваемых группах преобладают спокойные, доверительные отношения. Сравнительная характеристика семейного положения и мотивов вступления в брак представлена в таблице 3.1.3.

## Семейное положение обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Не замужем	абс.,(%)	10 (4,1%)	3 (2,7%)
	n	242	111
Первый брак	абс.,(%)	157 (64,7%)	76 (68,5%)
	n	242	111
Повторный брак	абс.,(%)	30 (12,5%)	19 (17,1%)
	n	242	111
Незарегистрированный брак	абс.,(%)	45 (18,7%)	13 (11,7%)
	n	242	111
Средний возраст вступления в брак	лет	25 (22 – 28)	24 (22 – 28)
	n	188	92
Менее 1 года знакомства до вступления в брак	абс.,(%)	31 (16,1%)	23 (24,2%)
	n	194	95
1-2 года знакомства до вступления в брак	абс.,(%)	48 (24,9%)	26 (27,4%)
	n	194	95
2-3 года знакомства до вступления в брак	абс.,(%)	38 (19,7%)	12 (12,6%)
	n	194	95
Более 3 лет знакомства до вступления в брак	абс.,(%)	77 (39,3%)	34 (35,8%)
	n	194	95
Любовь как мотив вступления в брак	абс.,(%)	183 (93,3%)	90 (95,7%)
	n	196	94
Ожидание рождения ребенка как мотив вступления в брак	абс.,(%)	21 (10,8%)	4 (4,3%)
	n	196	94
Общность интересов как мотив вступления в брак	абс.,(%)	38 (19,5%)	16 (17,0%)
	n	196	94

Продолжение табл. 3.1.3.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Взаимоотношения в семье: спокойные, доброжелательные	абс.,(%)	219 (92,8%)	96 (88,1%)
	n	236	109
Взаимоотношения в семье: редкие конфликты	абс.,(%)	50 (20,9%)	20 (18,4%)
	n	236	109
Взаимоотношения в семье: частые конфликты	абс.,(%)	3 (1,3%)	5 (4,6%)
	n	236	109
Материальные проблемы как причина конфликтов	абс.,(%)	11 (19,0%)	11 (36,7%)
	n	59	30
Отсутствие взаимопонимания как причина конфликтов	абс.,(%)	28 (48,3%)	14 (46,7%)
	n	59	30
Разногласия в воспитании детей как причина конфликтов	абс.,(%)	17 (27,6%)	8 (26,7%)
	n	59	30

Материально-бытовые условия своей семьи оценили как хорошие 76,5% женщин основной группы и 81,7% женщин контрольной группы, как удовлетворительные – 22,5% и 17,9%, как неудовлетворительные – 1% и 0,4% женщин соответственно ( $p > 0,05$  во всех случаях). При оценке условий проживания беременные основной группы чаще проживали в собственном доме (36,1% против 20,7%,  $p = 0,003$ ), тогда как женщины контрольной группы – в арендуемом жилье (15,1% и 6,5%,  $p = 0,032$ ). Размер жилой площади, приходящийся на одного члена семьи, в обеих группах в большинстве случаев составил более  $12\text{ м}^2$  ( $p > 0,05$ ). Женщины контрольной группы чаще проживали совместно с детьми (58,6% и 45,5%,  $p = 0,028$ ). В основной группе среднемесячный доход на одного члена семьи был больше 15 000 рублей в 74,5% случаев, в контрольной группе - в 62,0% ( $p = 0,039$ ). Семьи обеих групп в большинстве

случаев имели личный транспорт. Сравнительная характеристика материально-бытовых условий представлена в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4.

## Характеристика материально-бытовых условий обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа	
Состав семьи: - проживание с мужем - проживание с детьми - проживание с другими членами семьи	абс.,(%)	219 (94,0%) 137 (58,6%) 64 (27,6%)	107 (97,3%) 50 (45,5%) 39 (35,5%) <i>p=0,028</i>	
	n	233	110	
	Условия проживания: - отдельная квартира - собственный дом - комната в общежитии - арендуемое жилье	абс.,(%)	142 (61,2%) 48 (20,7%) 7 (3,0%) 36 (15,1%)	59 (54,6%) 39 (36,1%) 3 (2,8%) 7 (6,5%) <i>p=0,003</i> <i>p=0,032</i>
		n	233	108
Размер жилой площади на одного члена семьи: - 5-8 м <sup>2</sup> - 9-12 м <sup>2</sup> - более 12 м <sup>2</sup>		абс.,(%)	24 (10,9%) 52 (23,1%) 145 (65,6%)	9 (9,5%) 14 (14,8%) 71 (74,7%)
		n	222	95
	Коммунальные условия: - жилье со всеми условиями - жилье с частичными условиями	абс.,(%)	205 (98,6%) 3 (1,4%)	86 (94,5%) 5 (5,5%)
		n	208	91

Продолжение табл. 3.1.4.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Материально-бытовые условия семьи: - хорошие - удовлетворительные - плохие	абс.,(%)	187 (81,7%) 42 (17,9%) 1 (0,4%)	78 (76,5%) 23 (22,5%) 1 (1,0%)
	n	230	102
Ежемесячный доход складывается из: - зарплаты - социального пособия - подработок - помощи родственников	абс.,(%)	227 (98,3%) 16 (6,5%) 27 (11,7%) 16 (7,0%)	103 (97,2%) 4 (3,8%) 17 (16,0%) 5 (4,7%)
	n	231	106
Среднемесячный доход на 1 члена семьи: - до 5000 рублей - 5000-10 000 рублей - 10 000 – 15 000 рублей - более 15 000 рублей	абс.,(%)	3 (1,3%) 26 (11,4%) 58 (25,3%) 143 (62,0%)	0 (0,0%) 8 (7,8%) 18 (17,7%) 76 (74,5%) <i>p=0,039</i>
	n	230	102
Наличие личного транспорта	абс.,(%)	192 (82,0%)	93 (86,9%)
	n	236	107

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

Высшее образование имели 73,6% женщин основной группы и 67,9% женщин группы контроля, среднее специальное – 20,0% и 25,3%, среднее – 6,4% и 6,8% соответственно ( $p > 0,05$  во всех случаях). При оценке социального положения 59,1% женщин основной группы и 48,7% женщин контрольной

группы являлись рабочими. К категории служащих относились 20,9% беременных с ПНБ и 27,3% беременных контроля, учащимися являлись 0,9% и 5,5% женщин, домохозяйками – 5,5% и 7,1% соответственно ( $p>0,05$  во всех случаях).

Действия неблагоприятных факторов на рабочем месте отмечалось в 56,8% случаев в основной группе и в 57,9% - в контрольной ( $p>0,05$ ). Среди данных факторов присутствовали следующие: пыль, вибрация, ионизирующее излучение, контакт с химическими веществами, недостаточное освещение, перепады температур, шум, частое нервно-психическое напряжение, тяжелая физическая работа и вынужденное положение. Статистически значимых различий по данным показателям в сравниваемых группах выявлено не было ( $p>0,05$  во всех случаях). Средняя продолжительность работы в неблагоприятных условиях в основной группе составила 6 (4 – 8) лет, в контроле – 5 (2 – 7) лет ( $p=0,045$ ). (табл. 3.1.5.).

Таблица 3.1.5.

## Оценка социальных и профессиональных факторов у обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Среднее образование	абс.,(%)	16 (6,8%)	7 (6,4%)
	n	238	110
Среднее специальное образование	абс.,(%)	60 (25,3%)	22 (20,0%)
	n	238	110
Высшее образование	абс.,(%)	162 (67,9%)	81 (73,6%)
	n	238	110
Рабочие	абс.,(%)	116 (48,7%)	65 (59,1%)
	n	239	110
Служащие	абс.,(%)	66 (27,3%)	23 (20,9%)
	n	239	110
Учащиеся	абс.,(%)	13 (5,5%)	1 (0,9%)
	n	239	110
Домохозяйки	абс.,(%)	17 (7,1%)	6 (5,5%)
	n	239	110

Продолжение табл. 3.1.5.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Безработные	абс.,(%)	10 (4,2%)	8 (7,3%)
	n	239	110
Предприниматели	абс.,(%)	9 (3,8%)	3 (2,7%)
	n	239	110
Действие неблагоприятных профессиональных факторов			
Неблагоприятные профессиональные факторы	абс.,(%)	140 (57,9%)	63 (56,8%)
	n	241	111
Пыль	абс.,(%)	38 (15,8%)	13 (11,7%)
	n	241	111
Вибрация	абс.,(%)	8 (3,3%)	5 (4,5%)
	n	241	111
Ионизирующее излучение	абс.,(%)	6 (2,5%)	3 (2,7%)
	n	241	111
Контакт с химическими веществами	абс.,(%)	21 (8,8%)	7 (6,3%)
	n	241	111
Физические факторы: - Недостаточное освещение - Низкая температура - Высокая температура - Шум		9 (3,8%)	3 (2,7%)
	абс.,(%)	6 (2,5%)	8 (7,2%)
		6 (2,5%)	0 (0,0%)
		21 (8,8%)	11 (9,9%)
	n	241	111
Частое нервно-психическое напряжение	абс.,(%)	77 (31,7%)	42 (37,8%)
	n	241	111
Тяжелая физическая работа	абс.,(%)	12 (5,0%)	9 (8,1%)
	n	241	111
Вынужденное положение	абс.,(%)	17 (7,1%)	4 (3,6%)
	n	241	111
Длительность воздействия неблагоприятных факторов	годы	5 (2 – 7)	6 (4 – 8) <i>p=0,045</i>

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

При проведении самооценки образа жизни установлено, что 44,7% беременных основной группы и 52,8% группы контроля соблюдали режим дня ( $p > 0,05$ ). При сравнительном анализе пищевого поведения в обеих группах преобладало число беременных, принимающих пищу 3-4 раза в день (61,5% и 68,9%,  $p > 0,05$ ). Нами было установлено, что женщины с ПНБ чаще не досаливали приготовленную пищу (15,5% и 7,6%,  $p = 0,038$ ), реже употребляли газированные напитки (35,2% и 49,6%,  $p = 0,016$ ), реже в течение недели в рационе употребляли рыбу (3,6% и 8,6%,  $p > 0,05$ ) и мясо птицы (65,4% и 50,6%; ОШ - 1,83; 95% ДИ - 1,14 – 2,93,  $p = 0,016$ ), однако чаще употребляли алкогольные напитки до и на ранних сроках беременности (36,5% и 21,6%; ОШ - 2,09; 95% ДИ - 1,27 – 3,45,  $p = 0,005$ ). В контрольной группе беременные чаще употребляют в ежедневном рационе куриные яйца (17,3% и 8,2%,  $p = 0,039$ ).

При оценке физической активности женщины основной группы чаще занимались спортом до беременности и продолжили занятия при настоящей беременности (25,2% и 18,0%), однако статистически значимых различий не получено. Сравнительная характеристика режима дня и пищевого поведения представлена в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6.

## Характеристика режима дня и пищевого поведения у обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Соблюдение режима дня	абс.,(%)	123 (52,8%)	46 (44,7%)
	n	232	103
Закаливание, ежедневные прогулки	абс.,(%)	57 (24,7%)	22 (21,4%)
	n	232	103
Регулярное питание	абс.,(%)	143 (61,9%)	59 (57,3%)
	n	232	103
Ежедневное соблюдение правил личной гигиены	абс.,(%)	194 (84,0%)	87 (84,5%)
	n	232	103

Продолжение табл.3.1.6.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Сон по 8-9 часов	абс.,(%)	146 (62,8%)	57 (55,3%)
	n	232	103
Прием пищи в день: - 5 и более раз - 3-4 раза - 2-3 раза - 1 раз	абс.,(%)	27 (11,5%)	14 (12,8%)
		163 (68,9%)	67 (61,5%)
		44 (18,7%)	27 (24,8%)
		2 (0,9%)	1 (0,9%)
	n	236	109
Прием пищи более чем за 2 часа до сна	абс.,(%)	116 (50,0%)	52 (47,7%)
	n	233	109
Прием пищи менее чем за 2 часа до сна	абс.,(%)	115 (49,1%)	56 (51,4%)
	n	233	109
Употребление газированных напитков 1 раз в неделю	абс.,(%)	118 (49,6%)	38 (35,2%) <i>p=0,016</i>
	n	237	108
Добавление соли в приготовленную пищу: - не добавляет - иногда - обычно добавляет	абс.,(%)	18 (7,6%)	17 (15,5%) <i>p=0,038</i>
		84 (35,6%)	38 (34,5%)
		135 (56,8%)	55 (50,0%)
		n	237
	Употребление в пищу куриного мяса не реже 4 раз в неделю	абс.,(%)	114 (49,4%)
n		232	110
Редкое употребление в пищу мяса птицы	абс.,(%)	118 (50,6%)	72 (65,4%) <i>p=0,016</i>
	n	232	110
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	1,83 (1,14 – 2,93)

Продолжение табл.3.1.6.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Ежедневное употребление куриных яиц	абс.,(%)	40 (17,3%)	9 (8,2%) <i>p=0,039</i>
	n	232	110
Употребление в пищу рыбы не реже 4 раз в неделю	абс.,(%)	20 (8,6%)	4 (3,6%)
	n	232	110
Не употребляют алкогольные напитки	абс.,(%)	185 (78,4%)	68 (63,5%) <i>p=0,007</i>
	n	237	107
Употребление алкогольных напитков до и во время беременности	абс.,(%)	51 (21,6%)	39 (36,5%) <i>p=0,005</i>
	n	237	107
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	2,09 (1,27 – 3,45)
Курение до и во время беременности	абс.,(%)	18 (7,5%)	12 (10,8%)
	n	242	111
Занятия спортом до и во время беременности	абс.,(%)	42 (18,0%)	27 (25,2%)
	n	234	107

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

При изучении антропометрических данных различий между показателями сравниваемых групп выявлено не было. Средний рост женщин обеих групп составил 1,65м. Также с одинаковой частотой в группах отмечалось ожирение: в основной - у 6,4% беременных, в контрольной – у 7,5% (*p*>0,05).

Сравнительная характеристика антропометрических данных представлена в таблице 3.1.7.

## Характеристика антропометрических данных обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n=242)	Основная группа (n=111)
Средний рост, м	1,65 (1,60 – 1,69)	1,65 (1,61 – 1,70)
Средняя масса тела, кг	61,0 (54,0 – 69,0)	63,0 (57,0 – 70,0)
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,3 (20,4 – 25,0)	22,7 (21,0 – 25,7)
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	39 (16,3%)	26 (23,9%)
Ожирение	24 (9,6%)	10 (9,2%)
Ожирение I степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м <sup>2</sup> )	19 (7,5%)	7 (6,4%)
Ожирение II степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м <sup>2</sup> )	4 (1,7%)	2 (1,8%)
Ожирение III степени (ИМТ >40 кг/м <sup>2</sup> )	1 (0,4%)	1 (0,9%)

При анализе наследственности по материнской линии в обеих группах отягощающие факторы были выявлены с одинаковой частотой (12,8% и 16,5%,  $p > 0,05$ ). Частота рождения обследуемых женщин доношенными в основной и контрольной группах не различалась и составила 89,7% и 91,3% соответственно. Средние сроки рождения, как при своевременных так и при преждевременных родах, а также массо-ростовые показатели при рождении у обследуемых женщин были сопоставимы.

Сравнительная характеристика наследственности женщин исследуемых групп представлена в таблице 3.1.8.

## Наследственность обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Отягощенная наследственность по материнской линии	абс.,(%)	38 (16,5%)	13 (12,8%)
	n	232	102
Самопроизвольные выкидыши по материнской линии	абс.,(%)	29 (12,8%)	11 (10,8%)
	n	227	102
Мертворождения по материнской линии	абс.,(%)	5 (2,2%)	0 (0,0%)
	n	227	102
Рождение детей с аномалиями развития по материнской линии	абс.,(%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)
	n	227	102
Женщины, родившиеся доношенными			
Количество случаев	абс.,(%)	189 (91,3%)	87 (89,7%)
	n	207	97
Срок беременности	недели	40 (39,0 – 40,0)	40 (39,0 – 40,0)
Вес женщины при рождении	г	3250 (2900 – 3600)	3200 (3000 – 3600)
Рост женщины при рождении	см	51 (50 – 52)	51 (50 – 52)
Женщины, родившиеся недоношенными			
Количество случаев	абс.,(%)	15 (7,3%)	10 (10,3%)
	n	207	97
Срок беременности	недели	33,7±3,0	33,3±2,2
Вес женщины при рождении	г	2350 (1800 – 2500)	2400 (2250 – 2650)
Рост женщины при рождении	см	42 (41- 46)	45 (42 – 54)

При оценке гинекологического анамнеза отмечено, что средний возраст наступления менархе у женщин обеих групп был одинаковым и составил 13 (12 – 14) лет. Также с одинаковой частотой в обеих группах менструальный цикл

установился сразу: в 50,9% случаев в основной группе и 47,6% - в контрольной, в течение первого года – в 34,6% и 35,2%, а нарушения менструального цикла до настоящего момента отмечали 7,3% и 9,0% женщин соответственно ( $p>0,05$  во всех случаях). Средняя продолжительность менструального цикла в сравниваемых группах была сопоставима и составила 28 (28 – 30) дней. Длительность менструации у женщин обеих групп достоверно не различалась и составила 5 (5 – 6) дней.

Средний возраст начала половой жизни у беременных сравниваемых групп был сопоставим: в основной группе – 17,5 (16 – 19) лет, в контрольной – 18 (17 – 19) лет ( $p>0,05$ ). Однако сексуальный дебют до 18 лет отмечался в 50,0% случаев в группе женщин с ПНБ против 36,7% контроля (ОШ – 1,71; 95% ДИ – 1,08 – 2,7;  $p=0,03$ ). Начало половой жизни до вступления в брак было у 89,8% женщин основной группы и 89,4% женщин контрольной группы. По среднему количеству половых партнеров беременные исследуемых групп не различались ( $p>0,05$ ). Наступление первой беременности после сексуального дебюта в контрольной группе было позже и составило 5 (3 – 9) лет, тогда как в основной группе данный показатель составил 4 (2 – 6) года ( $p=0,009$ ).

При сравнительном анализе методов контрацепции отмечено, что не использовали контрацепцию 65,5% женщин основной группы и 53,6% женщин контрольной группы ( $p>0,05$ ). С одинаковой частотой в исследуемых группах использовались барьерные методы - 18,2% и 18,8%, гормональные контрацептивы – 3,6% и 4,6%, а также прерванный половой акт – 22,7% и 31,8%, календарный метод – 5,5% и 4,2% ( $p>0,05$  во всех случаях).

Сравнительная характеристика гинекологического анамнеза и используемых методов контрацепции представлена в таблице 3.1.9.

Таблица 3.1.9.

Характеристика гинекологического анамнеза и используемых методов  
контрацепции обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Средний возраст менархе	лет	13 (12 – 14)	13 (12 – 14)
	n	241	111
Продолжительность менструального цикла	дни	28 (28 – 30)	28 (28 – 30)
	n	220	97
Длительность менструации	дни	5 (5 – 6)	5 (5 – 6)
	n	210	105
Раннее становление менструального цикла	абс.,(%)	112 (47,6%)	56 (50,9%)
	n	234	110
Становление менструального цикла в течение первого года	абс.,(%)	82 (35,2%)	38 (34,6%)
	n	234	110
Нерегулярный менструальный цикл до настоящего времени	абс.,(%)	21 (9,0%)	8 (7,3%)
	n	234	110
Задержки менструации	абс.,(%)	79 (35,9%)	29 (26,9%)
	n	221	108
Средняя продолжительность задержки менструации	дни	7 (4 – 14)	10 (5 – 40)
Средний возраст начала половой жизни	лет	18 (17 – 19)	17,5 (16 – 19)
	n	238	108
Сексуальный дебют до 18 лет	абс.,(%)	88 (36,7%)	54 (50,0%) <i>p<sub>I</sub>=0,03</i>
	n	238	108
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	1,71 (1,08 – 2,7)
Начало половой жизни до брака	абс.,(%)	211 (89,4%)	97 (89,8%)
	n	236	108

Продолжение табл.3.1.9.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Количество половых партнеров		2 (1 - 3)	2 (2 - 3)
	n	209	94
Наступление первой беременности после начала половой жизни	годы	5 (3 – 9)	4 (2 – 6) $p_2=0,009$
	n	229	102
Методы контрацепции			
Не предохранялась	абс.,(%)	129 (53,6%)	72 (65,5%)
	n	240	110
Прерванный половой акт	абс.,(%)	76 (31,8%)	25 (22,7%)
	n	240	110
Барьерная контрацепция	абс.,(%)	45 (18,8%)	20 (18,2%)
	n	240	110
Календарный метод	абс.,(%)	10 (4,2%)	6 (5,5%)
	n	240	110
Гормональные контрацептивы	абс.,(%)	11 (4,6%)	4 (3,6%)
	n	240	110

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

При оценке гинекологического анамнеза было установлено, что у женщин с ПНБ чаще в анамнезе был диагностирован острый и/или хронический эндометрит (18,9% и 1,2%; ОШ – 18,59; 95% ДИ – 5,41 – 63,83;  $p=0,0001$ ), эндометриоз (26,1% и 12,9%; ОШ – 2,41; 95% ДИ – 1,37 – 4,24;  $p=0,003$ ). Также у беременных основной группы чаще в анамнезе отмечались острый и/или хронический аднексит (6,3% и 4,6%), миома матки малых размеров (10,8% и 7,1%), доброкачественные заболевания шейки матки (30,6% и 27,8%), бактериальный

вагиноз (4,5% и 4,6%), однако статистически значимых различий во всех случаях выявлено не было.

Среди пациенток с ПНБ чаще отмечалось наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем (42,6% против 20,2%; ОШ – 2,95; 95% ДИ – 1,80 – 4,85;  $p=0,0001$ ). У женщин основной группы чаще была выявлена хламидийная инфекция (13,9% и 5,9%; ОШ – 2,58; 95% ДИ – 1,20 – 5,56;  $p=0,023$ ), а также уреоплазменная инфекция (26,9% и 13,1%; ОШ – 2,45; 95% ДИ – 1,39 – 4,33;  $p=0,003$ ) и микоплазменная инфекция (10,2% и 1,7%; ОШ – 6,63; 95% ДИ – 2,06 – 31,34;  $p=0,001$ ). Сравнительная характеристика гинекологического анамнеза у женщин исследуемых групп представлена в таблице 3.1.10.

Таблица 3.1.10.

