

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново – 2021

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

**Малышкина Анна Ивановна
Сотникова Наталья Юрьевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
ГБУЗ МО «Московский областной
перинатальный центр»,
главный врач

Серова Ольга Федоровна

доктор медицинских наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
кафедра акушерства и гинекологии
педиатрического факультета, профессор

Шалина Раиса Ивановна

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданном при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г.Иваново, ул. Победы, д.20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Привычное невынашивание - наиболее частое осложнение беременности, частота которого не имеет тенденции к снижению, и составляет 2-5% (Г.М. Савельева и др. 2018; М.М. Астраханцева и др., 2021; K. Vomstein et al., 2021). Данная проблема оказывает существенное влияние, как на физическое, так и психологическое благополучие женщины (A.J. Devall et al., 2020; H. Wu et al., 2021). Каждая неблагоприятно завершившаяся беременность негативно сказывается на репродуктивном здоровье, способствуя прогрессированию патологических процессов, а также наносит психологическую травму женщине и ее семье, формируя порочный круг (Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков 2020; X. La et al., 2021; A.J. Devall et al., 2020).

Патогенез привычного невынашивания, несмотря на многочисленные мировые исследования, в 50% случаев остается неизвестен (L.J. Ewington et al., 2019; K. Vomstein et al., 2021). Этиология данного осложнения включает множество факторов, одни из которых являются предрасполагающими и непосредственно способствуют прерыванию беременности, а другие – фоновыми (В.А. Сарибегова и др., 2017).

В настоящее время большое внимание уделяется изучению факторов риска у женщин с ПНБ. 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 (Н.В. Батрак и др., 2020; Ю.С. Булатова и др., 2018).

Важную роль в патогенезе ПНБ ранних сроков играют иммунные нарушения в системе «мать-плацента-плод» (D. Alecsandru et al., 2021; C.C. Yeh et al., 2019; F. Parhizkar et al., 2021). Известно, что во время физиологической беременности преобладают механизмы ингибирования цитотоксического иммунного ответа для поддержания развития полуаллогенного плода (W. Wang et al., 2020). Особого внимания заслуживает система врожденного иммунитета при ПНБ, неотъемлемой частью которого являются моноциты (X. Jiang et al., 2018; M.K. Jena et al., 2019; L. Xu et al., 2021). Они обладают высокой пластичностью и в зависимости от микроокружения могут функционально дифференцироваться в популяцию классически активированных (M1) или альтернативно активированных (M2) клеток (Y. Yao et al., 2019).

Определение особенностей репрограммирования моноцитов, а также цитокинового статуса периферической венозной крови позволят выявить новые патогенетические аспекты ПНБ.

Степень разработанности темы

Вопросам этиологии и патогенеза ПНБ 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 ПНБ и активно продолжаются исследования по их изучению. В мировых исследованиях большое внимание уделяется конечной стадии дифференцировки моноцитов крови – макрофагам. Популяция M1 макрофагов характеризуется провоспалительными функциями и выработкой соответствующих цитокинов (F. Wang et al., 2018; Y. Yao et al., 2019). 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 (F. Sun et al., 2021). 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 (J. Ding et al., 2019; F. Sun et al., 2021). 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 (J. Ding et al., 2021). Таким образом, для успешного течения беременности необходим баланс про- и противовоспалительных цитокинов (Y. Yao et al., 2019). Ранее было показано, что при ПНБ 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 (F.Y. Tsao et al., 2018). Научных работ по изучению особенностей репрограммирования моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ 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 γ 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 М1 популяцию и недостаточностью М2 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+ и IL-4+ 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.

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).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в течение 2018-2021 годов на базах 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.). Для выявления факторов риска угрозы прерывания у женщин с ПНБ проведено анкетирование 353 женщин. Анкета включала следующие разделы: характеристику социально-бытовых и профессиональных факторов, оценку 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. Клинически проведено обследование 165 женщин в сроки беременности 5-12 недель. Иммунологические исследования были выполнены 88 беременным в сроке гестации 5-12 недель.