## Анализ гинекологического анамнеза обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Острый/хронический эндометрит	абс.,(%)	3 (1,2%)	21 (18,9%) $p=0,0001$
	n	242	111
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	18,59 (5,41 – 63,83)
Острый/хронический аднексит	абс.,(%)	11 (4,6%)	7 (6,3%)
	n	242	111
Эндометриоз	абс.,(%)	31 (12,9%)	29 (26,1%) $p=0,003$
	n	242	111
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	2,41 (1,37 – 4,24)
Миома матки малых размеров	абс.,(%)	17 (7,1%)	12 (10,8%)
	n	242	111
Нарушение менструального цикла	абс.,(%)	19 (7,9%)	4 (3,6%)
	n	242	111

Продолжение табл.3.1.10.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Доброкачественные заболевания шейки матки	абс.,(%)	67 (27,8%)	34 (30,6%)
	n	242	111
Доброкачественные придатковые образования	абс.,(%)	24 (10,0%)	7 (6,3%)
	n	242	111
Бактериальный вагиноз	абс.,(%)	11 (4,6%)	5 (4,5%)
	n	242	111
Наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем	абс.,(%)	48 (20,2%)	46 (42,6%) <i>p=0,0001</i>
	n	239	108
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	2,95 (1,80 – 4,85)
Хламидийная инфекция	абс.,(%)	14 (5,9%)	15 (13,9%) <i>p=0,023</i>
	n	238	108
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	2,58 (1,20 – 5,56)
Уреаплазменная инфекция	абс.,(%)	31 (13,1%)	29 (26,9%) <i>p=0,003</i>
	n	238	108
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	2,45 (1,39 – 4,33)
Микоплазменная инфекция	абс.,(%)	4 (1,7%)	11 (10,2%) <i>p=0,001</i>
	n	238	108
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	6,63 (2,06 – 31,34)
Трихомониаз	абс.,(%)	1 (0,4%)	2 (1,9%)
	n	238	108

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

У женщин основной группы в анамнезе чаще имелись оперативные вмешательства на органах малого таза по сравнению с контрольной группой

(43,2% и 21,7%; ОШ – 2,75; 95% ДИ – 1,62 – 4,65;  $p=0,0001$ ). Данные вмешательства проводились с целью устранения причин бесплодия (10,2% и 1,3%; ОШ – 8,47; 95% ДИ – 2,24 – 32,07;  $p=0,001$ ), по поводу внематочной беременности (9,1% и 0,9%; ОШ – 11,2; 95% ДИ – 2,33 – 53,85;  $p=0,001$ ), по поводу коррекции аномалий развития органов малого таза (6,2% и 0,4%; ОШ – 16,46; 95% ДИ – 1,95 – 138,8;  $p=0,003$ ) (таблица 3.1.11.).

Таблица 3.1.11.

## Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе

Показатель	Контрольная группа (n=226)	Основная группа (n=88)
Оперативные вмешательства в анамнезе	49 (21,7%)	38 (43,2%) $p=0,0001$
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	2,75 (1,62 – 4,65)
По поводу бесплодия	3 (1,3%)	9 (10,2%) $p=0,001$
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	8,47 (2,24 – 32,07)
По поводу внематочной беременности	2 (0,9%)	8 (9,1%) $p=0,001$
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	11,2 (2,33 – 53,85)
По поводу миомы матки малых размеров	5 (2,2%)	2 (2,3%)
По поводу доброкачественного придаткового образования	19 (8,4%)	5 (5,7%)
По поводу аномалий развития половых органов	1 (0,4%)	6 (6,8%) $p=0,003$
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	16,46 (1,95 – 138,8)

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Сравнительный анализ репродуктивной функции показал, что настоящая беременность у женщин с ПНБ являлась 4 по счету (3 - 5), тогда как в

контрольной группе – 2 (1 - 3) ( $p=0,0001$ ). Своевременные роды в анамнезе были у 52,7% женщин контрольной группы и 38,7% женщин основной группы ( $p=0,018$ ). Статистически значимых различий при сравнении групп по наличию преждевременных родов в анамнезе получено не было. Наличие признаков угрожающих преждевременных родов в анамнезе отмечали 20,7% женщин основной группы и 8,7% - контрольной ( $p=0,003$ ). Искусственные аборт в анамнезе встречались у пациенток обеих групп с одинаковой частотой ( $p>0,05$ ), осложнения после данного вмешательства были у 4,5% женщин основной группы и 0,8% - контрольной ( $p>0,05$ ). Прерывание беременности до 22 недель в анамнезе, включающее в себя самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность, отмечено у 100% женщин основной группы и у 15,1% женщин группы контроля ( $p=0,0001$ ). На наличие признаков прерывания беременности на ранних сроках в анамнезе указали 90,1% женщин с ПНБ и 24,1% женщин контрольной группы ( $p=0,0001$ ). Сравнительная характеристика репродуктивной функции представлена в таблице 3.1.12.

Таблица 3.1.12.

## Характеристика репродуктивной функции обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n=242)	Основная группа (n=111)
Данная беременность по счету	2 (1 - 3)	4 (3 - 5) $p_1=0,0001$
Своевременные роды в анамнезе	128 (52,7%)	43 (38,7%) $p_2=0,018$
Преждевременные роды в анамнезе	15 (6,2%)	14 (12,6%)
Наличие признаков угрожающих преждевременных родов в анамнезе	21 (8,7%)	23 (20,7%) $p_2=0,003$
Аборты в анамнезе	52 (21,6%)	23 (20,7%)
Осложнения после аборта в анамнезе	2 (0,8%)	3 (4,5%)

Продолжение табл.3.1.12.

Показатель	Контрольная группа (n=242)	Основная группа (n=111)
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель в анамнезе	36 (15,1%)	111 (100,0%) $p_2=0,0001$
Угроза прерывания беременности в ранние сроки в анамнезе	58 (24,1%)	100 (90,1%) $p_2=0,0001$
Количество выкидышей/неразвивающихся беременностей в анамнезе	0 (0 – 0)	2 (2 – 3) $p_1=0,0001$

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  $\chi^2$ .

При оценке соматической патологии в анамнезе нами было выявлено, что экстрагенитальные заболевания имелись у 67,0% женщин с ПНБ и 54,9% женщин контрольной группы (ОШ – 1,69; 95% ДИ – 1,03 - 2,76;  $p=0,049$ ). Сочетание нескольких соматических заболеваний также чаще отмечалось у беременных основной группы (20,0% и 8,85%; ОШ – 2,59; 95% ДИ - 1,32 – 5,06;  $p=0,008$ ). Пациентки с ПНБ чаще указывали на наличие заболеваний щитовидной железы (16,0% и 4,9%; ОШ – 3,74; 95% ДИ - 1,67 – 8,39;  $p=0,002$ ). Другие экстрагенитальные заболевания и аллергические реакции в анамнезе встречались у женщин обеих групп с одинаковой частотой.

Сравнительная характеристика соматической патологии обследуемых женщин представлена в таблице 3.1.13.

Таблица 3.1.13.

## Анализ соматической патологии в анамнезе обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Наличие экстрагенитальных заболеваний	абс.,(%)	124 (54,9%)	67 (67,0%) <i>p=0,049</i>
	n	227	100
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	1,69 (1,03 – 2,76)
Хронический гастрит	абс.,(%)	32 (14,2%)	17 (17,0%)
	n	227	100
Хронический панкреатит	абс.,(%)	2 (0,9%)	1 (1,0%)
	n	227	100
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	абс.,(%)	1 (0,4%)	3 (3,0%)
	n	227	100
Хронический холецистит	абс.,(%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)
	n	227	100
Сахарный диабет	абс.,(%)	3 (1,3%)	1 (1,0%)
	n	227	100
Хронический пиелонефрит	абс.,(%)	15 (6,6%)	10 (10,0%)
	n	227	100
Хронический гломерулонефрит	абс.,(%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	n	227	100
Мочекаменная болезнь	абс.,(%)	8 (3,5%)	3 (3,50%)
	n	227	100
Заболевания щитовидной железы	абс.,(%)	11 (4,9%)	16 (16,0%) <i>p=0,002</i>
	n	227	100
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	3,74 (1,67 – 8,39)
Гипертоническая болезнь	абс.,(%)	3 (1,3%)	5 (5,0%)
	n	227	100

Продолжение табл.3.1.13.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Хронический бронхит, бронхиальная астма	абс.,(%)	5 (2,2%)	2 (2,0%)
	n	227	100
Сочетание соматических заболеваний	абс.,(%)	20 (8,9%)	20 (20,0%) <i>p=0,008</i>
	n	227	100
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	2,59 (1,32 – 5,06)
Аллергические реакции в анамнезе - на пищевые продукты - на лекарственные препараты - поллиноз	абс.,(%)	109 (46,6%)	38 (35,5%)
	абс.,(%)	51 (21,8%)	14 (13,1%)
	абс.,(%)	28 (12,0%)	16 (15,0%)
	абс.,(%)	25 (10,7%)	8 (7,5%)
	n	235	107

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

При изучении самооценки здоровья женщины с ПНБ чаще оценивали свое состояние здоровья как удовлетворительное (38,5% против 24,0%; ОШ – 2,01; 95% ДИ 1,24 – 3,28;  $p=0,007$ ). В то время как женщины контрольной группы характеризовали свое здоровье как хорошее (49,6% против 39,5%) и отличное (21,9% против 16,5%), однако статистически значимых различий получено не было (таблица 3.1.14).

Таблица 3.1.14.

Самооценка здоровья, медицинская информированность и активность  
обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n=239)	Основная группа (n=109)
Отличное состояние здоровья	52 (21,8%)	18 (16,5%)
Хорошее состояние здоровья	119 (49,6%)	43 (39,5%)
Удовлетворительное состояние здоровья	57 (24,0%)	42 (38,5%) <i>p=0,007</i>
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	2,01 (1,24 – 3,28)
Неудовлетворительное состояние здоровья	7 (2,9%)	2 (1,8%)
Затруднились ответить	4 (1,7%)	4 (3,7%)

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

При сравнительном анализе медицинской информированности и активности, нами было установлено, что женщины основной группы чаще обращались за медицинской информацией о состоянии своего здоровья к медицинским работникам (79,3% и 68,4%, *p*=0,048). Тогда как в контрольной группе в качестве источника информации использовали ресурсы интернета и телевидения (*p*>0,05 во всех случаях). Женщины контрольной группы чаще обращались к специалисту только при наличии тяжелых симптомов заболевания (32,2% и 21,1%, *p*=0,05).

Женщины с ПНБ чаще проходили прегравидарную подготовку (75,0% и 42,9%, *p*=0,001). Беременные основной группы проходили прегравидарную подготовку в полном объеме в 48,2% случаев, тогда как в группе контроля - в 14,1% случаев (*p*=0,0001). На учет в женскую консультацию при настоящей беременности пациентки основной группы обратились в сроке 6 (5 – 6) недель, а в контрольной – в 7 (5 – 9) недель (*p*=0,002). Сравнительный анализ медицинской информированности и активности обследуемых женщин представлен в таблице 3.1.15.

## Медицинская информированность и активность обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Источник медицинской информации			
Медицинские работники	абс.,(%)	158 (68,4%)	84 (79,3%) <i>p<sub>1</sub>=0,048</i>
	n	232	106
Знакомые, друзья	абс.,(%)	38 (16,5%)	26 (24,5%)
	n	232	106
Ресурсы интернета	абс.,(%)	150 (64,5%)	57 (53,8%)
	n	232	106
Научно-популярная литература	абс.,(%)	25 (10,8%)	18 (17,0%)
	n	232	106
Телевидение как источник медицинской информации	абс.,(%)	43 (18,6%)	16 (15,1%)
	n	232	106
Обращение к врачу с целью профилактического осмотра	абс.,(%)	39 (16,7%)	24 (22,0%)
	n	234	109
Обращение к врачу сразу при ухудшении состояния здоровья	абс.,(%)	128 (54,5%)	65 (59,6%)
	n	234	109
Обращение к врачу только при наличии тяжелых симптомов заболевания	абс.,(%)	75 (32,2%)	23 (21,1%) <i>p<sub>1</sub>=0,05</i>
	n	234	109
Полностью выполняют рекомендации врача	абс.,(%)	213 (90,6%)	105 (95,5%)
	n	235	110
Частично выполняют рекомендации врача	абс.,(%)	22 (9,4%)	5 (4,6%)
	n	235	110
Занимаются самолечением	абс., (%)	122 (52,4%)	53 (48,6%)
	n	234	109
Принимают симптоматическое лечение	абс., (%)	73 (32,3%)	36 (34,3%)
	n	227	105

Продолжение табл.3.1.15.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Используют средства народной медицины	абс.,(%)	36 (15,9%)	18 (17,1%)
	n	227	105
Не проходили прегравидарную подготовку	абс.,(%)	130 (57,1%)	27 (25,0%) $p_1=0,0001$
	n	227	108
Проходили прегравидарную подготовку	абс.,(%)	97 (42,9%)	81 (75,0%) $p_1=0,001$
	n	227	108
Прегравидарная подготовка пройдена в полном объеме	абс.,(%)	32 (14,1%)	52 (48,2%) $p_1=0,0001$
	n	227	108
Прегравидарная подготовка пройдена в частичном объеме	абс.,(%)	65 (28,8%)	29 (26,8%)
	n	227	108
Обращение к врачу перед планированием беременности	мес.	6 (4 – 12)	6,5 (4 – 12)
Обращение к врачу при наступлении настоящей беременности	нед.	7 (5 – 9)	6 (5 – 6) $p_2=0,002$

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

При постановке на учет женщины обеих групп прошли анкетирование на выявление психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД). С одинаковой частотой в исследуемых группах отмечался оптимальный вариант ПКГД: 73,8% в основной группе и 79,2% - в контрольной ( $p>0,05$ ). Однако, у женщин с ПНБ чаще выявлялся тревожный тип ПКГД (8,4% против 2,3%; ОШ – 3,97; 95% ДИ – 1,30 – 12,2;  $p=0,021$ ) (таблица 3.1.16).

Таблица 3.1.16.

Варианты психологического компонента гестационной доминанты у женщин  
обследуемых групп

Показатель	Контрольная группа (n=222)	Основная группа (n=107)
Оптимальный	176 (79,2%)	79 (73,8%)
Эйфорический	58 (26,2%)	29 (27,1%)
Гипогестогнозический	4 (1,8%)	6 (5,6%)
Тревожный	5 (2,3%)	9 (8,4%) <i>p=0,021</i>
Отношение шансов (ДИ 95%)	-	3,97 (1,30 – 12,2)
Депрессивный	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Таким образом, у каждой пациентки с ПНБ имелось сочетание нескольких факторов, которые в различной степени могли оказывать влияние на успешный исход настоящей беременности. В ходе исследования нами были выявлены следующие факторы риска развития угрозы прерывания ранних сроков у женщин с ПНБ: возраст женщины старше 30 лет; начало половой жизни до 18 лет; наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, в частности, хламидийной, уреаплазменной и микоплазменной инфекции; перенесенный острый и/или хронический эндометрит; эндометриоз; наличие в анамнезе оперативных вмешательств на органах малого таза по поводу бесплодия, внематочной беременности, аномалий развития половых органов; наличие заболеваний щитовидной железы, а также сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний в анамнезе; употребление алкогольных напитков до и в ранние сроки беременности.

Женщины с ПНБ чаще характеризовали состояние своего здоровья как удовлетворительное. Пациентки основной группы чаще проходили прегравидарную подготовку, в более ранние сроки вставали на учет по

беременности в женскую консультацию. При анализе психологического компонента гестационной доминанты с ранних сроков в группе женщин с ПНБ чаще отмечалось формирование тревожного варианта по сравнению с группой контроля.

### **3.2. Клиническая характеристика течения и исхода беременности у обследуемых женщин**

Было проведено полное клинико-лабораторное и функциональное обследование 165 беременных женщин, которые были разделены на следующие группы:

- в основную группу вошли 111 женщин с клиническими признаками угрозы прерывания в сроке 5-12 недель и привычным невынашиванием в анамнезе;
- контрольную группу составили 54 женщины в сроке 5-12 недель без признаков угрозы прерывания на момент обследования и привычного невынашивания.

Все беременные основной группы поступили на стационарное лечение в клинику Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова с признаками угрозы прерывания в первом триместре. Жалобы на тянущие боли внизу живота и пояснице предъявляли 98,2% женщин основной группы, на кровянистые выделения из половых путей — 19,8%. Признаки отслойки плодного яйца по данным ультразвукового исследования были выявлены в 27,4% случаев. Сравнительная характеристика угрозы прерывания беременности у обследуемых женщин представлена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1.

Клиническая характеристика угрозы прерывания беременности в первом триместре у обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=111)
Жалобы на тянущие боли внизу живота и пояснице, абс. (%)	0 (0,0%)	109 (98,2%) <i>p=0,0001</i>
Жалобы на кровянистые выделения из половых путей, абс. (%)	0 (0,0%)	22 (19,82%) <i>p=0,001</i>
Признаки отслойки плодного яйца по УЗИ, абс. (%)	0 (0,0%)	29 (27,36%) <i>p=0,0001</i>

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

При анализе лабораторных показателей в общем анализе крови, взятого в первом триместре беременности, в группе женщин с ПНБ было выявлено повышение относительного содержания моноцитов — 6,0 (4,7 – 7,0) % и 5,0 (4,5 – 5,6) % (*p=0,0005*), а также лимфоцитов — 27,35 (24,6 – 31,8) % и 24,0 (19,5 – 27,4) % (*p=0,0001*). При оценке других лабораторных показателей статистически значимых различий в исследуемых группах получено не было (табл. 3.2.2.).

Таблица 3.2.2.

Характеристика лабораторных показателей в первом триместре у обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Эритроциты	$10^{12}/л$	4,11 (3,80 – 4,30)	4,10 (3,91 – 4,32)
	n	54	111
Гемоглобин	г/л	125 (121 – 130)	126 (120 – 133)
	n	54	111

Продолжение табл. 3.2.2.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	7,38 (6,40 – 8,50)	7,44 (5,77 – 8,63)
	n	54	111
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л	230 (207 – 256)	241 (207 – 281)
	n	49	85
Моноциты	%	5,0 (4,5 – 5,6)	6,0 (4,7 – 7,0) <i>p=0,0005</i>
	n	44	82
Лимфоциты	%	24,0 (19,5 – 27,4)	27,35 (24,6 – 31,8) <i>p=0,0001</i>
	n	44	82
СОЭ	мм/ч	14 (8 – 20)	12 (6 – 17)
	n	51	110
АЧТВ	сек	32,2 (30,4 – 34,7)	32,7 (30,5 – 35,0)
	n	51	110
Фибриноген	г/л	3,51 (3,06 – 4,03)	3,31 (2,96 – 3,88)
	n	50	110
Протромбиновый индекс по Квику	%	105 (94 – 112)	100 (93 – 106)
	n	48	108
Тромбиновое время	сек	13,5 (12,3 – 14,4)	13,7 (12,8 – 14,8)
	n	51	109
Фибринолитическая активность	%	10 (8 – 12)	12 (10 – 13)
	n	41	105
Прогестерон	нг/мл	22 (18,0 – 62,3)	38,8 (29,9 – 56,9)
	n	3	68
Гомоцистеин	мкмоль/л	-	8,3 (7,0 – 10,0)
	n	0	46

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

Женщины обеих групп были обследованы на наличие антител класса IgM, IgA и IgG к *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein – Barr virus* (таблица 3.2.3.). Нами было отмечено, что у беременных с ПНБ чаще выявлялись маркеры активной вирусной моноинфекции (31,2% и 6,9%; ОШ – 6,11; 95% ДИ – 1,32 – 28,35;  $p=0,023$ ) и маркеры хронической бактериально-вирусной инфекции (29,5% и 6,9%; ОШ – 5,65; 95% ДИ - 1,21 – 26,31;  $p=0,032$ ). У пациенток основной группы также чаще имелись маркеры активной бактериальной микст-инфекции (13,1% и 0,0%) и острой бактериально-вирусной инфекции (16,4% и 0,0%), однако статистически значимых различий получено не было. В основной группе чаще выявлялись антитела класса IgM к *Herpes simplex virus* (23,0% и 3,5%; ОШ – 8,34; 95% ДИ - 1,04 – 66,89;  $p=0,044$ ).

Таблица 3.2.3.

## Маркеры острого и хронического инфицирования обследуемых женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Острая бактериальная моноинфекция	абс.,(%)	7 (21,1%)	12 (21,3%)
	n	29	61
Острая бактериальная микст-инфекция	абс.,(%)	0 (0,0%)	8 (13,1%)
	n	29	61
Острая вирусная моноинфекция	абс.,(%)	2 (6,9%)	19 (31,2%) $p=0,023$
	n	29	61
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	6,11 (1,32 – 28,35)
Острая вирусная микст-инфекция	абс.,(%)	1 (3,5%)	2 (3,3%)
	n	29	61

Продолжение табл. 3.2.3.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Острая бактериально-вирусная инфекция	абс.,(%)	0 (0,0%)	10 (16,4%)
	n	29	61
Хроническая бактериальная инфекция	абс.,(%)	13 (44,8%)	42 (68,9%)
	n	29	61
Хроническая вирусная инфекция	абс.,(%)	6 (20,7%)	23 (37,7%)
	n	29	61
Хроническая бактериально-вирусная инфекция	абс.,(%)	2 (6,9%)	18 (29,5%) <i>p=0,032</i>
	n	29	61
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	5,65 (1,21 – 26,31)
Chlamydia trachomatis IgM	абс.,(%)	1 (3,9%)	8 (14,3%)
	n	26	56
Chlamydia trachomatis IgG	абс.,(%)	7 (24,1%)	16 (26,2%)
	n	29	61
Ureaplasma urealyticum IgA	абс.,(%)	2 (6,9%)	7 (11,5%)
	n	29	61
Ureaplasma urealyticum IgG	абс.,(%)	8 (28,6%)	15 (24,6%)
	n	28	61
Mycoplasma hominis IgA	абс.,(%)	4 (13,8%)	12 (19,7%)
	n	29	61
Mycoplasma hominis IgG	абс.,(%)	9 (31,0%)	26 (42,6%)
	n	29	61
Chlamydia pneumoniae IgG	абс.,(%)	0 (0,0%)	7 (24,1%)
	n	10	29
Mycoplasma pneumoniae IgG	абс.,(%)	1 (10,0%)	7 (20,6%)
	n	10	34
Herpes simplex virus 1,2 IgM	абс.,(%)	1 (3,5%)	14 (23,0%) <i>p=0,044</i>
	n	29	61

Продолжение табл. 3.2.3.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Отношение шансов (ДИ 95%)		-	8,34 (1,04 – 66,89)
Herpes simplex virus 1,2 IgG	абс.,(%)	4 (100,0%)	19 (95,0%)
	n	4	20
Cytomegalovirus IgM	абс.,(%)	1 (3,5%)	5 (8,5%)
	n	29	61
Cytomegalovirus IgG	абс.,(%)	4 (100,0%)	18 (90,0%)
	n	4	20
Epstein – Barr virus IgM к VCA	абс.,(%)	2 (6,9%)	5 (8,2%)
	n	29	61
Epstein – Barr virus IgG к EA	абс.,(%)	2 (6,9%)	6 (9,8%)
	n	29	61

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

При оценке течения беременности в первом триместре у женщин с ПНБ чаще наблюдался угрожающий выкидыш (100,0% и 25,9%,  $p=0,0001$ )(табл. 3.2.4.).

Таблица 3.2.4.

Течение беременности в первом триместре у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=111)
Угрожающий выкидыш	14 (25,9%)	111 (100,0%) $p=0,0001$
Рвота беременных	5 (9,3%)	9 (8,1%)
Анемия	0 (0,0%)	7 (6,3%)
Острые респираторные заболевания	5 (9,3%)	9 (8,1%)
Гестационный сахарный диабет	2 (3,7%)	1 (0,9%)
Хроническая артериальная гипертензия	2 (3,7%)	2 (1,8%)
Инфекционные заболевания	4 (7,4%)	5 (4,5%)

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Во втором триместре беременности у пациенток основной группы также чаще отмечался угрожающий поздний выкидыш (57,5% и 16,7%,  $p=0,0001$ ), и выявлялась истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (14,9% и 1,9%,  $p=0,025$ ). Остальные варианты осложнений беременности встречались в обеих группах с одинаковой частотой (таблица 3.2.5.).

Таблица 3.2.5.

## Течение беременности во втором триместре у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=94)
Угрожающий поздний выкидыш	9 (16,7%)	54 (57,5%) $p=0,0001$
Угрожающие преждевременные роды	2 (3,7%)	13 (13,8%)
Истмико-цервикальная недостаточность	1 (1,9%)	14 (14,9%) $p=0,025$
Плацентарная недостаточность	2 (3,7%)	4 (4,3%)
Плацентит	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Внутриутробная инфекция	4 (7,4%)	8 (8,5%)
Многоводие	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Маловодие	2 (3,7%)	0 (0,0%)
Синдром задержки роста плода	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Анемия	5 (9,3%)	12 (12,7%)
Острые респираторные заболевания	9 (16,7%)	11 (11,7%)
Гестационный сахарный диабет	5 (9,3%)	3 (3,2%)
Хроническая артериальная гипертензия	2 (3,7%)	2 (2,1%)
Умеренная преэклампсия	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Тяжелая преэклампсия	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Инфекционные заболевания	6 (11,1%)	4 (4,3%)

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

При анализе течения третьего триместра у беременных основной группы также чаще наблюдались угрожающие преждевременные роды (28,3% и 5,6%,

$p=0,002$ ), и ИЦН (14,5% и 1,9%,  $p=0,029$ ). Развитие других осложнений в исследуемых группах отмечалось с одинаковой частотой (таблица 3.2.6.).

Таблица 3.2.6.

Течение беременности в третьем триместре у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=90)
Угрожающие преждевременные роды	3 (5,6%)	26 (28,3%) $p=0,002$
Истмико-цервикальная недостаточность	1 (1,9%)	13 (14,5%) $p=0,029$
Плацентарная недостаточность	9 (16,7%)	27 (30,0%)
Плацентит	0 (0,0%)	4 (4,4%)
Внутриутробная инфекция	2 (3,7%)	6 (6,7%)
Многоводие	2 (3,7%)	3 (3,3%)
Маловодие	0 (0,0%)	3 (3,3%)
Синдром задержки роста плода	5 (9,3%)	11 (12,2%)
Врожденный порок развития плода	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Анемия	9 (16,7%)	23 (25,6%)
Острые респираторные заболевания	9 (16,7%)	17 (18,9%)
Гестационный сахарный диабет	7 (13,0%)	4 (4,4%)
Гестационная артериальная гипертензия	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Умеренная преэклампсия	1 (1,9%)	1 (1,1%)
Тяжелая преэклампсия	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Инфекционные заболевания	4 (7,4%)	5 (5,6%)

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Нами была проведена сравнительная характеристика исходов беременности у женщин исследуемых групп (таблица 3.2.7.). У всех женщин контрольной группы настоящая беременность завершилась своевременными родами. В основной группе у 1 женщины (0,9%) произошел ранний самопроизвольный выкидыш, у 2 (1,8%) — поздний самопроизвольный выкидыш, у 16 (14,4%) - неразвивающаяся беременность, у 15 (13,5%) - преждевременные роды, и у 77

(69,4%) - своевременные роды. Средний срок преждевременных родов в основной группе составил 33,0 (29,6 – 35,5) недели. Средний срок своевременных родов у женщин контрольной группы составил 39,2 (38,6 – 40,0) недель, в основной — 38,5 (38,0 – 39,3) недель ( $p=0,0005$ ).

Таблица 3.2.7.

## Характеристика исходов беременности у обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=111)
Ранний самопроизвольный выкидыш	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Поздний самопроизвольный выкидыш	0 (0,0%)	2 (1,8%)
Неразвивающаяся беременность	0 (0,0%)	16 (14,4%) $p_1=0,008$
Преждевременные роды (22-36 <sup>6</sup> недель)	0 (0,0%)	15 (13,5%) $p_1=0,011$
Самопроизвольные преждевременные роды	0 (0,0%)	14 (93,3%)
Индукцированные преждевременные роды	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Очень ранние преждевременные роды (22-27 <sup>6</sup> недель)	0 (0,0%)	2 (1,8%)
Ранние преждевременные роды (28-30 <sup>6</sup> недель)	0 (0,0%)	2 (1,8%)
Преждевременные роды (31-33 <sup>6</sup> недель)	0 (0,0%)	5 (4,5%)
Поздние преждевременные роды (34-36 <sup>6</sup> недель)	0 (0,0%)	6 (5,4%)
Срок преждевременных родов, нед.	-	33,0 (29,6 – 35,5)
Своевременные роды	54 (100,0%)	77 (69,4%) $p_1=0,0001$
Срок своевременных родов, нед.	39,2 (38,6 – 40,0)	38,5 (38,0 – 39,3) $p_2=0,0005$

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

В ходе исследования нами была проведена оценка течения родов у женщин сравниваемых групп. Роды через естественные родовые пути произошли у 38,0% женщин с ПНБ и у 63,0% женщин группы контроля ( $p=0,006$ ). Родоразрешение путем операции кесарево сечение было чаще в основной группе и составило 62,0%, тогда как в контрольной группе данный показатель был 37,0% ( $p=0,006$ ). Показаниями к плановому родоразрешению путем операции кесарево сечение являлись отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) (в основной группе – 53,3%, в контрольной – 16,7%,  $p=0,0001$ ), рубец на матке, тазовое предлежание плода, предлежание плаценты. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению были дистресс плода, слабость родовой деятельности, клинически узкий таз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелая преэклампсия ( $p>0,05$  во всех случаях). Осложнения родов, представленные дородовым излитием околоплодных вод и длительным безводным промежутком, в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Сравнительная характеристика течения родов у обследуемых женщин представлена в таблице 3.2.8.

Таблица 3.2.8.

## Характеристика течения родов у обследуемых женщин

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=92)
Роды через естественные родовые пути	34 (63,0%)	35 (38,0%) <i>p=0,006</i>
Кесарево сечение	20 (37,0%)	57 (62,0%) <i>p=0,006</i>
- в плановом порядке	9 (16,7%)	23 (25,0%)
- в экстренном порядке	11 (20,4%)	34 (37,0%)
Вакуум-экстракция плода	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Показания к оперативному родоразрешению		
Дистресс плода	3 (5,6%)	11 (12,0%)
Рубец на матке	7 (13,0%)	13 (14,1%)

Продолжение табл.3.2.8.

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=92)
ОАГА	9 (16,7%)	49 (53,3%) <i>p=0,0001</i>
Тазовое предлежание плода	1 (1,9%)	5 (5,5%)
Слабость родовой деятельности	2 (3,7%)	2 (2,2%)
ПОНРП	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Предлежание плаценты	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Клинически узкий таз	4 (7,4%)	7 (7,6%)
Экстрагенитальная патология	2 (3,7%)	9 (9,8%)
Тяжелая преэклампсия	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Осложнения родов		
Дородовое излитие околоплодных вод	8 (14,8%)	17 (18,7%)
Длительный безводный промежуток	0 (0,0%)	2 (2,2%)

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Родились доношенными 77 детей (83,7%) в основной группе и 54 ребенка (100%) - в контрольной (*p*=0,004). Недоношенными родились 15 детей основной группы (16,3%), в контрольной группе таких детей не было (*p*=0,004)(табл. 3.2.9.).

Масса тела доношенных новорожденных в исследуемых группах не различалась и составила в основной – 3200 (2990 – 3500) грамм, в контрольной – 3380 (3120 – 3700) грамм. Длина тела доношенных детей также была сопоставима в обеих группах. В основной группе оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 8 (7 – 8) баллов, в контрольной – 8 (8 – 8) баллов (*p*>0,05), оценка по шкале Апгар на 5 минуте – 8 (8 – 9) и 9 (9 – 9) соответственно (*p*>0,05). С признаками умеренной асфиксии, которая оценивалась по шкале Апгар 4-6 баллов в конце 1 минуты жизни, родилось 7 детей (7,8%) основной группы и 1 ребенок (1,9%) группы контроля (*p*>0,05). С признаками тяжелой асфиксии, которая оценивалась по шкале Апгар 3 и менее баллов в конце 1 минуты жизни – 1 ребенок (1,1%) основной группы, тогда как в контрольной группе таких детей не

было ( $p>0,05$ ). Антенатальная гибель плода произошла в 2 случаях (2,2%) основной группы, в контроле данное осложнение не встречалось. Дети основной группы достоверно чаще находились на лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН): 15 детей основной группы (16,7%) и 1 ребенок контрольной группы (1,9%) ( $p=0,015$ ). Новорожденных от женщин с ПНБ чаще переводили на отделение выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники (15,6% и 1,9%,  $p=0,02$ ). Дети контрольной группы были выписаны домой в 94,4% случаев, тогда как в основной группе - 75,6% ( $p=0,008$ ). Сравнительная характеристика новорожденных в группах обследованных женщин представлена в таблице 3.2.9.

Таблица 3.2.9.

Характеристика состояния новорожденных в группах обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Родились доношенными	абс.,(%)	54 (100%)	77 (83,7%) <i>p=0,004</i>
	n	54	92
Родились недоношенными	абс.,(%)	0 (0,0%)	15 (16,3%) <i>p=0,004</i>
	n	54	92
Аntenатальная гибель плода	абс.,(%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)
	n	54	92
Масса новорожденного при своевременных родах	г	3380 (3120 – 3700)	3200 (2990 – 3500)
	n	54	77
Длина новорожденного при своевременных родах	см	52 (50 – 54)	51 (49 – 52)
	n	54	77
Масса новорожденного при преждевременных родах	г	-	1970 (1248 – 2740)
	n	0	15
Длина новорожденного при преждевременных родах	см	-	44 (36 - 49)
	n	0	15

Продолжение табл.3.2.9.

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
Оценка по Апгар на 1 минуте	баллы	8 (8 – 8)	8 (7 – 8)
	n	54	90
Оценка по Апгар на 5 минуте	баллы	9 (9 – 9)	9 (8 – 9)
	n	54	90
Оценка по Сильверман при преждевременных родах	баллы	-	4 (3 – 6)
	n	0	7
Без асфиксии	абс.,(%)	53 (98,2%)	82 (91,1%)
	n	54	90
Умеренная асфиксия	абс.,(%)	1 (1,9%)	7 (7,8%)
	n	54	90
Тяжелая асфиксия	абс.,(%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
	n	54	90
Лечение в условиях ОРИТН	абс.,(%)	1 (1,9%)	15 (16,7%) <i>p=0,015</i>
	n	54	90
Умерло в раннем неонатальном периоде	абс.,(%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
	n	54	90
Пребывание новорожденного в условиях стационара	сутки	5,1±0,8	5,3±1,1
Выписаны домой	абс.,(%)	51 (94,4%)	68 (75,6%) <i>p=0,008</i>
	n	54	90
Перевод на II этап выхаживания	абс.,(%)	1 (1,9%)	14 (15,6%) <i>p=0,02</i>
	n	54	90
Перевод в детскую больницу	абс.,(%)	2 (3,7%)	7 (7,8%)
	n	54	90

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Дети основной группы чаще рождались с дыхательными нарушениями (21,1% и 1,9%,  $p=0,003$ ), представленными врожденной пневмонией (21,1% и 1,9%,  $p=0,003$ ) и респираторным дистресс синдромом (2,2% и 0,0%,  $p>0,05$ ), а также перинатальными поражениями центральной нервной системы (ЦНС) (14,4% и 1,9%,  $p=0,029$ ), церебральной ишемией (14,4% и 0,0%,  $p=0,009$ ), неонатальной желтухой (22,2% и 1,9%,  $p=0,002$ ). Характеристика выявленной патологии новорожденных представлена в таблице 3.2.10.

Таблица 3.2.10.

## Характеристика выявленной патологии новорожденных

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=90)
Респираторный дистресс синдром, абс. (%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Врожденная пневмония, абс. (%)	1 (1,9%)	19 (21,1%) $p=0,003$
Дыхательные нарушения, абс. (%)	1 (1,9%)	19 (21,1%) $p=0,003$
1 степени	1 (1,9%)	11 (12,2%)
2 степени	0 (0,0%)	5 (5,6%)
3 степени	0 (0,0%)	3 (3,3%)
Перинатальное поражение ЦНС, абс. (%)	1 (1,9%)	13 (14,4%) $p=0,029$
Церебральная ишемия, абс. (%)	0 (0,0%)	13 (14,4%) $p=0,009$
2 степени	0 (0,0%)	12 (13,3%) $p=0,013$
3 степени	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Желудочно-кишечное кровотечение, абс. (%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)
Легочное кровотечение, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Энтероколит, абс. (%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)

Продолжение табл.3.2.10.

Показатель	Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=90)
Неонатальная желтуха, абс. (%)	1 (1,9%)	20 (22,2%) <i>p=0,002</i>
Синдром задержки развития плода, абс. (%)	0 (0,0%)	4 (4,4%)
Врожденный порок развития, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию  $\chi^2$ .

Среди новорожденных основной группы, включенных в исследование, 77 детей (83,7%) родились доношенными, из них 5 детей (6,5%) родились в тяжелом состоянии и из родильного зала были переведены в ОРИТН. В контрольной группе все дети родились доношенными, из которых 1 ребенок (1,9%) был переведен в ОРИТН ( $p>0,05$ ). После лечения и стабилизации состояния в ОРИТН новорожденные данных групп были переведены на дальнейшее лечение в отделение выхаживания детей II этапа. Также среди доношенных новорожденных основной группы в дальнейшем 3 детей (3,9%) были переведены с детских отделений на лечение в отделение выхаживания детей II этапа. Тяжесть состояния данной группы пациентов была обусловлена дыхательными нарушениями у всех детей (100%), проявляющимися врожденной пневмонией у 7 новорожденных (87,5%) основной группы и 1 ребенка группы контроля (100%), респираторным дистресс синдромом – у 2 детей основной группы (25%). Также среди новорожденных основной группы у 4 отмечалась неонатальная желтуха (50%), у 4 – перинатальные поражения ЦНС (50%), у 4 – церебральная ишемия 2 степени (50%), у 1 – энтероколит (12,5%), и у 1 ребенка развилось желудочно-кишечное кровотечение (12,5%). Характеристика выявленной патологии доношенных новорожденных, переведенных в ОРИТН и отделение выхаживания детей II этапа, представлена в таблице 3.2.11.

Таблица 3.2.11.

Характеристика выявленной патологии доношенных новорожденных, переведенных в ОРИТН и отделение выхаживания детей II этапа

Показатель	Контрольная группа (n=1)	Основная группа (n=8)
Респираторный дистресс синдром, абс. (%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)
Врожденная пневмония, абс. (%)	1 (100,0%)	7 (87,5%)
Дыхательные нарушения, абс.(%)	1 (100,0%)	8 (100%)
Перинатальное поражение ЦНС, абс. (%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)
Церебральная ишемия 2 степени, абс. (%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)
Желудочно-кишечное кровотечение, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Энтероколит, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Неонатальная желтуха, абс. (%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)

Согласно данным морфологического исследования 12 плацент женщин основной группы, чья беременность завершилась преждевременными родами, в 10 случаях отмечалась хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, в 2 случаях с антенатальной гибелью плода – хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность, очаговые отслойки плаценты.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что у женщин с ПНБ отмечается ряд особенностей течения беременности и родов, состояния здоровья новорожденных по сравнению с пациентками группы контроля. В ранние сроки беременности нами были выявлены более высокие показатели относительного содержания моноцитов и лимфоцитов в периферической крови у женщин основной группы. В данной группе чаще выявлялись маркеры активного вирусного моноинфицирования и хронического бактериально-вирусного инфицирования, в частности, активной герпетической инфекции. При анализе

течения настоящей беременности у женщин с ПНБ чаще беременность протекала на фоне угрозы прерывания и ИЦН. В основной группе чаще беременность завершалась прерыванием в сроке до 22 недель и преждевременными родами. В данной группе женщин чаще проводилось родоразрешение путем операции кесарево сечение. Новорожденные от женщин с ПНБ чаще рождались с патологией, обусловленной дыхательными нарушениями, врожденной пневмонией, перинатальными поражениями ЦНС, церебральной ишемией, неонатальной желтухой, что требовало лечения в условиях ОРИТН и дальнейшей терапии на отделении выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники.

#### **Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МОНОЦИТОВ, ВНУТРИКЛЕТОЧНО ПРОДУЦИРУЮЩИХ IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ**

Согласно мировым исследованиям, одними из ведущих факторов развития привычного невынашивания беременности являются иммунологические [21; 56]. В настоящее время особо пристальное внимание уделяется врожденному иммунитету, неотъемлемой частью которого являются моноциты [56; 162]. В зависимости от микроокружения они способны функционально дифференцироваться в популяцию классически активированных (M1) и альтернативно активированных [56; 124]. M1 моноциты вырабатывают провоспалительные цитокины и способствуют развитию воспалительной реакции. M2 моноциты характеризуются выработкой противовоспалительных цитокинов и способствуют пролонгированию беременности. Данная популяция была дополнительно разделена на 4 субпопуляции, из которых M2a, M2c и M2d фенотипы обладают противовоспалительными свойствами, тогда как фенотип M2b – провоспалительными. Для уточнения характера дифференцировки моноцитов у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ нами была проведена оценка содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6, и сывороточного содержания цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6, а также особенности экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах.

#### 4.1. Характеристика содержания моноцитов в периферической крови женщин с угрозой прерывания и ПНБ в I триместре

Нами была проведена оценка содержания моноцитов в периферической венозной крови, внутриклеточно продуцирующих IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в сроке беременности 5-12 недель.

Установлено, что у женщин с ПНБ отмечалось более низкое содержание IL-10+ ( $p=0,000$ ) и IL-4+ моноцитов ( $p=0,000$ ) по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 4.1.1., рис. 4.1.1. , 4.1.2.).

Таблица 4.1.1.

Характеристика содержания моноцитов в периферической венозной крови, внутриклеточно продуцирующих IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в сроке 5-12 недель

Показатель, %	Контрольная группа (n=29)	Основная группа (n=59)
IFN $\gamma$ +	48,90 (37,80 - 73,60)	58,00 (45,90 - 72,65)
IL-4+	54,60 (49,40 - 61,40)	29,45 (23,20 - 34,95) <i>p=0,000</i>
IL-6+	31,60 (22,90 - 35,20)	71,10 (65,00 - 75,70) <i>p=0,000</i>
IL-10+	67,60 (61,00 - 71,10)	28,90 (23,60 - 32,90) <i>p=0,000</i>

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

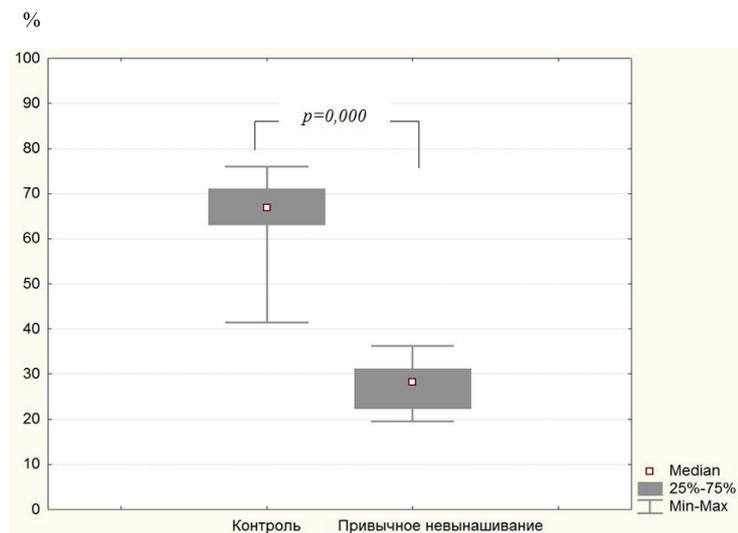


Рис.4.1.1. Содержание IL-10+ моноцитов у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

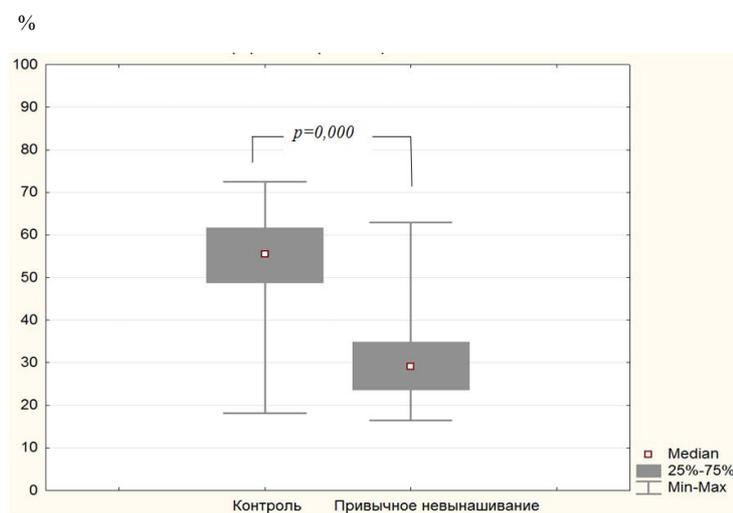


Рис.4.1.2. Содержание IL-4+ моноцитов у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

Отмечено, что в основной группе было выше содержание моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IL-6, в отличие от параметров женщин группы контроля ( $p=0,000$ ). Статистически значимых различий в процентном содержании IFN $\gamma$ + клеток между показателями обеих групп выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл.4.1.1., рис.4.1.3., 4.1.4.).