Были выделены следующие группы:

- основная группа - 111 женщин с клиническими признаками угрозы прерывания в сроке 5-12 недель и ПНБ прошли анкетирование, обследованы клинически, из них 59 женщинам выполнены иммунологические исследования;
- контрольная группа - 242 женщины без признаков угрозы прерывания на момент обследования и без ПНБ прошли анкетирование, из них 54 беременные обследованы клинически, 29 пациенткам выполнены иммунологические исследования.

Критериями включения в исследование: пациентки с диагнозом привычное невынашивание, имеющие в анамнезе 2 и более прерывания беременности подряд в сроке до 22 недель перед настоящей беременностью (код по МКБ-Х: O26.2), и угрозой прерывания ранних сроков (код по МКБ-Х: O20.0), имеющие прогрессирующую одноплодную маточную беременность в сроке 5 – 12 недель, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: 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.

Все пациентки обследованы 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».

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая до начала лечения в сроке беременности 5-12 недель.

Лабораторные методы:

Иммунологические методы: методом проточной цитофлюорометрии проводилось определение уровня моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IL-10, IL-4, IL-6 и IFN γ , с помощью моноклональных антител на приборе «FACScanto II» («Becton Dickinson», USA) с использованием программного обеспечения «FACSDiva» («Becton Dickinson», USA).

Для количественного определения экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 моноцитами периферической венозной крови проводили ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

Сывороточное содержание цитокинов IL-10, IL-4, IL-6 и IFN γ оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере «Multiscan EX Labsystems» (Finland).

Уровень IgM и IgG к Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, Chlamydia trachomatis, IgA и IgG к Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, IgG к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae определяли методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия) на микропланшетном ридере «Multiscan EX Labsystems» (Finland).

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

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 13.0.», «Microsoft Office 2007», «MedCalc» и «OpenEpi» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали

отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. ROC-анализ был проведен с использованием программы «MedCalc».

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 M1 популяцию и недостаточностью M2 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.

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 ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

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 ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Личное участие 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных беременных женщин варьировал от 18 до 40 лет. Сравнительный анализ показал, что средний возраст женщин с ПНБ был выше, и составил 32 (29 – 36) года, в контрольной группе - 30 (26 – 34) лет ($p=0,0001$). Преобладающее количество пациенток основной группы находились в возрасте старше 30 лет, что составило 74,8%, тогда как данный показатель в группе контроля был 51,5% (ОШ 2,82; 95% ДИ – 1,71 – 4,64; $p=0,000$). 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 (ОАГА), 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 (L.M. Rossen et al., 2018; M.C. Magnus et al., 2019).

При оценке социального положения, действия неблагоприятных профессиональных факторов женщины сравниваемых групп не различались.

При оценке пищевого поведения было отмечено, что женщины основной группы реже в течение недели в рационе употребляли мясо птицы (65,4% и 50,6%; ОШ - 1,83; 95% ДИ - 1,14 – 2,93, $p=0,016$). Дефицит животного белка, полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов способствует развитию осложнений беременности, таких как дефект нервной трубки плода, фетоплацентарная недостаточность, анемия, ЗРП, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, что может приводить к досрочному прерыванию беременности и ухудшению перинатальных исходов (O.O. Valogun et al., 2016; В.В. Зубков, 2017; Ю.Э. Доброхотова, 2017). Однако, женщины с ПНБ чаще употребляли алкогольные напитки до и в ранние сроки беременности (36,5% и 21,6%; ОШ - 2,09; 95% ДИ - 1,27 – 3,45, $p=0,005$). Алкоголь обладает тератогенным эффектом, значительно повышает риск самопроизвольного прерывания беременности, формирования врожденных пороков и задержку развития плода, умственную отсталость (K. Stokkeland et al., 2013).

Обследуемые женщины были сопоставимы по антропометрическим данным. При анализе наследственности по материнской линии в обеих группах отягощающие факторы были выявлены с одинаковой частотой (12,8% и 16,5%, $p>0,05$).

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; $p=0,03$). По среднему количеству половых партнеров беременные исследуемых групп не различались. 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 ($p>0,05$), различные методы контрацепции использовались в обеих группах с одинаковой частотой. 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 (Т.П. Шевлюкова и др., 2017).