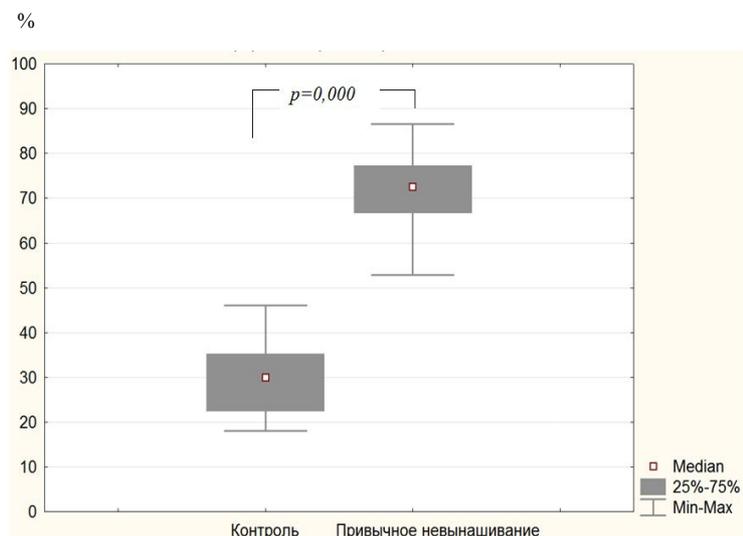


Рис.4.1.3. Содержание IL-6+ моноцитов у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

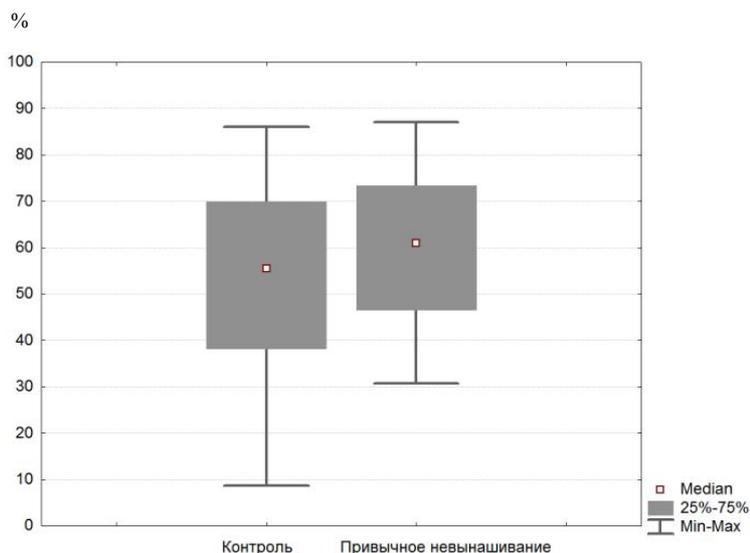


Рис.4.1.4. Содержание IFN $\gamma$ + моноцитов у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

Для уточнения роли баланса относительного содержания моноцитов, продуцирующих провоспалительные и противовоспалительные цитокины, нами был проведен анализ полученных данных, характеризующий преобладание определенной популяции моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и ПНБ.

В исследовании были установлены особенности соотношения относительного содержания моноцитов, продуцирующих IFN $\gamma$ +, IL-10+, IL-4+ и

IL-6+, у женщин основной группы (табл. 4.1.2.). Так, у пациенток с ПНБ отмечалось повышение соотношения IFN $\gamma$ +/IL-4+, IFN $\gamma$ +/IL-10+ моноцитов по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $p=0,000$  в обоих случаях), что свидетельствует о преобладании воспалительных реакций при данной патологии.

Таблица 4.1.2.

Характеристика соотношения относительного содержания моноцитов, продуцирующих IFN $\gamma$ +, IL-10+, IL-4+ у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в I триместре

Показатель, раз	Контрольная группа (n=21)	Основная группа (n=34)
IFN $\gamma$ +/ IL-4+	0,77 (0,49 – 1,20)	2,10 (1,61 – 2,50) <i>p=0,000</i>
IFN $\gamma$ +/ IL-10+	0,89 (0,36 – 1,07)	1,83 (1,19 – 2,20) <i>p=0,000</i>

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Также для уточнения баланса продуцируемых цитокинов, нами было проведено сравнение соотношений IL-6+/IL-4+, IL-6+/IL-10+ моноцитов у женщин исследуемых групп. Выявлено, что у беременных с ПНБ отмечалось значительное повышение соотношения IL-6+/IL-4+ и IL-6+/IL-10+ по сравнению с группой контроля ( $p=0,000$  в обоих случаях) (табл. 4.1.3., рис.4.1.5.). Полученные результаты характеризуют преобладание выработки IL-6 над противовоспалительными цитокинами.

Таблица 4.1.3.

Характеристика соотношения относительного содержания IL-6+ моноцитов к IL-4+ и IL-10+ моноцитам у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в I триместре

Показатель, раз	Контрольная группа (n=21)	Основная группа (n=34)
IL-6+/ IL-4+	0,48 (0,38 – 0,66)	2,60 (2,33 – 3,50) <i>p=0,000</i>
IL-6+/ IL-10+	0,46 (0,34 – 0,53)	2,38 (2,14 – 2,87) <i>p=0,000</i>

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

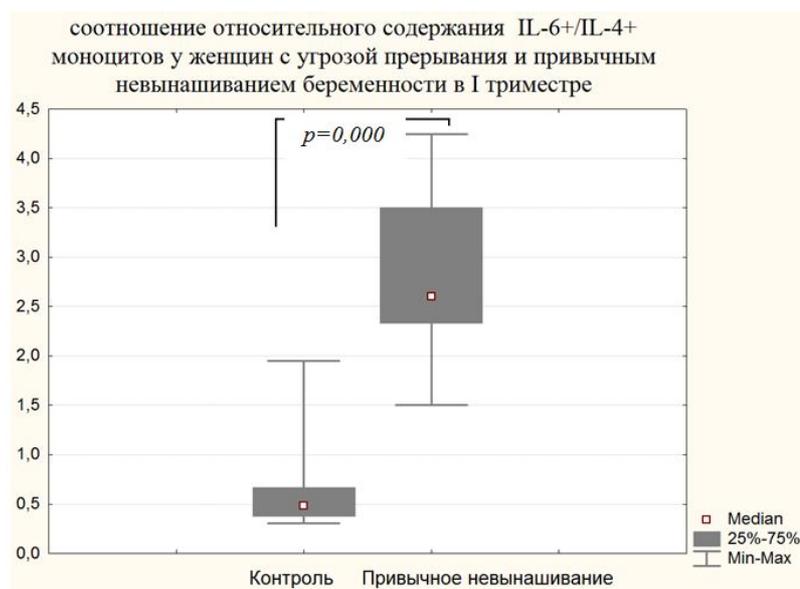


Рис.4.1.5. Соотношение IL-6+/IL-4+ моноцитов у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

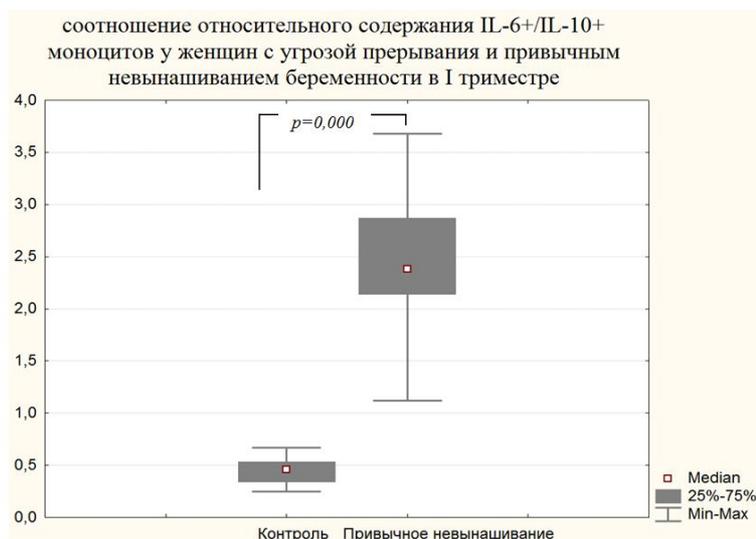


Рис.4.1.6. Соотношение IL-6+/IL-10+ моноцитов у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

Таким образом, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ отмечалось снижение относительного содержания моноцитов, продуцирующих IL-10 и IL-4, и, в свою очередь, повышение уровня IL-6+ моноцитов, по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности. Также у женщин основной группы отмечалось повышение соотношения относительного содержания моноцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины, по сравнению с показателями группы контроля.

#### 4.2. Характеристика сывороточного содержания цитокинов у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в I триместре

Нами была проведена оценка сывороточного содержания цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6 в сыворотке периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ. В основной группе женщин было отмечено более высокое сывороточное содержание IFN $\gamma$  по сравнению с таковым в контрольной группе (p=0,032) (табл. 4.2.1., рис.4.2.1.).

Таблица 4.2.1.

Характеристика сывороточного содержания цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6 в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ

Показатель, %	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=20)
IFN $\gamma$ +	27,21 (18,08 – 33,47)	38,34 (22,34 – 55,41) <i>p=0,032</i>
IL-4+	2,36 (0,00 – 4,37)	4,37 (0,63 – 7,12)
IL-6+	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)
IL-10+	7,42 (7,42 – 19,22)	7,42 (0,00 – 19,22)

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

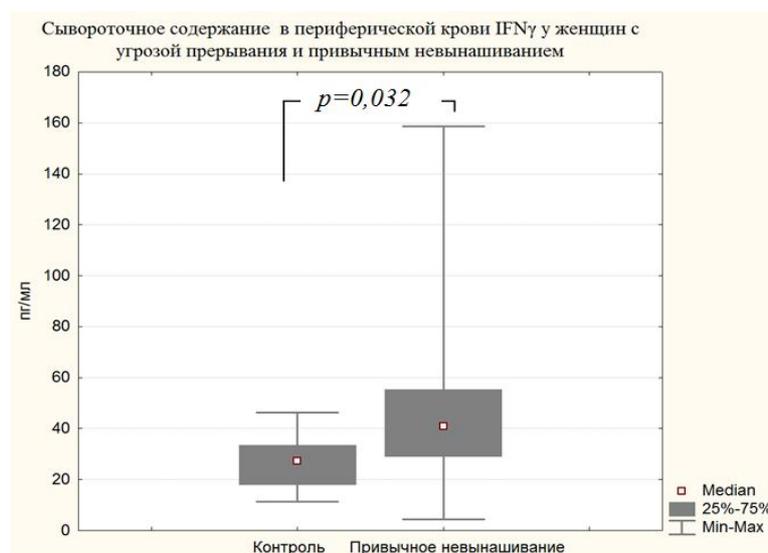


Рис. 4.2.1. Сывороточное содержание IFN $\gamma$  у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

Статистически значимых различий в сывороточном содержании IL-10, IL-4 и IL-6 в сравниваемых группах выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл.4.2.1., рис.4.2.2., 4.2.3., 4.2.4.).

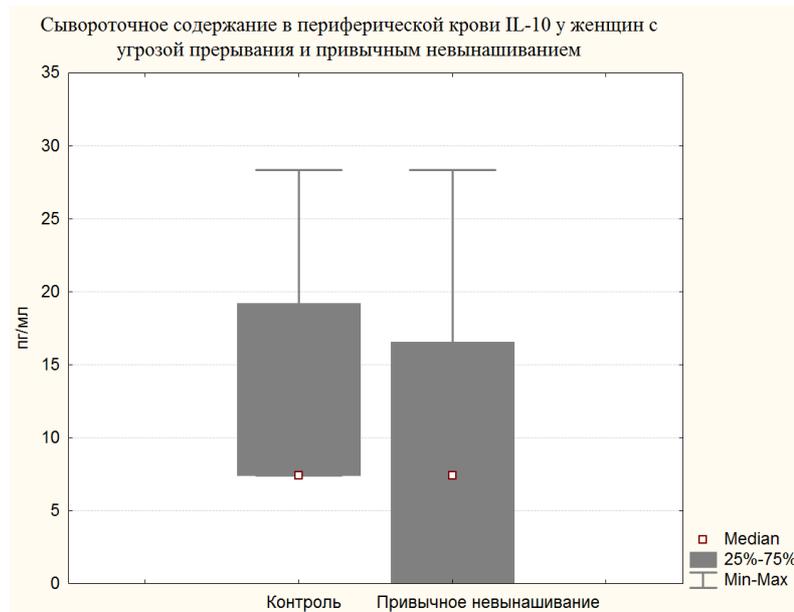


Рис. 4.2.2. Сывороточное содержание IL-10 у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

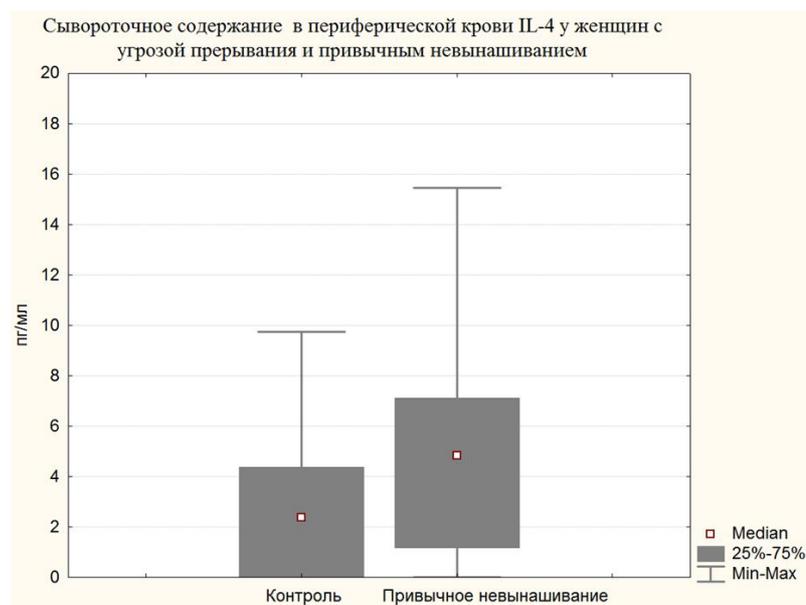


Рис. 4.2.3. Сывороточное содержание IL-4 у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

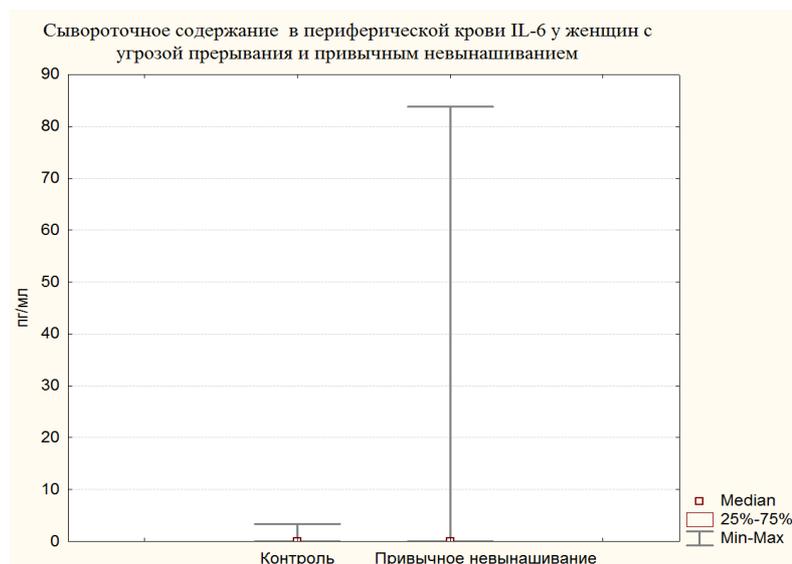


Рис. 4.2.4. Сывороточное содержание IL-6 у женщин с ПНБ по сравнению с контрольной группой

Таким образом, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ отмечались изменения сывороточного содержания провоспалительных цитокинов, в частности, повышение сывороточного уровня  $IFN\gamma$ , по сравнению с контрольной группой.

#### **4.3. Характеристика содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих $IFN\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, в периферической крови женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исходов беременности**

Нами был проведен ретроспективный анализ содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих  $IFN\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода настоящей беременности (табл. 4.3.1.).

Таблица 4.3.1.

Характеристика содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода беременности

Показатель, %	Исход беременности		
	Своевременные роды (n=31)	Преждевременные роды (n=8)	Прерывание беременности до 22 недель (n=9)
IFN $\gamma$ +	58,3 (46,50 – 69,80)	55,03 (35,70 – 76,90)	66,40 (46,60 – 79,20)
IL-6+	72,50 (67,80 – 77,30)	64,61 (52,80 – 73,20)	71,10 (69,60 – 77,60)
IL-4+	32,45 (29,90 – 38,60)	23,56 (16,40 – 35,10) <i>p=0,001</i>	19,75 (18,00 – 23,20) <i>p=0,002</i>
IL-10+	32,90 (29,60 – 36,30)	24,12 (19,50 – 31,00) <i>p=0,006</i>	23,60 (21,20 – 25,40) <i>p=0,000</i>

Примечание: *p* – статистически значимые различия между показателями групп с прерыванием беременности до 22 недель и преждевременными родами по сравнению со своевременными родами по критерию Манна-Уитни.

Как видно из таблицы 4.3.1., отмечалось более низкое содержание IL-4+ моноцитов у женщин, чья беременность завершилась преждевременными родами и прерыванием гестации до 22 недель относительно показателей женщин, у которых беременность завершилась своевременными родами (*p*=0,001 и *p*=0,002 соответственно). Схожая динамика изменений прослеживалась и при оценке уровня IL-10-продуцирующих моноцитов. У женщин с ПНБ, чья беременность завершилась преждевременными родами и прерыванием гестации до 22 недель, было выявлено более низкое содержание IL-10+ моноцитов по сравнению с таковым у женщин со своевременными родами (*p*=0,006 и *p*=0,000 соответственно).

При проведении сравнительного анализа моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IFN $\gamma$  и IL-6, статистически значимых различий между показателями всех подгрупп выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе (патент РФ №2751419 от 13.07.2021г.). Так, при относительном содержании IL-10-продуцирующих моноцитов равном 27,0% или менее прогнозируют прерывание беременности (самопроизвольный выкидыш или неразвивающуюся беременность) в сроке гестации до 22 недель. По результатам ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,935, чувствительность способа составляет 87,5%, специфичность 95,2%, точность 93,1%.

Преимуществами данного способа являются хорошая воспроизводимость метода, простота и доступность выполнения методики, простота в интерпретации результатов. Способ позволяет с ранних сроков гестации прогнозировать прерывание беременности (самопроизвольный выкидыш или неразвивающуюся беременность) в 1 и 2 триместрах у женщин с ПНБ (рис. 4.3.1.).

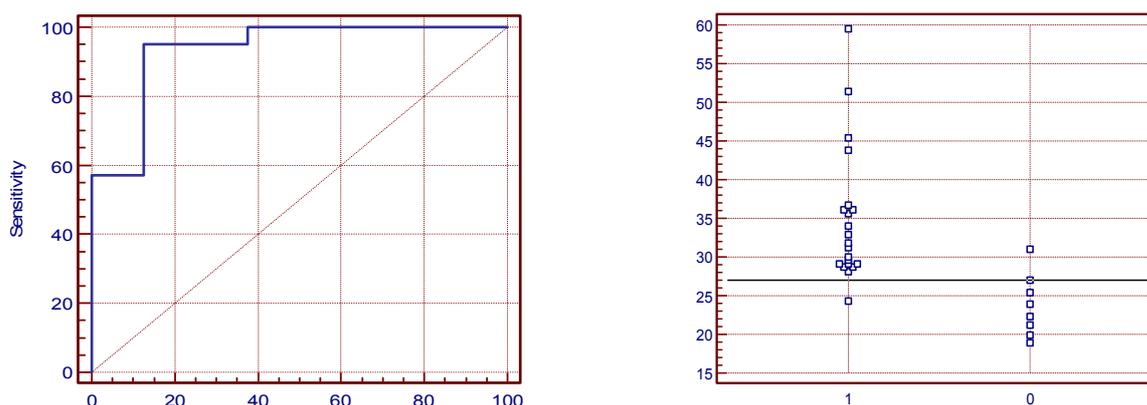


Рис.4.3.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания IL-10+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ со своевременными родами (1) и прерыванием беременности до 22 недель (0).

Кроме того, нами был разработан способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе (патент РФ №2755269 от 14.09.2021г.). Так, при относительном содержании IL-4+ моноцитов равном 26,7% или менее прогнозируют преждевременные роды. По результатам ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,885, чувствительность способа составляет 77,8%, специфичность 95,7%, точность 90,6%.

Преимуществами данного способа являются хорошая воспроизводимость метода, простота и доступность выполнения методики, простота в интерпретации результатов. Способ позволяет с ранних сроков гестации прогнозировать преждевременные роды у женщин с ПНБ (рис.4.3.2.).

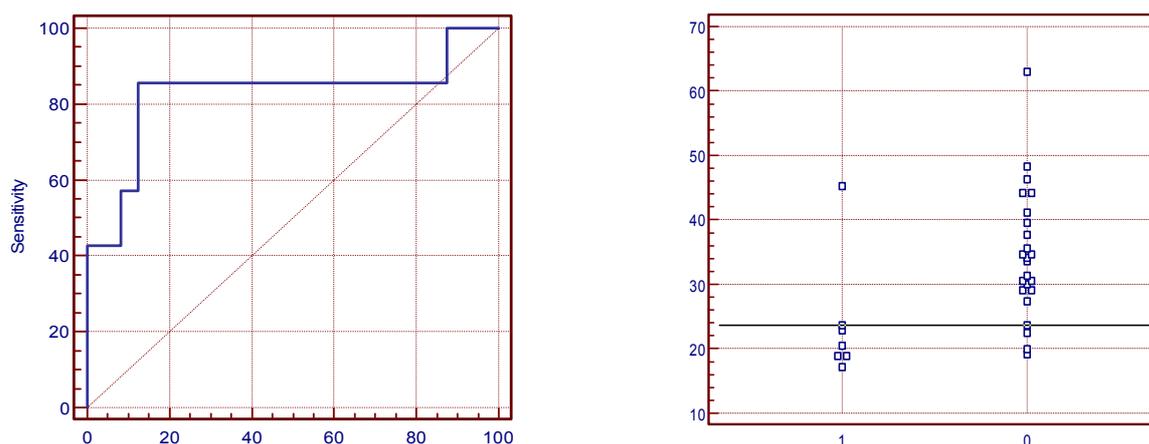


Рис.4.3.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания IL-4+ моноцитов в периферической венозной крови у женщин с ПНБ со своевременными родами (1) и преждевременными родами (0).

При оценке соотношения относительного содержания моноцитов, продуцирующих  $IFN\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, нами было выявлено повышение соотношения  $IFN\gamma+$ /IL-4+ моноцитов у женщин с ПНБ и прерыванием беременности до 22 недель по сравнению с показателями женщин с ПНБ, чья беременность завершилась своевременными родами ( $p=0,014$ ). Достоверных различий в соотношениях  $IFN\gamma+$ /IL-6+ и  $IFN\gamma+$ /IL-10+ моноцитов во всех группах

женщин в зависимости от исхода беременности выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл.4.3.2.).

Таблица 4.3.2.

Характеристика соотношения относительного содержания моноцитов, продуцирующих  $IFN\gamma+$ ,  $IL-10+$ ,  $IL-4+$  и  $IL-6+$ , у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода беременности

Показатель, раз	Исход беременности		
	Своевременные роды (n=31)	Преждевременные роды (n=8)	Прерывание беременности до 22 недель (n=9)
$IFN\gamma+/IL-4+$	1,85 (1,34 – 2,17)	2,26 (1,76 – 3,36)	2,41 (1,61 – 3,47) <i>p=0,014</i>
$IFN\gamma+/IL-6+$	0,86 (0,57 – 0,94)	0,81 (0,60 – 0,98)	0,66 (0,43 – 0,75)
$IFN\gamma+/IL-10+$	1,50 (1,10 – 2,01)	1,92 (1,83 – 2,36)	2,14 (1,28 – 2,93)

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями групп с прерыванием беременности до 22 недель и своевременными родами по критерию Манна-Уитни.