При анализе гинекологического анамнеза было установлено, что у женщин основной группы чаще в анамнезе был диагностирован острый и/или хронический эндометрит (18,9% и 1,2%, ОШ – 18,59; 95% ДИ – 5,41 – 63,83; $p=0,0001$). Хронический эндометрит является одной из ведущих причин развития ПНБ, на фоне которого происходят изменения локальных иммунных реакций, проявляющихся в повышенной активации гуморального и клеточного звеньев воспалительного ответа, что способствует нарушению имплантации и плацентации, что в конечном итоге может приводить к прерыванию беременности (В.М. Сидельникова, 2011). Также у женщин с ПНБ чаще был диагностирован эндометриоз (26,1% и 12,9%, ОШ – 2,41; 95% ДИ – 1,37 – 4,24; $p=0,003$). Эндометриоз способствует увеличению количества воспалительных клеток в перитонеальной жидкости, 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 (ПР), предлежанию плаценты, преждевременному разрыву плодных оболочек, преждевременной отслойке плаценты (S. Lalani et al., 2018; C.S. Atabekoğlu et al., 2020). Таким образом, полученные нами данные согласуются с мировой литературой, и ОАГА 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%, ОШ – 2,95; 95% ДИ – 1,80 – 4,85; $p=0,0001$), а в частности, хламидийной (13,9% и 5,9%, ОШ – 2,58; 95% ДИ – 1,20 – 5,56; $p=0,023$), уреаплазменной (26,9% и 13,1%, ОШ – 2,45; 95% ДИ – 1,39 – 4,33; $p=0,003$) и микоплазменной инфекции (10,2% и 1,7%, ОШ – 6,63; 95% ДИ – 2,06 – 31,34; $p=0,001$). 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, приводя к развитию осложнений гестации, таких как самопроизвольное прерывание, преждевременный разрыв плодных оболочек и ПР, внутриутробное инфицирование и ЗРП (А.В. Караулов и др., 2019; О. А. Пустотина, 2019; С. Contini et al., 2019). Также женщины с ПНБ чаще указывали на наличие оперативных вмешательств на органах малого таза по сравнению с женщинами контрольной группы (43,2% и 21,7%, ОШ – 2,75; 95% ДИ – 1,62 – 4,65; $p=0,0001$), в частности по поводу устранения

причин бесплодия (10,2% и 1,3%, ОШ – 8,47; 95% ДИ – 2,24 – 32,07; $p=0,001$), коррекции аномалий развития половых органов (6,2% и 0,4%, ОШ -16,46; 95% ДИ -1,95 – 138,8; $p=0,003$), по поводу внематочной беременности (9,1% и 0,9%, ОШ – 11,2; 95% ДИ – 2,33 – 53,85; $p=0,001$), что также соотносится с литературными данными (S. Quenby et al., 2021; M. Carbonnel et al., 2021).

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 ПР 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 среднее количество неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей было больше в основной группе и составило 2 (2 – 3), в контроле – 0 (0 – 0) ($p=0,0001$). ПР в анамнезе и хирургические аборты в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Таким образом, у женщин основной группы чаще отмечались внутриматочные вмешательства. Выскабливание полости матки приводит к нарушению рецепторной функции эндометрия, развитию хронического эндометрита, образованию синехий в полости матки. Данные процессы способствуют развитию фиброза эндометрия, изменению иммунных реакций и гемостаза на локальном уровне, нарушая процессы инвазии, имплантации плодного яйца, адекватного ангиогенеза, что может приводить к прерыванию беременности (C.J. Cao et al., 2018).

При изучении соматического статуса пациенток с ПНБ было выявлено, что в данной группе чаще отмечались заболевания щитовидной железы (16,0% и 4,9%, ОШ – 3,74; 95% ДИ - 1,67 – 8,39; $p=0,002$). Остальные экстрагенитальные заболевания встречались с одинаковой частотой в обеих группах. При этом в основной группе чаще встречалось сочетание нескольких соматических заболеваний (20,0% и 8,85%, ОШ – 2,59; 95% ДИ - 1,32 – 5,06; $p=0,008$). Патология щитовидной железы значительно повышает риск развития ПР, формирования пороков развития плода, гипертензивных расстройств, ЗРП, антенатальной гибели плода (K. Morita et al., 2019). При этом сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний может быть связано с большим возрастом пациенток основной группы, особенностями пищевого поведения, наличием хронических воспалительных процессов.