Также, для уточнения баланса продуцируемых про- и противовоспалительных цитокинов, нами было проведено сравнение соотношений  $IL-6+/IL-4+$ ,  $IL-6+/IL-10+$  моноцитов у женщин с ПНБ в зависимости от исхода беременности. Выявлено, что у беременных с ПНБ и прерыванием беременности до 22 недель отмечалось повышение соотношения  $IL-6+/IL-4+$  и  $IL-6+/IL-10+$  по сравнению с женщинами с ПНБ и своевременными родами ( $p=0,003$  и  $p=0,001$  соответственно) (табл. 4.3.3., рис.4.3.3., 4.3.4.). Полученные результаты характеризуют преобладание выработки  $IL-6$  над противовоспалительными цитокинами.

Таблица 4.3.3.

Характеристика соотношения относительного содержания IL-6+ моноцитов к IL-4+ и IL-10+ моноцитам у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода беременности

Показатель, раз	Исход беременности		
	Своевременные роды (n=31)	Преждевременные роды (n=8)	Прерывание беременности до 22 недель (n=9)
IL-6+/IL-4+	2,41 (2,03 – 2,55)	2,79 (2,55 – 3,50)	3,72 (3,40 – 4,13) <i>p=0,003</i>
IL-6+/IL-10+	2,21 (1,93 – 2,41)	2,41 (2,14 – 3,68)	2,95 (2,91 – 2,97) <i>p=0,001</i>

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями групп с прерыванием беременности до 22 недель и своевременными родами по критерию Манна-Уитни.

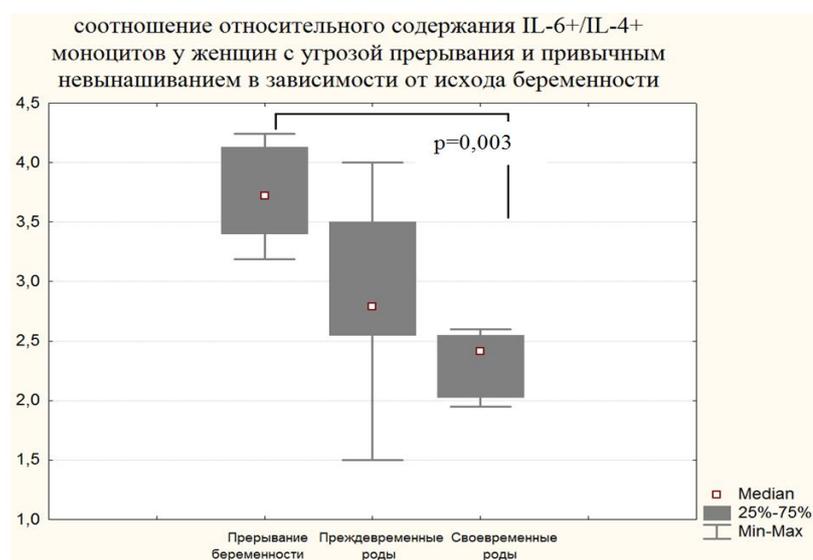


Рис.4.3.3. Соотношение IL-6+/IL-4+ моноцитов у женщин с ПНБ в зависимости от исхода беременности

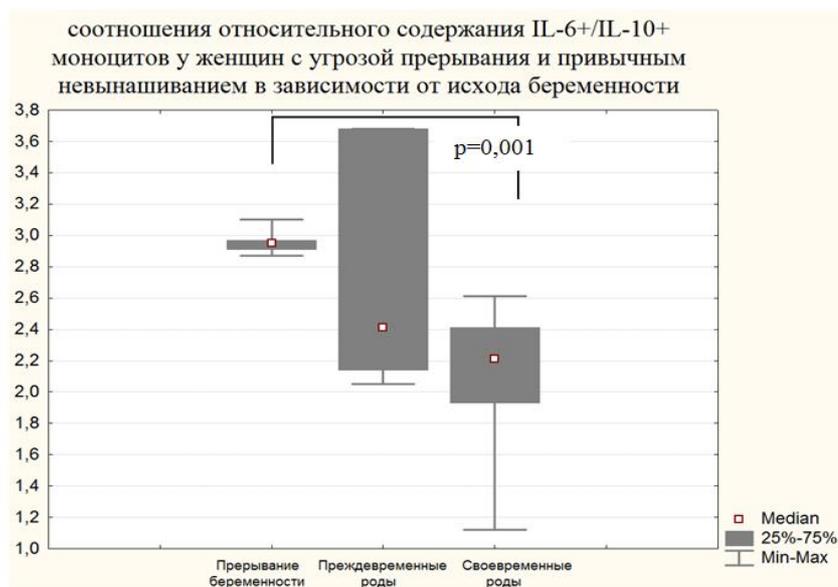


Рис.4.3.4. Соотношение IL-6+/IL-10+ моноцитов у женщин с ПНБ в зависимости от исхода беременности

Таким образом, женщины с угрозой прерывания и ПНБ, чья беременность завершилась прерыванием до 22 недель, характеризовались снижением уровня IL-10+ и IL-4+ моноцитов, а также повышением соотношения относительного содержания моноцитов, обладающих провоспалительными свойствами. Уровень относительного содержания IL-10+ моноцитов равный 27,0% или менее можно использовать в качестве критерия для прогнозирования прерывания беременности (самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность) в сроке гестации до 22 недель (чувствительность - 87,5%, специфичность - 95,2%, точность - 93,1%). При завершении беременности преждевременными родами также отмечалось снижение IL-10+ и IL-4+ моноцитов. Уровень относительного содержания IL-4+ моноцитов равный 26,7% и менее можно использовать в качестве критерия для прогнозирования преждевременных родов (чувствительность - 77,8%, специфичность - 95,7%, точность - 90,6%).

#### 4.4. Характер экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ

В репрограммировании моноцитов в классически активированные (M1) или альтернативно активированные (M2) клетки важную роль играют сигнальные пути STAT и их правильная количественная регуляция. STAT1 - сигнальный путь, который активируется IFN $\gamma$ , способствует репрограммированию моноцитов в M1 фенотип. Сигнальный путь STAT3 участвует в репрограммировании моноцитов как в M1, так и в M2 фенотип. В большей степени STAT3 активируется IL-6 и согласно механизму положительной обратной связи увеличивает экспрессию последнего. Сдвиг в сторону моноцитов, вырабатывающих провоспалительные цитокины, значительно увеличивает риск потери беременности и развития осложнений.

Согласно данным проведенного анализа, было выявлено повышение экспрессии мРНК STAT3 в моноцитах у женщин с ПНБ по сравнению с параметрами контрольной группы ( $p=0,004$ ). Статистически значимых различий по уровню экспрессии мРНК STAT1 в сравниваемых группах выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 4.4.1.). Соотношение мРНК STAT1/STAT3 в моноцитах у женщин обеих групп не различалось ( $p>0,05$ ) (табл. 4.4.2.).

Таблица 4.4.1.

Особенности экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ в I триместре

Показатель, кол-во копий пар*10 <sup>3</sup>	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (n=23)
STAT1	11,30 (0,00-21,00)	15,00 (6,00-27,00)
STAT3	0,60 (0,00-4,10)	11,00 (2,90-23,00) <i>p=0,004</i>

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

Таблица 4.4.2.

Характеристика соотношения экспрессии мРНК STAT1/STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ в I триместре

Показатель, раз	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (n=23)
STAT1/STAT3	3,65 (0,00 – 15,83)	0,93 (0,50-2,05)

При оценке уровня экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода настоящей беременности статистически значимых различий между всеми группами выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 4.4.3.).

Результаты оценки соотношения мРНК STAT1/STAT3 в моноцитах женщин с ПНБ в зависимости от исхода беременности представлены в таблице 4.4.4. Нами не было выявлено статистически значимой разницы данного показателя среди всех сравниваемых групп ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 4.4.3.

Особенности экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода беременности

Показатель, кол-во копий пар*10 <sup>3</sup>	Исход беременности		
	Своевременные роды (n=21)	Преждевременные роды (n=4)	Прерывание беременности до 22 недель (n=4)
STAT1	16,00 (10,00 – 29,00)	3,20 (0,00 – 13,70)	15,00 (7,50 - 48,00)
STAT3	18,00 (5,80 – 25,00)	5,10 (0,00 – 15,10)	11,5 (0,00 – 26,00)

Таблица 4.4.4.

Характеристика соотношения экспрессии мРНК STAT1/STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода беременности

Показатель, раз	Исход беременности		
	Своевременные роды (n=21)	Преждевременные роды (n=4)	Прерывание беременности до 22 недель (n=4)
STAT1/STAT3	0,94 (0,69 – 1,93)	0,16 (0,00 – 1,19)	1,72 (0,32 – 8,90)

Таким образом, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ отмечается повышение экспрессии мРНК STAT3 в моноцитах по сравнению с контрольной группой.

**Влияние *in vitro* супернатантов 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ на экспрессию мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности**

В нашем исследовании была проведена серия экспериментов по оценке влияния супернатантов (СН) 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ на экспрессию мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности *in vitro*. Для сравнения использовали СН 24-часовых культур моноцитов женщин с неосложненным течением беременности. В качестве контроля использовали моноциты женщин с физиологической беременностью, культивируемые в Среде PRMI-1640 без добавления СН. Супернатанты 24-часовых культур моноцитов (СН Мо), взятых от женщин как с физиологической беременностью (ФБ), так и от женщин с ПНБ, в одинаковой мере снижали экспрессию STAT1 относительно показателей контроля ( $p=0,014$  и  $p=0,003$  соответственно). Схожая динамика

изменений прослеживалась и при оценке экспрессии STAT3, которая значительно угнеталась под действием СН моноцитов от женщин с ФБ и женщин с ПНБ ( $p=0,012$  и  $p=0,007$  соответственно) (табл. 4.4.3., рис.4.4.1.- 4.4.2.).

Таблица 4.4.3.

Оценка влияния супернатантов 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ на экспрессию мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности

Показатель, кол-во копий пар*10 <sup>3</sup>	Мо+Среда PRMI-1640 (n=23)	Мо+СН ФБ (n=15)	Мо+СН ПНБ (n=12)
STAT1	8,50 (0,64 – 19,00)	0,51 (0,00 – 3,05) $p=0,014$	0,55 (0,00 – 3,35) $p=0,003$
STAT3	0,60 (0,00 – 4,10)	0,00±0,00 $p=0,012$	0,00±0,00 $p=0,007$

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия между показателями групп Мо+СН ФБ и Мо+СН ПНБ по сравнению с Мо+Среда PRMI-1640 по критерию Манна-Уитни.

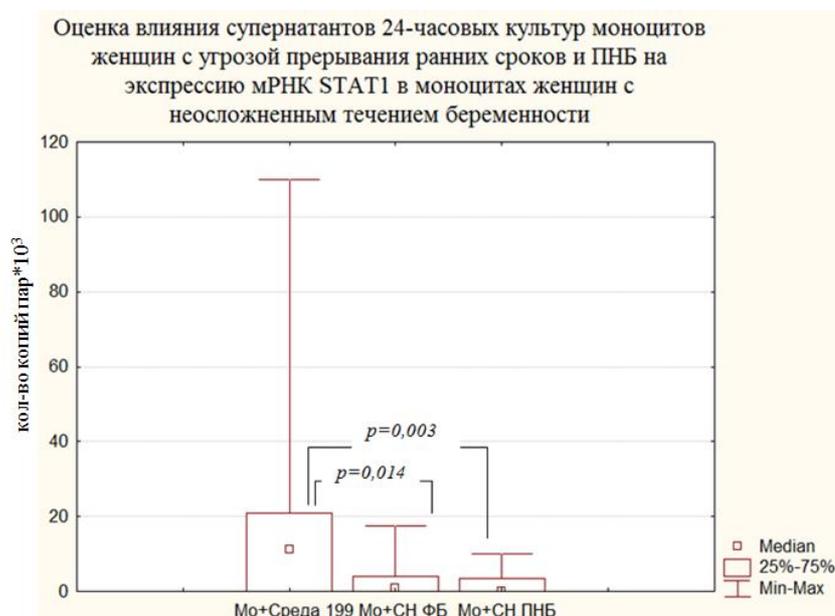


Рис. 4.4.1. Влияние на экспрессию STAT1 СН моноцитов от женщин с ПНБ и ФБ по сравнению с контролем

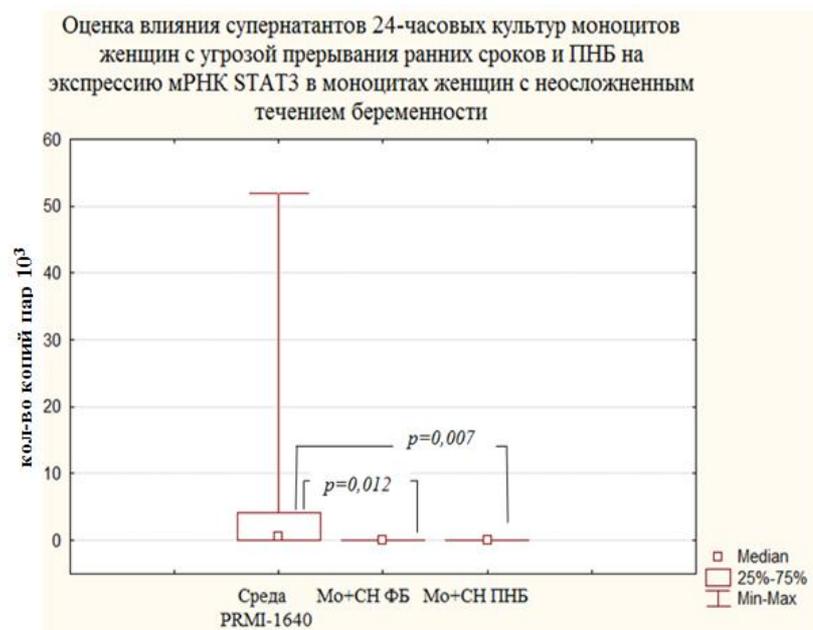


Рис. 4.4.2. Влияние на экспрессию STAT3 СН моноцитов от женщин с ПНБ и ФБ по сравнению с контролем

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о наличии факторов, подавляющих экспрессию STAT1 и STAT3, в супернатантах 24-часовых культур как женщин с неосложненной беременностью, так и женщин с угрозой прерывания и ПНБ, что может свидетельствовать о наличии аутокринной регуляции.

## Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Привычное невынашивание беременности остается одной из основных проблем современного акушерства [2; 23; 45; 93]. Несмотря на многочисленные разработанные методы диагностики и лечения, частота данной патологии не имеет тенденции к снижению [45]. Причины ПНБ чрезвычайно многообразны. В большинстве случаев имеется сочетание нескольких факторов, действующих одновременно или последовательно, и в итоге вызывающих самопроизвольное прерывание беременности [67]. Согласно данным литературы, ведущими причинами ПНБ являются генетические, эндокринные, иммунологические (аутоиммунные, аллоиммунные) нарушения, инфекционный фактор, изменения системы гемостаза, аномалии развития матки [105]. Одной из ведущих причин самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков являются иммунологические нарушения [19; 184; 205].

В настоящее время большое значение уделяется изучению факторов риска у женщин с ПНБ. Данный подход позволит выделить группы женщин с определенными факторами риска на данную патологию, учесть и устранить управляемые факторы риска, а также подобрать необходимые профилактические и лечебные мероприятия во время прегравидарной подготовки [37; 68].

В условиях клиники и женской консультации №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было проведено анкетирование 353 женщин, клинически проведено обследование 165 пациенток, 88 беременным выполнены иммунологические исследования в сроке гестации 5-12 недель. Наблюдение за каждой пациенткой проводилось в течение всей беременности и послеродовом периоде, оценивалось состояние новорожденного.

Были выделены следующие клинические группы:

- Основная группа - 111 женщин с клиническими признаками угрозы прерывания в сроке 5-12 недель и привычным невынашиванием прошли анкетирование и обследованы клинически, из них 59 женщинам выполнены иммунологические исследования;
- Контрольная группа - 242 женщины без признаков угрозы прерывания на момент обследования и без привычного невынашивания прошли анкетирование, из них 54 беременные обследованы клинически, 29 - выполнены иммунологические исследования.

Отбор женщин в исследование проводился согласно поставленной цели.

Возраст обследованных беременных женщин варьировал от 18 до 40 лет. Сравнительный анализ показал, средний возраст женщин основной группы был выше, и составил 32 (29 – 36) года, в контрольной группе - 30 (26 – 34) лет ( $p=0,0001$ ). Количество пациенток с ПНБ в возрасте до 30 лет составило 25,2%, в контрольной группе – 48,5% ( $p=0,000$ ). Преобладающее число беременных основной группы было в возрастном диапазоне 30-34 года и составило 45,1%, в группе контроля данный показатель составил 30,4% ( $p=0,01$ ). Возраст 35-40 лет в основной группе был у 29,7% женщин основной группы, в контроле – у 21,1% ( $p>0,05$ ). Таким образом, преобладающее количество женщин с ПНБ было в возрасте старше 30 лет (74,8%). Женщина с 30 до 35 лет находится в активном репродуктивном возрасте, а после 35 лет – в позднем репродуктивном возрасте, что свидетельствует о способности к деторождению. Однако, наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, длительных реабилитационных периодов после неудачных беременностей, дополнительное накопление экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, генных мутаций, суммарно может приводить к осложнениям беременности и неблагоприятным перинатальным исходам. Таким образом, данные нашего исследования согласуются с другими авторами, и возраст старше 30 лет является фактором риска развития угрозы прерывания у женщин с ПНБ [142; 163; 165].

Возраст отца будущего ребенка варьировал от 19 до 55 лет. Средний возраст мужчин в основной группе составил 33 (31 – 38) года, в контрольной - 31 (28 – 36) год ( $p=0,0001$ ). В основной группе 16,8% мужчин были в возрасте до 30 лет, тогда как в группе контроля к данному возрастному диапазону относились 38,2% ( $p<0,05$ ). Несмотря на то, что после 30 лет процессы сперматогенеза сохранены, происходит накопление инфекционной патологии, генных мутаций, возможно снижение выработки тестостерона, изменение качества и активности сперматозоидов, формирование заболеваний предстательной железы различного генеза, что может неблагоприятно сказываться на планировании беременности и ее дальнейшем течении [137; 179].

При оценке материально-бытовых условий своих семей женщины сравниваемых групп с одинаковой частотой оценили их как хорошие: 76,5% - основная группа, 81,7% - контрольная группа ( $p>0,05$ ), как удовлетворительные – 22,5% и 17,9% соответственно ( $p>0,05$ ). Однако беременные с ПНБ чаще проживали в собственном доме (36,1% и 20,7%,  $p=0,003$ ), тогда как женщины контрольной группы – в арендуемом жилье (15,1% и 6,5%,  $p=0,032$ ). Также в основной группе среднемесячный доход на одного члена семьи был достоверно больше 15 000 рублей по сравнению с группой контроля (74,5% и 62%,  $p=0,039$ ). Более благоприятные условия проживания и более высокий уровень материального достатка, вероятно, связан с более старшим возрастом женщин и их мужей, к моменту которого отмечается наличие стабильной работы и заработка [82; 94].

При оценке пищевого поведения было отмечено, что в обеих группах преобладало число беременных, принимающих пищу 3-4 раза в день (61,5% и 68,9%,  $p>0,05$ ). Было установлено, что женщины основной группы реже досаливали приготовленную пищу (15,5% и 7,6%,  $p=0,038$ ), реже употребляли газированные напитки (35,2% и 49,6%,  $p=0,016$ ), реже в течение недели в рационе употребляли рыбу (3,6% и 8,6%,  $p>0,05$ ) и мясо птицы (65,4% и 50,6%;  $p=0,016$ ). Дефицит животного белка, полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов, фолиевой кислоты, витаминов способствует развитию осложнений беременности,

таких как дефект нервной трубки плода, фетоплацентарная недостаточность, анемия, синдром задержки развития плода, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, что может приводить к досрочному прерыванию беременности и ухудшению перинатальных исходов [16; 18; 31; 160; 199]. Однако, женщины с ПНБ чаще употребляли алкогольные напитки до и в ранние сроки беременности (36,5% и 21,6%,  $p=0,005$ ). Алкоголь обладает тератогенным эффектом, значительно повышает риск самопроизвольного прерывания беременности, формирования врожденных пороков и задержку развития плода, умственную отсталость [33; 94; 131; 133; 203].

Беременные основной группы чаще указывали на начало половой жизни до 18 лет: 50,0% в основной группе, 36,7% - в группе контроля ( $p=0,03$ ). Начало половой жизни до вступления в брак было сопоставимо в обеих группах и составило 89,8% - в основной и 89,4% - в контрольной. По среднему количеству половых партнеров беременные исследуемых групп также не различались ( $p>0,05$ ). Однако обращает на себя внимание, что наступление первой беременности после начала половой жизни в контрольной группе было позже и составило 5 (3 – 9) лет, тогда как в основной – через 4 (2 – 6) лет ( $p=0,009$ ). При сравнительном анализе методов контрацепции, 65,5% женщин с ПНБ и 53,6% женщин группы контроля указывали на отсутствие контрацепции ( $p>0,05$ ), при этом с одинаковой частотой использовались барьерные методы (18,2% и 18,8%, соответственно) и гормональные контрацептивы (3,6% и 4,6%, соответственно) ( $p>0,05$  во всех случаях). Таким образом, ранний сексуальный дебют, отсутствие контрацепции способствует распространению инфекций, передающихся половым путем, развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, наступлению нежелательной беременности и ее прерыванию, что соответствует литературным данным [35; 53].

При оценке гинекологического анамнеза было установлено, что у женщин основной группы чаще в анамнезе был диагностирован острый и/или хронический эндометрит (18,9% и 1,2%,  $p=0,0001$ ). Воспалительные заболевания органов малого таза являются одной из самых распространенных групп заболеваний в

гинекологической практике, которые негативно влияют как на репродуктивную систему, так и на качество жизни женщины [44]. Данная группа заболеваний напрямую способна приводить к развитию ПНБ, бесплодия, внематочной беременности [17; 84; 169]. Хронический эндометрит является одной из ведущих причин развития ПНБ, зачастую протекая в стертой клинической форме [45]. Ряд исследований показывает, что на фоне хронического эндометрита изменяются локальные иммунные реакции, проявляющиеся в повышенной активации гуморального и клеточного звеньев воспалительного ответа. Неадекватная локальная иммунная реакция способствует нарушению имплантации и плацентации, что в конечном итоге приводит к прерыванию беременности [60]. Также у женщин с ПНБ чаще был диагностирован эндометриоз (26,1% и 12,9%,  $p=0,003$ ). Эндометриоз способствует увеличению количества воспалительных клеток в перитонеальной жидкости, формированию эндометриальных кист яичников и нарушению формирования нормального эндометрия. Данные нарушения в периимплантационном периоде могут приводить к неблагоприятным исходам для матери и плода, а именно к прерыванию беременности, преждевременным родам, предлежанию плаценты, преждевременному разрыву плодных оболочек, преждевременной отслойке плаценты, преэклампсии [76; 83; 85; 101; 102; 178]. Таким образом, полученные нами данные согласуются с мировой литературой, и отягощенный гинекологический анамнез является фактором риска развития угрозы прерывания у женщин с ПНБ.

Женщины основной группы чаще указывали на наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем по сравнению с женщинами контрольной группы (42,6% и 20,2%,  $p=0,0001$ ), а в частности, хламидийной (13,9% и 5,9%,  $p=0,023$ ), уреаплазменной (26,9% и 13,1%,  $p=0,003$ ) и микоплазменной инфекции (10,2% и 1,7%,  $p=0,001$ ). Установлено, что хламидийная инфекция является наиболее частым возбудителем воспалительных заболеваний, способствуя развитию морфофункциональных изменений эндометрия и хроническому воспалительному процессу [161]. При длительной бессимптомной персистенции сочетанной инфекции происходит изменение

гемостаза и локальных иммунных реакций, что с ранних сроков беременности нарушает процессы ангиогенеза, формирование хориона и плацентацию [155; 164]. Согласно данным исследований, уреоплазменная и микоплазменная инфекция повышает риск преждевременного разрыва плодных оболочек и развития хориоамнионита [117]. Сочетанная урогенитальная инфекция является фактором риска развития таких осложнений беременности, как самопроизвольное прерывание, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, внутриутробное инфицирование и задержка развития плода [36; 52; 121; 130].

Женщины с ПНБ чаще указывали на наличие оперативных вмешательств на органах малого таза по сравнению с женщинами контрольной группы (43,2% и 21,7%,  $p=0,0001$ ), в частности по поводу устранения причин бесплодия (10,2% и 1,3%,  $p=0,001$ ) и аномалий развития половых органов (6,2% и 0,4%,  $p=0,003$ ), по поводу внематочной беременности (9,1% и 0,9%,  $p=0,001$ ), что также соотносится с литературными данными [130; 196].

При оценке репродуктивной функции в группе женщин с ПНБ настоящая беременность в среднем была 4 по счету (3 - 5), тогда как в группе контроля – 2 (1 - 3) ( $p=0,0001$ ). Беременные основной группы указывали на развитие признаков угрозы прерывания ранних сроков и угрожающих преждевременных родов в анамнезе чаще женщин контрольной группы, что составило 90,1% против 24,1% ( $p=0,0001$ ) и 20,7% против 8,7% ( $p=0,003$ ) соответственно. Своевременные роды в анамнезе чаще были у женщин с неосложненным течением беременности (52,7% и 38,7%,  $p=0,018$ ), тогда как преждевременные роды в анамнезе – чаще происходили в основной группе (12,6% и 6,2%,  $p>0,05$ ), однако статистически значимых различий выявлено не было. Хирургические аборт в анамнезе отмечались с одинаковой частотой в обеих группах (20,7% и 21,6%,  $p>0,05$ ), при этом осложнения после данного вмешательства были чаще у женщин с ПНБ (4,5% и 0,8%,  $p>0,05$ ). Таким образом, у женщин основной группы чаще отмечались внутриматочные вмешательства, которые в ряде случаев завершались развитием осложнений. Выскабливание полости матки приводит к нарушению рецепторной

функции эндометрия, развитию хронического эндометрита, образованию синехий в полости матки [61; 97]. Внутриматочные синехии способствуют развитию фиброза эндометрия с частичной или полной облитерацией полости матки и/или цервикального канала. На данном фоне формируются изменения иммунных реакций и гемостаза на локальном уровне, нарушая процессы инвазии, имплантации плодного яйца, адекватного ангиогенеза, что может приводить к прерыванию беременности. [155; 164]. Также ввиду механического расширения цервикального канала и дальнейшего кюретажа возможно формирование истмико-цервикальной недостаточности, что приводит к развитию угрозы прерывания, самопроизвольному выкидышу и преждевременным родам [60; 97; 143; 158].

При оценке соматической патологии в анамнезе у женщин с ПНБ чаще отмечались заболевания щитовидной железы (16,0% и 4,9%,  $p=0,002$ ), а также сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний (20,0% и 8,85%,  $p=0,008$ ). Гормоны щитовидной железы оказывают большое влияние на благоприятное течение беременности. При гипертиреозе имеется высокий риск развития преждевременных родов, формирования пороков развития плода, преэклампсии, ЗРП [60; 159]. Гипотиреоз при беременности способен вызывать такие осложнения как преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, гипертензивные расстройства [60; 159]. Таким образом, полученные нами результаты и данные литературы согласуются, и заболевания щитовидной железы являются фактором риска развития угрозы прерывания у женщин с ПНБ. При этом сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний может быть связано с более старшим возрастом пациенток основной группы, особенностей пищевого поведения, наличия хронических воспалительных процессов.

При самооценке собственного здоровья женщины с ПНБ чаще характеризовали свое здоровье как удовлетворительное (38,5% против 24,0%;  $p=0,007$ ). Данный показатель отражает более критическое отношение к здоровью у женщин основной группы, которое формируется из отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, наличия сочетанной экстрагенитальной патологии.

Оценка медицинской активности показала, что женщины основной группы чаще обращались за медицинской информацией к медицинским сотрудникам (79,3% и 68,4%,  $p=0,048$ ), тогда как женщины контрольной группы чаще обращались к ресурсам интернета и телевидения ( $p>0,05$ ). Полученные данные отражают степень тревожности по поводу состояния своего здоровья, желание пройти полный курс прегравидарной подготовки перед беременностью.

Женщины с ПНБ чаще проходили прегравидарную подготовку (75,0% и 42,9%,  $p=0,001$ ), при этом в полном объеме данный курс был пройден у 48,2% женщин, а в частичном объеме – у 26,8% женщин, не проходили прегравидарную подготовку 25,0% женщин. При незавершенном курсе и отсутствии прегравидарной подготовки в данной группе пациенток чаще наблюдались осложнения течения настоящей беременности и неблагоприятные исходы. Женщины основной группы обращались в женскую консультацию по беременности в более ранние сроки, по сравнению с контрольной группой, что составило 6 (5 – 6) недель и 7 (5 – 9) недель соответственно ( $p=0,002$ ). Полученные данные отражают необходимость проведения полного курса реабилитации после неудачной беременности и тщательную подготовку перед планированием будущей беременности, более внимательное наблюдение за беременной, начиная с ранних сроков.

При постановке на учет женщины основной и контрольной группы прошли анкетирование с целью выявления психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД). У большинства женщин обеих групп отмечался оптимальный тип ПКГД: 73,8% в основной группе и 79,2% - в контрольной ( $p>0,05$ ). Оптимальный тип характеризуется отсутствием тревоги по отношению к своей беременности, женщина продолжает вести активный образ жизни, выполняет все необходимые обследования, отношения в семье гармоничные [58]. Эйфорический тип также отмечается с одинаковой частотой в обеих группах: 27,1% в основной группе и 26,2% в контрольной ( $p>0,05$ ). Данный тип ПКГД характеризуется гиперболиризованным отношением к своей беременности и будущему ребенку, преувеличению трудностей, изменению отношений в семье и требованию

повышенного внимания. Женщины с эйфорическим типом ПКГД не выполняют все рекомендации и назначения врача [58]. Гипогестогнозический тип ПКГД отмечается у 5,6% женщин основной группы и 1,8% контрольной ( $p>0,05$ ). Данный тип ПКГД отмечается у женщин, которые не готовы менять свой образ жизни, активно продолжают работать или учиться, у них недостаточно времени на посещение врачей и выполнение рекомендаций. Отношения в семье характеризуются недоразвитостью родительских чувств, эмоциональным отвержением [58]. Тревожный тип ПКГД отмечался у 8,4% женщин основной группы и 2,3% контрольной ( $p=0,021$ ). Данный тип характеризуется повышенной тревогой, что влияет на ее общее состояние здоровья, неуверенностью в своих силах. Тревога может быть как обоснованной, так и переоценкой имеющихся проблем. Отношения в семье могут складываться напряженно на фоне конфликтов. Женщины с данным типом ПКГД нуждаются в помощи психолога [58]. Также длительная стрессовая ситуация способствует возбуждению симпатической нервной системы с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и выработкой биомаркеров, связанных со стрессом. К медиаторам стресса относятся глюкокортикоиды, кортикотропин-рилизинг гормон, адренкортикотропный гормон (АКТГ), катехоламины и другие, способствующие изменению цитокиновых профилей, связанных с адаптацией материнского иммунитета. Данные процессы оказывают влияние на имплантацию и инвазию трофобласта, нарушая их, тем самым повышая риск прерывания беременности [156]. Таким образом, полученные нами данные об увеличении числа беременных с тревожным типом могут быть одной из причин развития неблагоприятного фона для дальнейшего пролонгирования беременности.

Клиническое обследование было выполнено 165 женщинам. В основной группе на момент обследования все женщины имели признаки угрозы прерывания. У 98,2% женщин отмечались тянущие боли внизу живота и пояснице, у 19,8% женщин – кровянистые выделения из половых путей, у 27,4% - признаки отслойки плодного яйца по данным УЗИ.

В общем анализе крови у женщин с ПНБ отмечалось повышение относительного содержания моноцитов 6,0 (4,7 – 7,0) % и 5,0 (4,5 – 5,6) % ( $p=0,0005$ ), а также лимфоцитов 27,35 (24,6 – 31,8) % и 24,0 (19,5 – 27,4) % ( $p=0,0001$ ), однако данные показатели находились в пределах референсных значений. Отклонений в других лабораторных показателях выявлено не было в обеих группах.

При проведении ИФА с целью определения иммуноглобулинов классов М,А и G к инфекциям, у женщин с ПНБ чаще выявлялись маркеры активной вирусной моноинфекции (31,2% и 6,9%;  $p=0,023$ ) и маркеры хронической бактериально-вирусной инфекции (29,5% и 6,9%; $p=0,032$ ), а также антитела класса IgM к Herpes simplex virus (23,0% и 3,5%;  $p=0,044$ ). В основной группе чаще имелись маркеры активной бактериальной микст-инфекции (13,1% и 0,0%) и острой бактериально-вирусной инфекции (16,4% и 0,0%), также чаще выявлялись IgA и IgG АТ к Chlamydia trachomatis (14,3% и 3,9%), Ureaplasma urealiticum (11,5% и 6,9%), Mycoplasma hominis (19,7% и 13,8%), однако статистически значимых различий не выявлено. Согласно данным литературы, при беременности ввиду развития физиологического иммунодефицита зачастую происходит активация латентно текущих и хронических инфекций. Вирусная инфекция, как при остром, так и при латентном течении способствует поражению эндотелия сосудов, вызывая местные нарушения гемостаза и локальных иммунологических реакций. С ранних сроков беременности данный комплекс изменений приводит к нарушению процессов инвазии трофобласта, оказывает эмбриотоксический эффект на плод, приводит к развитию плацентарной недостаточности. В дальнейшем происходит инфицирование плодных оболочек и пуповины с развитием хориоамнионита и воспалительных реакций кожных покровов и слизистой дыхательных путей плода [74; 77; 79]. Данные изменения проявляются повышенной выработкой провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , хемокинов, а также активацией синтеза простагландинов, что приводит к развитию родовой деятельности и преждевременным родам, а также преждевременному разрыву плодных оболочек, поражению центральной нервной

системы плода, сепсису [52]. Инфицирование околоплодных вод в большинстве случаев протекает без клинических признаков хориоамнионита, однако часто ассоциировано с развитием таких осложнений как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты [52; 186]. Согласно данным литературы, риск внутриутробного инфицирования плода и рождения ребенка с признаками врожденной пневмонии, энцефалитом, менингитом, конъюнктивитом и другими инфекционными поражениями составляет до 44% [52; 136]. Считается, что инфекционный фактор играет ведущую роль при развитии поздних самопроизвольных выкидышей, очень ранних и ранних преждевременных родах, тем самым внося существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности новорожденных [52]. Таким образом, полученные нами результаты течения и исходов беременности у женщин основной группы, а также данных о состоянии новорожденных и их заболеваемости согласуются с данными других исследователей о роли инфекционного фактора в структуре прерывания беременности при ПНБ.

У женщин основной группы в первом и втором триместрах беременность протекала на фоне угрозы прерывания ( $p=0,0001$ ), а также у 14,9% женщин развилась истмико-цервикальная недостаточность ( $p=0,025$ ). В третьем триместре в основной группе чаще наблюдались угрожающие преждевременные роды ( $p=0,002$ ) и истмико-цервикальная недостаточность ( $p=0,029$ ). Плацентарная недостаточность у беременных основной группы отмечалась у 30,0% женщин.

Анализ исходов настоящей беременности показал, что у женщин с ПНБ в 1 случае (0,9%) произошел ранний самопроизвольный выкидыш, в 2 случаях (1,8%) — поздний самопроизвольный выкидыш, в 16 случаях (14,4%) - неразвивающаяся беременность, в 15 случаях (13,5%) - преждевременные роды, и в 77 случаях (69,4%) - своевременные роды. В группе контроля у всех женщин произошли своевременные роды. При оценке течения родов было установлено, что роды через естественные родовые пути произошли у 38,0% женщин основной группы и у 63,0% - контрольной ( $p=0,006$ ). Родоразрешение путем операции кесарево сечение в основной группе произошло у 62,0% женщин, в контрольной – в 37,0%

( $p=0,006$ ). С признаками асфиксии различной степени родилось 8 детей (8,9%) в основной группе и 1 ребенок (1,9%) – в контрольной. В основной группе в 2 случаях произошла антенатальная гибель плода (2,2%). Дети основной группы чаще находились на лечении в условиях ОРИТН по сравнению с группой контроля: 16,7% и 1,9% соответственно ( $p=0,015$ ). Также новорожденных от женщин с ПНБ чаще переводили на отделение выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники (15,6% и 1,9%,  $p=0,02$ ). При оценке выявленной патологии дети основной группы чаще рождались с дыхательными нарушениями (21,1% и 1,9%,  $p=0,003$ ), представленные врожденной пневмонией (21,1% и 1,9%,  $p=0,003$ ), перинатальными поражениями центральной нервной системы (14,4% и 1,9%,  $p=0,029$ ), церебральной ишемией (14,4% и 0,0%,  $p=0,009$ ), неонатальной желтухой (22,2% и 1,9%,  $p=0,002$ ). При этом среди доношенных детей основной группы 5 новорожденных были переведены из родильного зала в ОРИТН ввиду тяжести состояния.

При гистологическом исследовании плацентарной ткани от 12 женщин с преждевременными родами описывается лимфо-лейкоцитарный базальный децидуит, поствоспалительный склероз стромы стволовых ворсин, облитерационная ангиопатия артерий стволовых ворсин, дилатация венозного русла, участки с нарушением созревания ворсин – промежуточные незрелые ворсины. Согласно гистологическим заключениям у 10 женщин отмечалась хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, в 2 случаях – декомпенсированная плацентарная недостаточность, очаговые отслойки плаценты. Полученные нами результаты отражают более тяжелое течение беременности и развитие гестационных осложнений у женщин с ПНБ, которые также могут быть связаны с выявленными нами факторами риска в данной группе пациенток. Различные осложнения беременности приводили к неблагоприятным перинатальным исходам у женщин с ПНБ.

Согласно мировым исследованиям, важную роль в патогенезе привычного невынашивания беременности играют иммунологические факторы, среди

которых особую роль уделяют системе врожденного иммунитета [56]. В нашем исследовании была проведена оценка функциональной активности и дифференцировки моноцитов, внутриклеточно продуцирующих  $IFN\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-6.

Известно, что при физиологической беременности преобладает противовоспалительный тип иммунного ответа (M2) с преобладанием продукции противовоспалительных цитокинов [28; 154]. Тогда как сдвиг в сторону провоспалительного ответа (M1) и выработка соответствующих цитокинов приводит к прерыванию беременности или ее осложнениям. Для успешного пролонгирования беременности необходим баланс про- и противовоспалительных цитокинов [29; 154]. Известно, что IL-4 является противовоспалительным цитокином и способствует дифференцировке макрофагов в M2 популяцию, снижая выработку  $IFN\gamma$  [29; 175]. Так, IL-10 также является противовоспалительным цитокином и играет важную роль в дифференцировке макрофагов в M2 фенотип, подавляя выработку провоспалительных цитокинов макрофагами и снижая продукцию простагландинов, тем самым способствуя адекватной имплантации [29; 198; 201].

Согласно данным литературы, IL-6 обладает плеiotропным действием, в настоящее время его относят к провоспалительным цитокинам. IL-6 обладает провоспалительным действием за счет активации экспрессии молекул адгезии на эндотелии, а также синтеза белков острой фазы воспаления. Также IL-6 способствует активации пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов и усилению синтеза антител, переключению от первоначально развивающихся воспалительных реакций врожденного иммунитета на реакции приобретенного иммунитета [26]. В то же время есть исследования, которые сообщают о противовоспалительных свойствах IL-6, что объясняют его способность переводить острую фазу воспаления в хроническую с помощью мононуклеаров [197]. Результаты китайских ученых продемонстрировали возможность трофобластов экспрессировать IL-6, который в дальнейшем способствует дифференцировке макрофагов в M2 популяцию [126, 192]. Однако данных,

указывающих на способности макрофагов регулировать миграцию и инвазию трофобластов, в настоящее время недостаточно.

IFN $\gamma$  также обладает мощными провоспалительными свойствами, способствует нарушению инвазии трофобласта и способствуя развитию угрозы прерывания [32; 138]. Данные цитокины продуцируют Т-клетки, В-клетки, гранулоциты, макрофаги, моноциты, опухолевые и другие клетки [112]. В литературе нет данных, характеризующих выработку данных цитокинов моноцитами периферической крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ. Согласно ряду авторов, при раннем выкидыше отмечается резкое повышение количества макрофагов, внутриклеточно продуцирующих IFN $\gamma$  и IL-6, при этом при физиологической беременности отмечается повышение уровня IL-10+ макрофагов в децидуальной оболочке плаценты [56; 162; 132]. Большинство исследований свидетельствует о снижении выработки противовоспалительных и повышении экспрессии провоспалительных цитокинов [198]. Таким образом, полученные нами результаты о снижении относительного содержания моноцитов с противовоспалительными функциями в периферической крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ согласуются с общей концепцией мировой литературы.

В нашем исследовании мы установили, что у женщин с угрозой прерывания и ПНБ характерно более низкое содержание моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IL-10 и IL-4, по сравнению с показателями женщин контрольной группы. IL-4 и IL-10 – продуцирующие моноциты характеризуются противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами [154]. Также нами было установлено, что у женщин основной группы уровень IL-6 – продуцирующих моноцитов был выше, чем у женщин группы контроля. Тогда как статистически значимых различий в процентном содержании IFN $\gamma$ + клеток между показателями обеих групп выявлено не было. IFN $\gamma$  и IL-6 – продуцирующие моноциты характеризуются провоспалительными функциями [185]. Известно, что локальное воспаление, опосредованное клетками врожденного и приобретенного

иммунитета, необходимо для успешной имплантации и ремоделирования тканей в первом триместре. Согласно данным литературы, при неблагоприятном исходе беременности отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов [106].

Мы предполагаем, что у женщин с угрозой прерывания и ПНБ с ранних сроков беременности отмечается преобладание M1 популяции моноцитов и недостаточность M2, что проявляется в чрезмерной воспалительной реакции и подавлении противовоспалительного ответа. Данные изменения способствуют нарушению процессов плацентации и ангиогенеза, что приводит к развитию осложнений беременности.

Согласно результатам нашего исследования, у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в периферической венозной крови отмечалось преобладание моноцитов с провоспалительными функциями по отношению к моноцитам с противовоспалительными функциями по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности. Полученные данные также свидетельствуют о преобладании воспалительного компонента и недостаточности противовоспалительного ответа, начиная с ранних сроков беременности. Согласно данным литературы, в плацентарной ткани при преждевременных родах или преждевременном разрыве плодных оболочек также отмечается смещение соотношения в сторону провоспалительного ответа [116].

Нами был проведен ретроспективный анализ содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих  $IFN\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-6, в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода настоящей беременности. Нами было выявлено выраженное снижение количества IL-10<sup>+</sup> моноцитов у беременных с ПНБ, чья беременность завершилась преждевременными родами и прерыванием беременности до 22 недель (самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность), по сравнению с показателями женщин с ПНБ и своевременными родами. Однако наиболее низкие значения отмечались в группе женщин с ПНБ, чья беременность

завершилась прерыванием до 22 недель. На основании ROC-анализа нами были выявлены пороговые значения содержания IL-10 – продуцирующих моноцитов (27,0% и менее) в группе женщин с ПНБ, позволяющие прогнозировать прерывание беременности до 22 недель гестации (самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность) с высокой точностью (93,1%), чувствительностью (87,5%) и специфичностью (95,2%) (патент РФ №2751419 от 13.07.2021г.).

Нами установлено, что у беременных с ПНБ, чья беременность также завершилась преждевременными родами и прерыванием до 22 недель, отмечалось выраженное снижение количества IL-4+ моноцитов, по сравнению с показателями пациенток с ПНБ со своевременными родами. Данные сравнительного ROC-анализа показали наибольшую прогностическую значимость данного показателя для женщин с ПНБ, чья беременность завершилась преждевременными родами. На основании полученных результатов, нами были выявлены пороговые значения IL-4 – продуцирующих моноцитов (26,7% или менее) в группе с ПНБ, позволяющие прогнозировать преждевременные роды с высокой точностью (90,6%), чувствительностью (77,8%) и специфичностью (95,7%) (патент РФ №2755269 от 14.09.2021г.).

При оценке результатов исследования, была обнаружена сходная динамика изменений показателей у женщин с ПНБ, чья беременность завершилась прерыванием в сроке до 22 недель и преждевременными родами. Однако при прерывании беременности до 22 недель гестации отмечалось наиболее выраженное снижение уровня моноцитов, продуцирующих противовоспалительные цитокины, и повышение популяции моноцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины. Согласно полученным данным можно предположить, что при прерывании беременности до 22 недель более стремительно развивается чрезмерная воспалительная реакция, приводящая к грубым нарушениям ангиогенеза и развития плаценты с ранних сроков гестации, направленная на отторжение плода. Вероятно, при завершении беременности

преждевременными родами, имелись дополнительные механизмы, способные компенсировать патологические процессы при угрозе прерывания и позволяющие пролонгировать беременность до определенного срока. Тот факт, что при преждевременных родах отмечается недостаточность M2 моноцитов в меньшей мере, предположительно, говорит о способности формирования противовоспалительного ответа ближе к адекватному, и возможности пролонгирования беременности на фоне хронического воспалительного процесса. Вместе эти данные подтверждают мнение о том, что отсутствие на ранних сроках соответствующих противовоспалительных реакций и чрезмерная воспалительная реакция могут привести к неблагоприятному течению беременности.