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, уреоплазменной 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, редкое употребление мяса птицы.

При самооценке собственного здоровья женщины с ПНБ чаще характеризовали свое здоровье как удовлетворительное (38,5% против 24,0%; ОШ – 2,01; 95% ДИ 1,24 – 3,28; $p=0,007$). Данный показатель отражает более критическое отношение к здоровью у женщин основной группы, которое формируется из ОАГА, наличия сочетанной экстрагенитальной патологии.

Женщины с ПНБ на этапе планирования настоящей беременности в преобладающем большинстве прошли прегравидарную подготовку по сравнению с женщинами контрольной группы (75,0% и 42,9%, $p=0,001$). Также пациентки основной группы обращались в женскую консультацию по беременности в более ранние сроки, по сравнению с женщинами контрольной группы, что составило 6 (5 – 6) недель и 7 (5 – 9) недель соответственно ($p=0,002$). Данные различия могут быть обусловлены тем, что женщины с ПНБ, имея ОАГА, наличие соматических заболеваний, более тщательно подходили к вопросу планирования беременности.

При постановке на учет женщины обеих групп прошли анкетирование с целью выявления психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД). У большинства женщин отмечался оптимальный тип 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; $p=0,021$). Данный тип характеризуется повышенной тревогой, что влияет на ее общее состояние здоровья, неуверенностью в своих силах, напряженными отношениями в семье. Женщины с данным типом ПКГД нуждаются в помощи психолога (М.В. Сафонова, 2018). Также длительная стрессовая ситуация способствует возбуждению симпатической нервной системы с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и выработкой соответствующих биомаркеров. Медиаторы стресса способствуют изменению цитокиновых профилей, нарушая имплантацию и инвазию трофобласта, тем самым повышают риск прерывания беременности (W. Li et al., 2012). Таким образом, полученные нами данные об увеличении числа беременных с тревожным типом могут быть одной из причин развития неблагоприятного фона для дальнейшего протекания беременности.

Все беременные с ПНБ поступили на стационарное лечение в клинику ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова с признаками угрозы прерывания в первом триместре, проявляющиеся тянущими болями внизу живота и пояснице (98,2%), кровянистыми выделениями из половых путей (19,8%), отслойкой плодного яйца по данным ультразвукового исследования (27,4%). При поступлении в стационар до назначения сохраняющей терапии всем женщинам с угрозой прерывания была взята периферическая венозная кровь для проведения общеклинических и иммунологических исследований. Показатели общего анализа крови находили в пределах референсных значений, однако 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) % ($p=0,0001$). Отклонений в других лабораторных показателях в обеих группах выявлено не было.

При оценке инфекционного статуса на момент обследования у пациенток с ПНБ 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 вирусу простого герпеса (23,0% и 3,5%; $p=0,044$). 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 (С. J. Kim et al., 2015; N. Gomez-Lopez et al., 2017).

При оценке течения настоящей беременности у женщин с ПНБ 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 ПР ($p=0,002$) и истмико-цервикальная недостаточность ($p=0,029$). Плацентарная недостаточность у беременных основной группы отмечалась у 30,0% женщин. Частота встречаемости рвоты беременных, анемии, гестационной артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, ОРЗ, признаков внутриутробной инфекции, преэклампсии, ЗРП не различалась среди женщин обследуемых групп ($p>0,05$ во всех случаях).

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% ($p=0,006$). Показаниями к плановому родоразрешению путем операции кесарево сечение являлись 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, ПОНРП, тяжелая преэклампсия ($p>0,05$ во всех случаях).

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 ($p=0,004$).

У женщин с ПНБ в 2 случаях произошла антенатальная гибель плода (2,2%). Масса и длина тела доношенных новорожденных были сопоставимы в обеих группах и составили 3200 (2990 – 3500) грамм и 51 (49 – 52) см в основной группе, 3380 (3120 – 3700) грамм и 52 (50 – 54) см – в контрольной ($p > 0,05$ во всех случаях). С признаками асфиксии различной степени родилось 8 детей (8,9%) в основной группе и 1 ребенок (1,9%) – в контрольной. 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.