В нашей работе был проведен анализ сывороточного содержания IL-10, IL-6, IL-4 и IFN $\gamma$  в периферической крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ. Согласно нашим данным, отмечается более высокое сывороточное содержание IFN $\gamma$  у беременных с угрозой прерывания и ПНБ, тогда как в сывороточном содержании IL-10, IL-4 и IL-6 статистически значимых различий выявлено не было. Известно, что IFN $\gamma$  способствует активации иммунной системы в сторону провоспалительного ответа с целью цитотоксического воздействия на вирусные и некоторые бактериальные инфекции [197]. При этом у женщин с ПНБ нами было выявлено статистически значимое повышение маркеров острой вирусной инфекции. Полученные нами результаты о повышении сывороточного содержания IFN $\gamma$  могут свидетельствовать о запуске каскада реакций против вирусной инфекции, что может приводить к развитию осложнений беременности.

В репрограммировании моноцитов важную роль играют сигнальные пути STAT и их правильная количественная регуляция [122; 134]. Известно, что активация моноцитов под влиянием IFN $\gamma$  и других сигналов, опосредуемых через Toll-like-рецепторы, осуществляется через сигнальный путь STAT1 [59; 128]. Действие IL-10 осуществляется с вовлечением STAT3-сигнального пути, а IL-4 в большей степени с участием STAT6 пути [59]. Также, согласно данным литературы, активация STAT3 опосредуется связыванием IL-6 с его рецептором, а

активированный STAT3, в свою очередь, способствует усилению экспрессии IL-6 согласно действию положительной обратной связи [96; 108; 141]. Ввиду этого уровень повышения экспрессии STAT3 напрямую коррелирует со степенью воспалительного процесса [96; 141; 170]. В конечном итоге репрограммирование моноцитов определяется балансом между активацией STAT1 и STAT3/STAT6. Согласно данным исследований, STAT1 и STAT3 имеют перекрывающиеся сигнальные каскады и могут активироваться одними и теми же цитокинами и факторами роста, особенно интерферонами и цитокинами, принадлежащими к семейству IL-6 [122]. Воспалительная среда в ранние сроки беременности необходима для успешной имплантации и ангиогенеза [191]. Таким образом, способность нескольких цитокинов активировать как STAT1, так и STAT3 может отражать способность к балансированию иммунного ответа.

В нашем исследовании была проведена оценка экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ в первом триместре. У женщин с ПНБ было выявлено повышение экспрессии мРНК STAT3 в моноцитах по сравнению с параметрами контрольной группы. При оценке уровня экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах у женщин с угрозой прерывания и ПНБ в зависимости от исхода настоящей беременности статистически значимых различий между всеми группами получено не было. Соотношение STAT1/STAT3 было выше у женщин с прерыванием гестации до 22 недель, при этом наиболее низкий показатель был в группе с преждевременными родами, однако статистически значимых различий не выявлено. Можно предположить, что повышенный уровень IL-6+ моноцитов способствует повышению экспрессии мРНК STAT3, и согласно положительной обратной связи увеличивает выработку IL-6, что проявляется выраженной воспалительной реакцией. Полученные нами данные согласуются с данными мировых исследований. Таким образом, смещение репрограммирования в сторону моноцитов с провоспалительными свойствами способствует развитию чрезмерной воспалительной реакции и развитию угрозы прерывания.

Нами была проведена серия экспериментов по оценке влияния супернатантов (СН) 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ на экспрессию мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненным течением беременности *in vitro*. Супернатанты 24-часовых культур моноцитов, взятых от женщин как с физиологической беременностью, так и от женщин с ПНБ, в одинаковой мере снижали экспрессию STAT1 и STAT3 относительно показателей контроля ( $p < 0,05$  во всех случаях). Мы предполагаем, что наличие в супернатантах других цитокинов и хемокинов, вырабатываемых непосредственно моноцитами, способны подавлять экспрессию STAT1 и STAT3, что может свидетельствовать о наличии аутокринной регуляции. С другой стороны, возможна необходимость воздействия цитокинов и хемокинов, вырабатываемых другими клетками, для усиления экспрессии STAT3-сигнального пути и дифференцировки моноцитов в M2 популяцию. Мы предполагаем, что полученные результаты отражают сниженную воспалительную реакцию и неадекватный противовоспалительный ответ, что приводит к дисбалансу иммунного ответа и вырабатываемых цитокинов и, как следствие, развитию угрозы прерывания.



Рисунок 5.1. Схема участия моноцитов в патогенезе привычного невынашивания беременности

Таким образом, проведенные нами исследования, позволили выявить новые патогенетические механизмы развития угрозы прерывания у женщин с ПНБ, на основании которых разработаны методы прогнозирования исходов беременности у данной группы женщин.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами риска угрозы прерывания в I триместре у женщин с привычным невынашиванием являются: возраст женщины старше 30 лет (ОШ 2,82); редкое употребление мяса птицы (ОШ - 1,83); употребление алкогольных напитков до и во время беременности (ОШ - 2,09); начало половой жизни до 18 лет (ОШ – 1,71); острый и/или хронический эндометрит в анамнезе (ОШ – 18,59); эндометриоз (ОШ – 2,41); наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем (ОШ – 2,95), в частности, хламидийной (ОШ – 2,58), уреаплазменной (ОШ – 2,45) и микоплазменной инфекции (ОШ – 6,63); оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе (ОШ – 2,75), в частности, по поводу устранения причин бесплодия (ОШ – 8,47) и аномалий развития органов малого таза (ОШ -16,46), внематочной беременности (ОШ – 11,2); заболевания щитовидной железы в анамнезе (ОШ – 3,74), сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний в анамнезе (ОШ – 2,59); самооценка здоровья как удовлетворительное (ОШ – 2,01); выявление тревожного типа ПКГД (ОШ – 3,97).
2. Для женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием характерна более высокая частота развития осложнений течения беременности (неразвивающаяся беременность, угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды в III триместре, истмико-цервикальная недостаточность), родов (преждевременные роды), неблагоприятных перинатальных исходов (дыхательные нарушения, врожденная пневмония, перинатальные поражения центральной нервной системы, неонатальная желтуха). Также для данной группы женщин характерна более высокая частота пребывания новорожденных на лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники.
3. Женщины с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием характеризуются низким содержанием ПЛ-10 и ПЛ-4-

продуцирующих моноцитов, и повышением уровня IL-6-продуцирующих моноцитов в периферической венозной крови. Более низкие значения IL-10 и IL-4-продуцирующих моноцитов отмечаются у пациенток, чья беременность завершилась прерыванием до 22 недель и преждевременными родами по сравнению с женщинами со своевременными родами.

4. У женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием наблюдается повышение экспрессии мРНК STAT3 в моноцитах периферической венозной крови по сравнению с контрольной группой.
5. In vitro показано, что супернатанты 24-часовых культур моноцитов женщин с угрозой прерывания ранних сроков и привычным невынашиванием и женщин с неосложненным течением беременности снижают экспрессию мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с неосложненной беременностью.
6. Относительное содержание IL-10-продуцирующих моноцитов равное или менее 27,0% в периферической венозной крови у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием позволяет прогнозировать с высокой точностью (93,1%), чувствительностью (87,5%) и специфичностью (95,2%) прерывание беременности в сроке до 22 недель (самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность).
7. Относительное содержание IL-4-продуцирующих моноцитов равное или менее 26,7% в периферической венозной крови у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием позволяет прогнозировать с высокой точностью (90,6%), чувствительностью (77,8%) и специфичностью (95,7%) преждевременные роды.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ходе прегравидарной подготовки у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе необходимо учитывать факторы риска развития угрозы прерывания беременности ранних сроков, а именно: возраст женщины старше 30 лет; редкое употребление мяса птицы; употребление алкогольных напитков до и во время беременности; начало половой жизни до 18 лет; острый и/или хронический эндометрит в анамнезе; эндометриоз; наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, в частности, хламидийной, уреаплазменной и микоплазменной инфекции; оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, в частности, по поводу устранения причин бесплодия, аномалий развития органов малого таза, внематочной беременности; заболевания щитовидной железы в анамнезе, сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний в анамнезе.
2. Для прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуется определять в периферической венозной крови в сроке 5-12 недель относительное содержание IL-10-продуцирующих моноцитов и при его значении 27,0% и менее прогнозировать прерывание беременности в сроке до 22 недель (самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность) с точностью 93,1%, чувствительностью 87,5% и специфичностью 95,2%.
3. Для прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуется определять в периферической венозной крови в сроке 5-12 недель относительное содержание IL-4-продуцирующих моноцитов и при его значении 26,7% и менее прогнозировать преждевременные роды с точностью 90,6%, чувствительностью 77,8% и специфичностью 95,7%.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

A2R	аденозиновый рецептор A2
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
IL	интерлейкин
IFN $\gamma$	интерферон гамма
FITC	флюоресцин изотиоционат
HLA	человеческий лейкоцитарный антиген
Ig	иммуноглобулин
PE	фикоэритин
STAT	сигнальный преобразователь и активатор транскрипции
TGF	трансформирующий фактор роста
Th	T-хелпер
TLR	toll-подобные рецепторы
VEGF	фактор роста сосудистого эндотелия
АФС	антифосфолипидный синдром
ВПГ	вирус простого герпеса
ВЭБ	вирус Эпштейн - Барр
ДИ	доверительный интервал
ЕК	естественные киллеры
ИФА	иммуноферментный анализ
кДНК	комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛГ	лютеинизирующий гормон
мАТ	моноклональные антитела
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
ОАГА	отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОТ-ПЦР	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОШ	отношение шансов
ПКГД	психологический компонент гестационной доминанты
ПНБ	привычное невынашивание беременности
СН	супернатант
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЦМВ	цитомегаловирус

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Азарных, Т. Д. Психическое здоровье / Т. Д. Азарных, И. И. Тартышников. – Москва, 2008. – 111 с.
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, 2015. – С. 189–198.
3. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности / Д. Х. Амриева, А. Р. Ольмесова, С. А. Склярова, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 8. – С. 100–103.
4. Аржанова, О. Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности / О. Н. Аржанова, Е. А. Алябьева, Т. Н. Шляхтенко // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 168–170.
5. Батрак, Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 10–14.
6. Беляева, М. А. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) / М. А. Беляева, С. А. Бобров, С. В. Лапин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 118–123.
7. Беспалова, О. Н. Генетика невынашивания беременности / О. Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, Вып. 1. – С. 81–95.
8. Биржанова, Г. Т. Мировые тренды в обследовании и терапии привычного невынашивания беременности / Г. Т. Биржанова, Х. М. Бикташева // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 3. – С. 46–50.

9. Бондаренко, К. Р. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности / К. Р. Бондаренко, Ю. Э. Доброхотова // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 168–172. - DOI 10.32364/2618-8430-2019-2-3-168-172.
10. Борзова, Н. Ю. Привычный выкидыш : новые подходы в лечении / Н. Ю. Борзова, Н. И. Иваненкова, А. И. Малышкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 42–45.
11. Веропотвелян, Н. П. Привычное невынашивание беременности, ассоциированное с иммунологическими факторами / Н. П. Веропотвелян, П. Н. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4(40). – С. 84–92.
12. Выкидыш в ранние сроки беременности : диагностика и тактика ведения / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 338–357.
13. Гинекология : учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с.
14. Ди Ренцо, Дж. К. Прерывание беременности : что мы можем сделать для профилактики? / Дж. К. Ди Ренцо, Ю. Э. Доброхотова, Э. А. Маркова // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 267–274.
15. Доброхотова, Ю. Э. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК / Ю. Э. Доброхотова, Н. Н. Луценко, О. А. Зимина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С. 5–13.
16. Доброхотова, Ю. Э. Питание во время беременности / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 15. – С. 1102–1106.
17. Женское здоровье : руководство для врачей первичного звена / под ред. А. Конолли, А. Бриттон; пер. с англ. под общей ред. В. Н. Прилепской. – Москва : МЕДпресс-информ, 2018. – 504 с.
18. Зубков, В. В. Особенности питания женщины во время беременности / В. В. Зубков // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 86–92.

19. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности / Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева, О. А. Свитич, С. В. Малушенко // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2. – С. 194–200.
20. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. В. Кудряшова [и др.]; под ред. Н. Ю. Сотниковой. – Иваново: Издательство МИК, 2005. – 276 с.
21. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности / М. А. Левкович, Д. Д. Нефедова, Л. Д. Цатурян, Е. М. Бердичевская // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 186.
22. Иммуноцитотерапия при привычном выкидыше аллоиммунного генеза / В. А. Сарибегова, Н. К. Тетруашвили, Л. В. Кречетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 12–17. - DOI: 10.18565/aig.2016.10.12-7.
23. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования тристан-2) / Г. М. Савельева, В. А. Аксененко, М. Д. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 111–121.
24. Карпеев, С. А. Состояние микробиоты у пациенток с привычным невынашиванием беременности / С. А. Карпеев, Н. И. Тапильская // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 3–4. – С. 8–13.
25. Катастрофический антифосфолипидный синдром у беременной с системной красной волчанкой / Т. В. Кирсанова, Н. К. Тетруашвили, А. А. Дьяконова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 97–102.
26. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 549 с.
27. Ларина, Т. Н. Фолатный цикл : патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) / Т. Н. Ларина, С. В. Супрун // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 113–120. - DOI: 10.12737/article\_5c127a27ba9a85.88292840.
28. Левкович, М. А. Роль про и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока / М. А.

- Левкович, В. А. Линде, Д. Д. Нефедова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 3(1). – С. 125–127.
29. Левкович, М. А. Иммунологические предикторы невынашивания беременности в I триместре / М. А. Левкович, Д. Д. Нефедова, Т. Г. Плахотя // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI, Спецвыпуск. – С. 38–39.
30. Лечение угрожающего выкидыша препаратами микронизированного прогестерона и дидрогестерона (результаты многоцентрового открытого проспективного сравнительного неинтервенционного исследования) / И. Б. Манухин, Ю. Э. Доброхотова, В. М. Кулешов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 34–42.
31. Литяева, Л. А. Питание матерей в период беременности как фактор риска ожирения у детей / Л. А. Литяева, О. В. Ковалева // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 8–12.
32. Малышкина, А. И. Роль IFN $\gamma$  в регуляции функциональной активности децидуальных естественных киллеров при беременности / А. И. Малышкина, Ю. С. Анциферова, Н. Ю. Сотникова // Иммунология. – 2010. – № 3. – С. 136–139.
33. Маранян, А. Ю. Употребление алкогольных напитков женщинами до и во время беременности / А. Ю. Маранян, Н. В. Протопопова, Л. И. Колесникова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1(Часть 2). – С. 298–302.
34. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Н. В. Батрак [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 43–48.
35. Медико-социальные проблемы гендерного поведения девушек-подростков / Т. Г. Захарова, М. М. Петрова, М. А. Кашина, А. В. Листратова // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 5(59). – С. 68–71.
36. Микробные патогены при урогенитальной инфекции беременных / А. В. Караулов, М. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 6. – С. 13–20.

37. Митохондриальные белки микровезикул плазмы периферической крови как триггеры асептических воспалительных реакций у женщин с угрожающим и привычным выкидышем и физиологическим течением беременности / Ю. С. Булатова, Н. К. Тетруашвили, П. А. Вишнякова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 4. – С. 42–48.
38. Невынашивание беременности / Л. В. Ткаченко, Т. И. Костенко, Н. Д. Углова, А. Л. Шкляр // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 1(53). – С. 3–9.
39. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию / А. А. Смирнова, Н. А. Зыряева, Д. О. Жорданидзе [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2019. – Т. 68, Вып. 5. – С. 75–82. - DOI: 10.17816/JOWD68575-82.
40. Озолия, Л. А. Коррекция изменений гемостаза при привычном невынашивании беременности на фоне хронической вирусной инфекции / Л. А. Озолия, Н. Р. Овсепян // *Медицинский совет*. – 2017. – № 13. – С. 110–117.
41. Особенности гистологического строения плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности в зависимости от полиморфных вариантов генов систем металлопротеиназ и гемостаза / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, В. А. Басинский [и др.] // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 158–169. - DOI: 10.29235/1814-6023-2020-17-2-158-169.
42. Особенности иммунного статуса беременных с герпесвирусной инфекцией / Т. Н. Савченко, В. А. Алешкин, Ю. Э. Доброхотова [и др.] // *Фарматека*. – 2017. – № 12(345). – С. 46–50.
43. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности / Н. И. Соваев, С. Ю. Марченко, Л. В. Седаёва, Н. В. Шутикова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – № 38. – С. 24–27.
44. Пестрикова, Т. Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза : современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) / Т. Ю.

- Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 35–41.
45. Плужникова, Т. А. Диагностика и лечение ХЭ у женщин с ПНБ в анамнезе / Т. А. Плужникова, Е. К. Комаров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, Вып. 2. – С. 52–56.
46. Подзолкова, Н. М. Невынашивание беременности : руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Т. В. Шевелёва. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.
47. Полушкина, Е. С. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности / Е. С. Полушкина, Р. Г. Шмаков // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 74–77. - DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.
48. Привычное невынашивание беременности – что зависит от мужчины? / Р. И. Овчинников, С. И. Гамидов, А. Ю. Попова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 15–23. - DOI: 10.18565/aig.2016.12.15-23.
49. Привычное невынашивание беременности : социальная проблема, медицинские решения / С. И. Михалевич, А. Н. Гришкевич, Т. В. Марковская, Л. Г. Гракович // Медицинские новости. – 2012. – № 2. – С. 12–18.
50. Привычное невынашивание беременности в современном мире (обзор литературы) / А. Л. Унанян, Л. Г. Пивазян, А. А. Закарян [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 12–19.
51. Психоэмоциональное состояние и личностные характеристики женщин с привычным невынашиванием беременности / С. Ю. Досова, Е. А. Евстифеева, С. И. Филиппченкова, И. И. Стольникова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 107–109.
52. Пустотина, О. А. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности / О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 26–33.
53. Репродуктивное здоровье в подростковом возрасте / Т. П. Шевлюкова, Н. В. Фольц, В. В. Хасанова, Д. И. Боечко // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 92–95.

54. Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции / Л. А. Герилович, А. Б. Салмина, А. Т. Егорова, Н. В. Жирова // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 84–88.
55. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, И. В. Бахарева, С. В. Малушенко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 7. – С. 5–10.
56. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Н. В. Крошкина, Д. Н. Воронин // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2013. – Т. 62, Вып. 2. – С. 151–159.
57. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь / О. Ф. Серова, С. Ю. Марченко, М. И. Санаев, В. Н. Юдаев, И. А. Трифонова // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2010. – № 1. – С. 36.
58. Сафонова, М. В. Диагностика и анализ факторов, отражающих состояние психологической готовности беременных женщин к материнству / М. В. Сафонова, О. Ф. Лысенко // *Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева*. – 2018. – № 2(44). – С. 126–136. - DOI: 10.25146/1995-0861-2018-44-2-66.
59. Сахно, Л. В. Фенотипические и функциональные особенности альтернативно активированных макрофагов : возможное использование в регенеративной медицине / Л. В. Сахно, Е. Я. Шевела, Е. Р. Черных // *Иммунология*. – 2015. – Т. 36, № 4. – С. 242–246.
60. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – Москва : МИА, 2011. – 516 с.
61. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.

62. Современные представления о причинах невынашивания беременности / С. И. Ведищев, А. Ю. Прокопов, А. В. Жабина, Э. М. Османов // Вестник Томского государственного университета. – 2013. – Т. 18, № 4–1. – С. 1309–1312.
63. Сотникова, Н. Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта / Н. Ю. Сотникова // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(14), № 2–1. – С. 9–13.
64. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1) / Г. М. Савельева, В. А. Аксененко, М. Д. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 44–55. - DOI: 10.18565/aig.2017.11.44-55.
65. Тетруашвили, Н. К. Привычный выкидыш / Н. К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4(18). – С. 70–87.
66. Тетруашвили, Н. К. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 68–72.
67. Течение и исходы беременности у женщин с идиопатическим привычным выкидышем при использовании иммуноцитотерапии / В. А. Сарибегова, Н. К. Тетруашвили, Л. В. Кречетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 68–73. - DOI: 10.18565/aig.2017.8.68-73.
68. Факторы риска и иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина. – Иваново : Акционерное общество «Ивановский издательский дом», 2020. – 120 с.
69. Фофанова, И. Ю. Генитальные микоплазмозы и невынашивание беременности / И. Ю. Фофанова, В. Н. Прилепская // Фарматека. – 2010. – № 9. – С. 52–58.
70. Хромосомные aberrации как причина привычного невынашивания беременности / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, С. Ю. Ратникова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 39–43.

71. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит : современные взгляды на проблему / А. В. Шуршалина // *Consilium Medicum*. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36–39.
72. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом / Я. А. Коваленко, В. А. Крутова, Н. В. Наумова, Л. М. Чуприненко // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 59–64. - DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-59-64.
73. A méhüreg anatómiai rendellenességei habituális vetélőkben [Uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss] / Á. Galamb, B. Pethő, D. Fekete [et al.] // *Orvosi Hetilap*. – 2015. – Vol. 156, № 27. – P. 1081–1084. - DOI: 10.1556/650.2015.30136.
74. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 330–358.
75. A study on stress, depression and NK cytotoxic potential in women with recurrent spontaneous abortion / A. Andalib, A. Rezaie, F. Oreizy [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – № 5. – P. 9–16.
76. A systematic review on endometriosis during pregnancy : diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes / U. L. R. Maggiore, S. Ferrero, G. Mangili [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P.70–103. - DOI: 10.1093/humupd/dmv045.
77. Acute chorioamnionitis and funisitis : definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaitong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, Suppl. 4. – S29–S52.
78. Alcohol Use in Pregnancy and Miscarriage : a Systematic Review and Meta-Analysis / A. C. Sundermann, S. Zhao, C. L. Young [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2019. – Vol. 43, № 8. – P. 1606–1616. - DOI: 10.1111/acer.14124.

79. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria : a mechanism for microbial killing in the amniotic cavity / N. Gomez-Lopez, R. Romero, V. Garsia-Flores [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 78, № 4: 10.1111/aji.12723. - DOI: 10.1111/aji.12723.
80. Amrane, S. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss / S. Amrane, R. McConnell // *Semin Perinatol.* – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 80–83. - DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.004.
81. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP) / H. Xu, R. Perez-Cuevas, X. Xiong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 3. – 239.e1-239.e10. - DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.050.
82. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study / N. Mevorach-Zussman, A. Bolotin, H. Shalev [et al.] // *J. Med. Perinat.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 495–501.
83. Aris, A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada : impact of endometriosis / A. Aris // *Gynecol Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 34–37. - DOI: 10.3109/09513590.2013.848425.
84. Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease / P. C. Chen, T. C. Tseng, J. Y. Hsieh, H. W. Lin // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 2074–2076.
85. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes / I. Chen, S. Lalani, R. H. Xie [et al.] // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 109, № 1. – P. 142–147. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.028.
86. Bhattacharya, S. Modifiable risk factors for miscarriage identified / S. Bhattacharya // *Evid Based Nurs.* – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 72. - DOI: 10.1136/ebnurs-2014-102030.
87. Chen, L. Thyroid autoimmunity and miscarriage : a meta-analysis / L. Chen, R. Hu // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74, № 4. – P. 513–519. - DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x.
88. Cheng, S. B. Interleukin-10 : a pleiotropic regulator in pregnancy / S. B. Cheng, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 6. – P. 487–500. - DOI: 10.1111/aji.12329.

89. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages / H. Flynn, J. Yan, S. H. Saravelos, T. C. Li // *The Journal Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 109–116. - DOI: 10.1111/jog.12133.
90. Crosstalk Between Trophoblasts and Decidual Immune Cells : The Cornerstone of Maternal-Fetal Immunotolerance / L. Xu, Y. Li, Y. Sang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 642392. - DOI: 10.3389/fimmu.2021.642392.
91. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss / S. Ali, S. Majid, M. N. Ali [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 90. – P. 107118. - DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107118.
92. de Ziegler, D. Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility / D. de Ziegler, R. F. Frydman // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 531–532. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.004.
93. Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion / X. La, W. Wang, M. Zhang, L. Liang // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 1300. – P. 231–257. - DOI: 10.1007/978-981-33-4187-6\_11.
94. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss / A. M. Kolte, L. R. Olsen, E. M. Mikkelsen [et al.] // *Human reproduction.* – 2015. – Vol. 30, Is. 4. – P. 777–7782. - DOI: 10.1093/humrep/dev014.
95. Devall, A. J. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage / A. J. Devall, A. Coomarasamy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 69. – P. 30–39. - DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
96. Differences in Cytokine Expression and STAT3 Activation between Healthy Controls and Patients of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion (URSA) during Early Pregnancy / J. Cai, M. Li, Q. Huang [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 9. – e0163252. - DOI: 10.1371/journal.pone.0163252.
97. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth : a systematic review and meta-analysis / M. Lemmers, M. A. Verschoor, A. B. Hooker [et

- al.] // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 34–45. - DOI: 10.1093/humrep/dev274.
98. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Qian, N. Zhang, J. Lin [et al.] // *Biosci Trends.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 157–167. - DOI: 10.5582/bst.2018.01012.
99. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage : a meta-analysis / J. Xie, L. Jiang, A. Sadhukhan [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2020. – Vol. 83, № 6. – e13238. - DOI: 10.1111/aji.13238.
100. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses : endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea, E. Cicinelli, R. De Nola [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 546–560. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
101. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis / S. Lalani, A. J. Choudhry, B. Firth [et al.] // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 10. – P. 1854–1865. - DOI: 10.1093/humrep/dey269.
102. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications / J. F. Berlac, D. Hartwell, C. W. Skovlund [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 96, № 6. – P. 751–760. - DOI: 10.1111/aogs.13111.
103. ESHRE guideline : recurrent pregnancy loss / ESHRE Guideline Group on RPL, A. R. Bender, O. B. Christiansen [et al.] // *Hum Reprod Open.* – 2018. – Vol. 2018, Issue 2. – hoy004. - DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
104. Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage / S. Ali, S. Majid, M. Niamat Ali, S. Taing // *International Immunopharmacology.* – 2020. – Vol. 82. – P. 106347. - DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106347
105. Ewington, L. J. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss / L. J. Ewington, S. Tewary, J. J. Brosens // *The Journal Obstetrics and Gynaecology Research.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 258–265. - DOI: 10.1111/jog.13837.
106. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis : a potential cause of recurrent miscarriage / J. Ding, T. Yin, N. Yan [et al.] // *International Journal of*

- Molecular Medicine. – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 2376–2386. - DOI: 10.3892/ijmm.2019.4146.
107. Gao, L. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage : a cross-sectional study / L. Gao, J. Qu, A. Y. Wang // J. Reprod. Infant. Psychol. – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 497–508. - DOI: 10.1080/02646838.2019.1652730.
108. Garbers, C. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis : recent advances towards specific inhibition / C. Garbers, S. Aparicio-Siegmund, S. Rose-John // Curr Opin Immunol. – 2015. – Vol. 34. – P. 75–82. - DOI: 10.1016/j.coi.2015.02.008.
109. Garrido-Gimenez, C. Recurrent miscarriage : causes, evaluation and management / C. Garrido-Gimenez, J. Alijotas-Reig // Postgraduate Medical Journal. – 2015. – Vol. 91, № 1073. – P. 151–162.
110. Hypothyroidism and first trimester spontaneous miscarriages / H. X. Zhang, Y. Z. Qin, W. H. Liu, R. Hao // Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 182–185.
111. Identification of key molecules in recurrent miscarriage based on bioinformatics analysis / H. Wu, Y. Y. Ning, Q. Yu [et al.] // Comb Chem High Throughput Screen. – 2021. - DOI: 10.2174/1386207324666210825142340.
112. Immune cells in the female reproductive tract / S. K. Lee, C. J. Kim, D. J. Kim, J. H. Kang // Immune Netw. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 16–26. - DOI: 10.4110/in.2015.15.1.16.
113. 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.
114. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss : Guidelines Versus Current State of the Art / K. Vomstein, K. Feil, L. Strobel [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 869. - DOI: 10.3390/jcm10040869.
115. 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.

116. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes / S. El-Shazly, M. Makhseed, F. Azizieh, R. Raghupathy // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 45–52. - DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00181.x.
117. Infection and fetal loss in the mid-second trimester of pregnancy / B. Allanson, B. Jennings, A. Jacques [et al.] // *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 50, № 3. – P. 221–225. - DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01148.x.
118. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity / F. Wang, S. Zhang, R. Jeon [et al.] // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 30. – P. 303–316. - DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.009.
119. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas / S. Löb, N. Amann, C. Kuhn [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2021. – Vol. 144. – P. 103283. - DOI: 10.1016/j.jri.2021.103283.
120. Interplay of immune components and their association with recurrent pregnancy loss / R. Tasadduq, L. Ajmal, F. Batool [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2021. – Vol. 82, № 3. – P. 162–169. - DOI: 10.1016/j.humimm.2021.01.013.
121. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage / C. Contini, J. C. Rotondo, F. Magagnoli [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234, № 1. – P. 100–107.
122. Involvement of STAT1 in proliferation and invasiveness of trophoblastic cells / F. L. Pereira de Sousa, W. Chaiwangyen, D. M. Morales-Prieto [et al.] // *Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 218–224. - DOI: 10.1016/j.repbio.2017.05.005.
123. Khalid, A. S. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic / A. S. Khalid, C. Joyce, K. O'Donoghue // *Irish medical journal.* – 2013. – Vol. 106, № 4. – P. 107–110.
124. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions / F. Y. Tsao, M. Y. Wu, Y. L. Chang [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2018. – Vol. 117. – P. 204–211. - DOI: 10.1016/j.jfma.2017.03.011.

125. M1/M2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy / M. B. Brown, M. von Chamier, A. B. Allam, L. Reyes // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 606. - DOI: 10.3389/fimmu.2014.00606.
126. M2 macrophage-derived G-CSF promotes trophoblasts EMT, invasion and migration via activating PI3K/Akt/Erk1/2 pathway to mediate normal pregnancy / J. Ding, C. Yang, Y. Zhang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 2136–2147. - DOI: 10.1111/jcmm.16191.
127. Machado A. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and bacterial vaginosis (BV)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation / A. Machado, K. K. Jefferson, N. Cerca // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 12004–12012.
128. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways / D. Zhou, C. Huang, Z. Lin [et al.] // *Cell. Signal.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 192–197. - DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.004.
129. Meher, A. Maternal nutrition influences angiogenesis in the placenta through peroxisome proliferator activated receptors : a novel hypothesis / A. Meher, D. Sundrani, S. Joshi // *Mol Reprod Dev.* – 2015. – Vol. 82, № 10. – P. 726–734. - DOI: 10.1002/mrd.22518.
130. Miscarriage matters : the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss / S. Quenby, I. D. Gallos, R. K. Dhillon-Smith [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1658–1667. - DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
131. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death / A. M. Andersen, P. K. Andersen, J. Olsen [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 405–413. - DOI: 10.1093/ije/dyr189.
132. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during Pregnancy / Y. H. Zhang, M. He, Y. Wang, A. H. Liao // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 120.

133. Mothers with alcoholic liver disease and the risk for preterm and small-for-gestation-age birth / K. Stokkeland, F. Ebrahim, R. Hultcrantz [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 166–171.
134. Murray, P. J. The JAK-STAT Signaling Pathway : Input and Output Integration / P. J. Murray // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 5. – P. 2623–2629. - DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.2623.
135. Nelson, D. B. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery / D. B. Nelson, A. Hanlon, I. Nachamkin [et al.] // *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* – 2014. – Vol. 28. – P. 88–96.
136. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intraamniotic infection : a new mechanism of host defense / N. Gomez-Lopez, R. Romero, Y. Xu [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 1139–1153.
137. Nguyen, B. T. Advanced paternal age and the risk of spontaneous abortion : an analysis of the combined 2011–2013 and 2013–2015 National Survey of Family Growth / B. T. Nguyen, E. J. Chang, K. A. Bendikson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2019. – Vol. 221, Is. 5. – P. 476. e1-476.e7. - DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.028.
138. Ning, F. The Role of Decidual Macrophages During Normal and Pathological Pregnancy / F. Ning, H. Liu, G. E. Lash // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 298–309. - DOI: 10.1111/aji.12477.
139. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages / B. Seckin, E. Sarikaya, A. S. Oruc [et al.] // *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 393–398. - DOI: 10.3109/13625187.2012.698767.
140. Page, J. M. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss / J. M. Page, R. M. Silver // *Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2016. – Vol. 59, № 3. – P. 498–508. - DOI: 10.1097/GRF.0000000000000217.
141. Phosphorylated STAT3 inhibited the proliferation and suppression of decidual Treg cells in unexplained recurrent spontaneous abortion / B. Liu, H. Wu, Q. Huang [et

- al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 82. – P. 106337. - DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106337.
142. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss : a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 5. – P. 1103–1111. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
143. Pregnancy loss managed by cervical dilatation and curettage increases the risk of spontaneous preterm birth / F. P. McCarthy, A. S. Khashan, R. A. North [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 3197–3206. - DOI: 10.1093/humrep/det332.
144. Pregnancy Outcomes in Women With a History of Recurrent Early Pregnancy Loss and a Septate Uterus, With and Without Hysteroscopic Metroplasty / S. Garzon, A. S. Laganà, A. Vitagliano [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136, № 6. – P. 1232. - DOI: 10.1097/AOG.0000000000004188.
145. Prevalence and clinical, social, and health care predictors of miscarriage / E. Strumpf, A. Lang, N. Austin [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21. № 1. – P. 185. - DOI: 10.1186/s12884-021-03682-z.
146. Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Women with Recurrent Pregnancy Loss / M. S. Godines-Enriquez, S. Miranda-Velásquez, M. M. Enríquez-Pérez [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57, № 2. – P. 96. - DOI: 10.3390/medicina57020096.
147. Qu, J. Anxiety, depression and social support across pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage : a prospective study / J. Qu, X. L. Weng, L. L. Gao // *Int. J. Nurs. Pract.* – 2021. – Vol. 2. – e12997. - DOI: 10.1111/ijn.12997.
148. Recurrent Miscarriage : Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050) / B. Toth, W. Würfel, M. Bohlmann [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* - 2018. – Vol. 78, № 4. – P. 364–381. - DOI: 10.1055/a-0586-4568.
149. Recurrent miscarriage : evidence to accelerate action / A. Coomarasamy, R. K. Dhillon-Smith, A. Papadopoulou [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1675–1682. - DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4.

150. Recurrent pregnancy loss / E. Dimitriadis, E. Menkhorst, S. Saito [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 98. - DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z.
151. Recurrent pregnancy loss : a shared stressor---couple-orientated psychological research findings / P. Voss, M. Schick, L. Langer [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 114, № 6. – P. 1288–1296. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1421.
152. Recurrent Spontaneous Miscarriage : a Comparison of International Guidelines / K. Vomstein, A. Aulitzky, L. Strobel [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2021. – Vol. 81, № 7. – P. 769–779. - DOI: 10.1055/a-1380-3657.
153. Redefining chronic endometritis : the importance of endometrial stromal changes / D. B. McQueen, K. P. Maniar, A. Hutchinson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 116, № 3. – P. 855–861. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036.
154. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy / P. Chatterjee, V. L. Chiasson, K. R. Bounds, B. M. Mitchell // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 253. - DOI: 10.3389/fimmu.2014.00253.
155. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion / C. J. Cao, Y. F. Wang, D. M. Fang, Y. Hu // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2018. – Vol. 22, № 8. – P. 2207–2211.
156. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage / W. Li, J. Newell-Price, G. L. Jones [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2012. – Vol. 25, Issue 2. – P. 180–189. - DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.03.012.
157. Reproductive outcomes following uterine septum resection / A. Freud, A. Harley, A. Y. Weintraub [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 18. – P. 2141–2144. - DOI: 10.3109/14767058.2014.981746.
158. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage : long-term follow-up of a randomized controlled trial / A. B. Hooker, R. A. de Leeuw, J. W. R. Twisk [et al.] // *Hum Reprod.* - 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 70–81. - DOI: 10.1093/humrep/deaa289.
159. Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan / K. Morita, Y. Ono, T. Takeshita [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 1997–2006. - DOI: 10.1111/jog.14083.

160. Risk factors for first trimester miscarriage-results from a UK-population-based case-control study / N. Maconochie, P. Doyle, S. Prior, R. Simmons // BJOG. – 2007. – Vol. 114, № 2. – P. 170–186. - DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01193.x.
161. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage / D. Baud, G. Goy, K. Jaton [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 1630–1635. - DOI: 10.3201/eid1709.100865.
162. Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications / M. K. Jena, N. Nayak, K. Chen, N. R. Nayak // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2019. – Vol. 67, № 5. – P. 295–309. - DOI: 10.1007/s00005-019-00552-7.
163. 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. 1869. - DOI: 10.1136/bmj.l869.
164. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion / G. Nigro, M. Mazzocco, E. Mattia [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2011. – Vol. 24, № 8. – P. 983–989.
165. Rossen, L. M. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011 / L. M. Rossen, K. A. Ahrens, A. M. Branum // Paediatr Perinat Epidemiol. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 19–29. - DOI: 10.1111/ppe.12417
166. Rull, K. Genetics of recurrent miscarriage : challenges, current knowledge, future directions / K. Rull, L. Nagirnaja, M. Laan // Frontiers of Genetics. – 2012. – Vol. 3. – P. 34. - DOI: 10.3389/fgene.2012.00034.
167. Schindler, C. JAK-STAT signaling : from interferons to cytokines / C. Schindler, D. E. Levy, T. Decker // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 282, Issue 28. – P. 20059–20063. - DOI: 10.1074/jbc.R700016200.
168. Shah, D. Luteal insufficiency in first trimester / D. Shah, N. Nagarajan // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 44–49. - DOI: 10.4103/2230-8210.107834.
169. Shih, T. Y. Poor Provider Adherence to the Centers for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines in US Emergency Department Visits With a Diagnosis

- of Pelvic Inflammatory Disease / T. Y. Shih, C. A. Gaydos, R. E. Rothman // *Sex Trans Dis.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 299–305.
170. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells / X. O. Yang, A. D. Panopoulos, R. Nurieva [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 13. – P. 9358–9363. - DOI: 10.1074/jbc.C600321200.
171. STAT3 signaling pathway is involved in the pathogenesis of miscarriage / Y. Fang, X. Feng, N. Xue [et al.] // *Placenta.* – 2020. – Vol. 101. – P. 30–38. - DOI: 10.1016/j.placenta.2020.08.021.
172. Stress reduces conception probabilities across the fertile window : evidence in support of relaxation / G. M. Buck Louis, K. J. Lum, R. Sundaram [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2011. – Vol. 95, № 7. – P. 2184–2189. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.078.
173. Stress, anxiety and depression perceived by couples with recurrent miscarriage / S. L. Chen, S. M. Chang, P. L. Kuo, C. H. Chen // *Int. J. Nurs. Pract.* – 2020. – Vol. 26, № 2. – e12796. - DOI: 10.1111/ijn.12796.
174. Sun, F. Functional regulation of decidual macrophages during pregnancy / F. Sun, S. Wang, M. Du // *J. Reprod. Immunol.* – 2021. – Vol. 143. – P. 103264. - DOI: 10.1016/j.jri.2020.103264.
175. Svensson-Arvelund, J. The Role of Macrophages in Promoting and Maintaining Homeostasis at the Fetal-Maternal Interface / J. Svensson-Arvelund, J. Ernerudh // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 74, № 2. – P. 100–109. - DOI: 10.1111/aji.12357.
176. 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.
177. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses : Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells / W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs, J. Kwak-Kim // *Frontiers in Immunology.* – 2020. – Vol. – Vol. 11. – P. 2025. - DOI: 10.3389/fimmu.2020.02025.

178. The association between adenomyosis and recurrent miscarriage / C. S. Atabekoğlu, Y. E. Şükür, E. Kalafat [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol. 250. – P. 107–111. - DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.006.
179. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates : a systematic review and meta-analysis / L. Robinson, I. D. Gallos, S. J. Conner [et al.] // *Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 2908—2917. - DOI: 10.1093/humrep/des261
180. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage / T. Laisk, A. L. G. Soares, T. Ferreira [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 5980. - DOI: 10.1038/s41467-020-19742-5.
181. The impact of maternal lifestyle factors on periconception outcomes : a systematic review of observational studies / E. C. Oostingh, J. Hall, M. P. H. Koster [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 77–94. - DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.09.015.
182. The Impact of New Immunological Therapeutic Strategies on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure / F. Parhizkar, R. Motavalli-Khiavi, L. Aghebati-Maleki [et al.] // *Immunol Lett.* – 2021. – Vol. 236. – P. 20–30. - DOI: 10.1016/j.imlet.2021.05.008.
183. The Metabolic Signature of Macrophage Responses / A. Viola, F. Munari, R. Sánchez-Rodríguez [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1462. - DOI: 10.3389/fimmu.2019.01462.
184. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss / S. D'Ippolito, C. Ticconi, C. Tersigni [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2020. – Vol. 83, № 1. – e13200. - DOI: 10.1111/aji.13200.
185. The role of decidual immune cells on human pregnancy / S. Liu, L. Diao, C. Huang [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 124. – P. 44–53. - DOI: 10.1016/j.jri.2017.10.045.
186. The role of inflammation and infection in preterm birth / R. Romero, J. Espinoza, L. F. Goncalves [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 21–39.

187. Threatened miscarriage and depressive and anxiety symptoms among women and partners in early pregnancy / C. S. Zhu, T. C. Tan, H. Y. Chen [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2018. – Vol. 237. – P. 1–9. - DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.012.
188. Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy / X. Jiang, M. R. Du, M. Li, H. Wang // *Cell. Mol. Immunol.* – 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 1027–1037. - DOI: 10.1038/s41423-018-0008-0.
189. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage : a case-control study / K. Lata, P. Dutta, S. Sridhar [et al.] // *Endocrine Connections.* – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 118–124. - DOI: 10.1530/EC-13-0012.
190. Tong, M. Antiphospholipid antibodies and extracellular vesicles in pregnancy / M. Tong, B. W. Tsai, L. W. Chamley // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2021. – Vol. 85, № 2. – e13312. - DOI: 10.1111/aji.13312.
191. Trophoblast invasion : the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) / J. S. Fitzgerald, T. G. Poehlmann, E. Schleussner, U. R. Markert // *Human. Reproduction Update.* –2008. – Vol. 14, Issue 4. – P. 335–344. - DOI: 10.1093/humupd/dmn010.
192. Trophoblast-derived IL-6 serves as an important factor for normal pregnancy by activating Stat3-mediated M2 macrophages polarization / J. Ding, C. Yang, Y. Cheng [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 90. – P. 106788. - DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106788.
193. Turocy, J. M. Uterine factor in recurrent pregnancy loss / J. M. Turocy, B. W. Rackow // *Seminars in Perinatology.* – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 74–79. - DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
194. Tur-Torres, M. H. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss / M. H. Tur-Torres, C. Garrido-Gimenez, J. Alijotas-Reig // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2017. – Vol. 42. – P. 11–25. - DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007.
195. Uciechowski, P. Interleukin-6 : a Masterplayer in the Cytokine Network / P. Uciechowski, W. C. M. Dempke // *Oncology.* – 2020. – Vol. 98, № 3. – P. 131–137. - DOI: 10.1159/000505099.

196. Uterine factors in recurrent pregnancy losses / M. Carbonnel, P. Pirtea, D. de Ziegler, J. M. Ayoubi // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 538–545. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.003.
197. van Mourik M. S. Embryonic implantation : cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment / M. S. van Mourik, N. S. Macklon, C. J. Heijnen // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85, № 1. – P. 4–19. - DOI: 10.1189/jlb.0708395.
198. 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. – e0191040. - DOI: 10.1371/journal.pone.0191040.
199. Vitamin supplementation for preventing miscarriage / O. O. Balogun, K. da Silva Lopes, E. Ota [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2016, № 5. – CD004073. - DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub4.
200. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage / L. A. Avalos, S. C. Roberts, L. A. Kaskutas [et al.] // *Subst Use Misuse.* – 2014. – Vol. 49, № 11. – P. 1437–1445. - DOI: 10.3109/10826084.2014.912228.
201. Wang, W. J. Dysregulation of macrophage activation by decidual regulatory T cells in unexplained recurrent miscarriage patients / W. J. Wang, C. F. Hao, Q. D. Lin // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 92, № 1–2. – P. 97–102. - DOI: 10.1016/j.jri.2011.08.004.
202. Week-by-week alcohol consumption in early pregnancy and spontaneous abortion risk : a prospective cohort study / A. C. Sundermann, D. R. Velez Edwards, J. C. Slaughter [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 1. – 97.e1-97.e16. - DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.012.
203. Women’s alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia / T. N. Balachova, B. Bonner, M. Chaffin [et al.] // *Addiction.* – 2012. – Vol. 107, № 1. – P. 109–117.
204. Yao, Y. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy / Y. Yao, X. H. Xu, L. Jin // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 792. - DOI: 10.3389/fimmu.2019.00792.

205. Yeh, C. C. Recurrent miscarriage : are NK cell subsets a good predictor? / C. C. Yeh, H. C. Horng, P. H. Wang // Journal of the Chinese Medical Association. – 2019. – Vol. 82, № 5. – P. 443. - DOI: 10.1097/JCMA.000000000000097.