Таким образом, у женщин с ПНБ отмечался ряд особенностей течения беременности и родов, состояния здоровья новорожденных по сравнению с пациентками группы контроля. Наши результаты согласуются с данными научной литературы и еще раз подтверждают, что пациентки с ПНБ демонстрируют более неблагоприятное течение беременности и перинатальные исходы [Кречетова Л. В. и др., 2015].

Согласно мировым исследованиям, иммунологические факторы являются одними из ведущих в развитии ПНБ (Сотникова Н.Ю. и др., 2013; М.А. Левкович и др., 2016). В настоящее время особо пристальное внимание уделяется врожденному иммунитету, неотъемлемой частью которого являются моноциты (Сотникова Н.Ю. и др., 2013; М.К. Jena et al., 2019). В зависимости от микроокружения они способны функционально дифференцироваться в популяцию классически активированных (M1) и альтернативно активированных клеток (F. Y. Tsao et al., 2018). 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. Известно, что при физиологической беременности преобладает противовоспалительный тип иммунного ответа (M2) с преобладанием продукции противовоспалительных цитокинов (P. Chatterjee et al., 2014). 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 (М. А. Левкович и др., 2017).

Известно, что IL-4 является противовоспалительным цитокином и способствует дифференцировке макрофагов в M2 популяцию, снижая выработку IFN γ (J. Svensson-Arvelund et al., 2015). 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 (K. S. Wheeler et al., 2018). 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 (С. А. Кетлинский, 2008). IFN γ также обладает мощными провоспалительными свойствами, способствует нарушению инвазии трофобласта и способствуя развитию угрозы прерывания (F. Ning et al., 2016). В литературе нет данных, характеризующих выработку данных цитокинов моноцитами периферической крови у женщин с угрозой прерывания и ПНБ.

При оценке содержания моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IFN γ , IL-4, IL-10, IL-6, у женщин с ПНБ отмечалось более низкое содержание IL-10+ (28,90% (23,60 - 32,90) против 67,60% (61,00 - 71,10), $p=0,000$) и IL-4+ моноцитов (29,45% (23,20 - 34,95) против 54,60% (49,40 - 61,40), $p=0,000$), и более высокий уровень IL-6+ моноцитов (71,10% (65,00 - 75,70) против 31,60% (22,90 - 35,20), $p=0,000$) по сравнению с показателями контроля. Статистически значимых различий в процентном содержании IFN γ + клеток между показателями обеих групп выявлено не было ($p>0,05$).

При уточнении баланса относительного содержания моноцитов, продуцирующих провоспалительные и противовоспалительные цитокины, было выявлено, что у женщин с ПНБ отмечалось повышение соотношения IFN γ +/IL-4+ (2,10 (1,61 - 2,50) против 0,77 (0,49 - 1,20), IFN γ +/IL-10+ (1,83 (1,19 - 2,20) против 0,89 (0,36 - 1,07), IL-6+/IL-4+ (2,60 (2,33 - 3,50) против 0,48 (0,38 - 0,66), IL-6+/IL-10+ (2,38 (2,14 - 2,87) против 0,46 (0,34 - 0,53) моноцитов по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p=0,000$ во всех случаях), что свидетельствует о преобладании воспалительных реакций при данной патологии. Мы предполагаем, что у женщин с угрозой прерывания и ПНБ с ранних сроков беременности отмечается преобладание M1 популяции моноцитов и недостаточность M2 клеток, что проявляется в чрезмерной воспалительной реакции и подавлении противовоспалительного ответа. Данные изменения способствуют нарушению процессов плацентации и ангиогенеза, что приводят к развитию осложнений беременности.

При определении сывороточного содержания цитокинов IFN γ , IL-4, IL-10, IL-6 в сыровотке периферической венозной крови, у женщин с ПНБ было выявлено повышение IFN γ (38,34 (22,34 - 55,41) по сравнению с контрольной группой (27,21 (18,08 - 33,47), $p=0,032$). Известно, что IFN γ способствует

активации иммунной системы в сторону провоспалительного ответа с целью цитотоксического воздействия на вирусные и некоторые бактериальные инфекции (M. S. van Mourik et al., 2009). При этом у женщин с ПНБ нами было выявлено статистически значимое повышение маркеров острой вирусной инфекции. Полученные данные могут свидетельствовать о запуске каскада реакций против вирусной инфекции, что может приводить к развитию осложнений беременности. 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).

При проведении ретроспективного анализа, было выявлено снижение уровня IL-10+ моноцитов у беременных с ПНБ, чья беременность завершилась преждевременными родами (24,12% (19,50 – 31,00), $p = 0,006$) и прерыванием беременности до 22 недель (самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность) (23,60% (21,20 – 25,40), $p = 0,000$), по сравнению с показателями женщин с ПНБ и своевременными родами (32,90% (29,60 – 36,30)). Однако наиболее низкие значения показателя 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 (23,56% (16,40 – 35,10), $p = 0,001$) и прерыванием до 22 недель (19,75% (18,00 – 23,20), $p = 0,002$), отмечалось выраженное снижение количества IL-4+ моноцитов, по сравнению с показателями пациенток с ПНБ со своевременными родами (32,45% (29,90 – 38,60)). 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 ПР. Однако при прерывании беременности до 22 недель гестации отмечалось наиболее выраженное снижение уровня моноцитов, продуцирующих противовоспалительные цитокины, и повышение уровня 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, позволяющие пролонгировать беременность до определенного срока. Тот факт, что при преждевременных родах отмечается менее выраженная недостаточность M2 моноцитов косвенно 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.

При проведении сравнительного анализа моноцитов, внутриклеточно продуцирующих IFN γ и IL-6, в зависимости от исхода беременности у женщин с ПНБ, статистически значимых различий между показателями всех подгрупп выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

При уточнении баланса продуцируемых про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с ПНБ в зависимости от исхода беременности, было выявлено, что у беременных с ПНБ и прерыванием беременности до 22 недель отмечалось повышение соотношения IL-6+/IL-4+ и IL-6+/IL-10+, IFN γ +/IL-4+ по сравнению с показателями женщин с ПНБ и своевременными родами ($p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,014$ соответственно), что также подтверждает мысль о смещении баланса цитокинов в сторону воспаления.

В репрограммировании моноцитов важную роль играют сигнальные пути STAT и их правильная количественная регуляция (F.L. Pereira de Sousa et al., 2017). Известно, что активация моноцитов под влиянием IFN γ и других сигналов, опосредуемых через Toll-like-рецепторы, осуществляется через сигнальный путь STAT1 (Л. В. Сахно и др., 2015). Действие IL-10 осуществляется с вовлечением STAT3-сигнального пути, а IL-4 в большей степени с участием STAT6 пути (Л. В. Сахно и др., 2015). 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 (B. Liu et al., 2020). Ввиду этого уровень повышения экспрессии STAT3 напрямую коррелирует со степенью воспалительного процесса (J. Cai et al., 2016; B. Liu et al., 2020). При оценке экспрессии мРНК STAT1 и STAT3 в моноцитах женщин с угрозой прерывания и ПНБ было выявлено повышение экспрессии мРНК STAT3 (11,00 (2,90 – 23,00) в моноцитах по сравнению с параметрами контрольной группы (0,60 (0,00 – 4,10), $p = 0,004$). 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. 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.

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*. 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 ($p=0,014$ и $p=0,003$ соответственно) и STAT3 ($p=0,012$ и $p=0,007$ соответственно) относительно показателей контроля. 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.

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 (рис. 1).

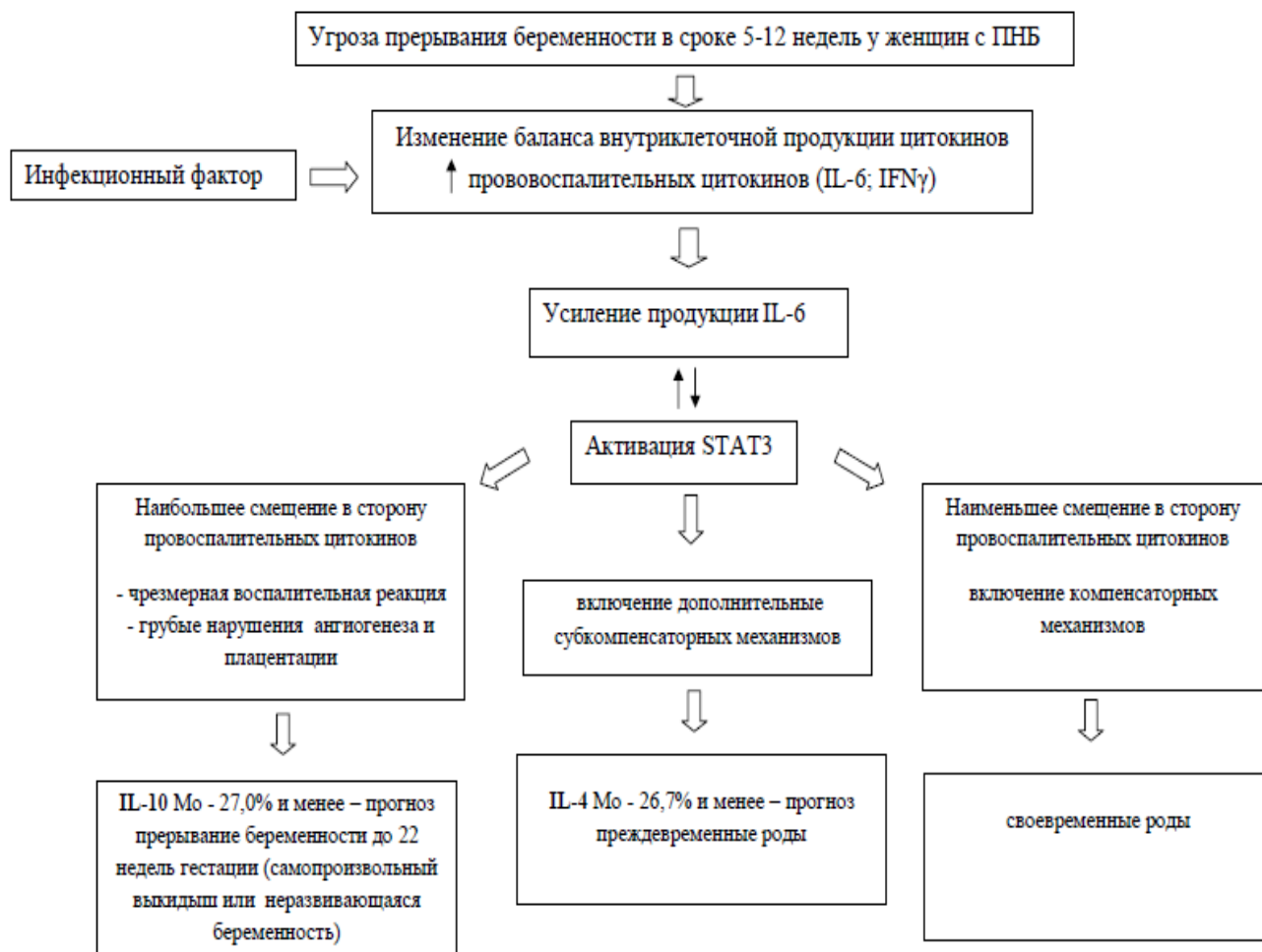


Рисунок 1. Схема участия моноцитов в патогенезе привычного невынашивания беременности

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 IL-10 и IL-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% и менее 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% и менее 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 работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Крошкина, Н. В. Анализ цитокинов периферической крови у женщин с привычным невынашиванием беременности / Н. В. Крошкина, А. В. Куст, Е. В.

Козелкова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), № 2. – С. 344–346.

2. Инфекционный статус у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А. В. Куст, **Е. В. Козелкова**, А. В. Садыгова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), № 2. – С. 362–364.

3 Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина, И. Е. Таланова, А. В. Куст, **Е. В. Козелкова** // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 299–303.

4. Прогнозирование исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, **Е. В. Григушкина** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 10. – С. 618–622.

5. Особенности поляризации моноцитов при различных исходах беременности у женщин с привычным невынашиванием // **Григушкина Е.В.**, Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – № 23(4). – С. 755-760.

6. Пат. 2751419 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе / Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В., **Григушкина Е. В.**, Таланова И. Е.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2021101133; заяв. 20.01.2021; опубл. 13.07.2021; Бюл. № 20. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

7. Пат. 2755269 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе / Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В., **Григушкина Е. В.**, Таланова И. Е.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2021104403; заяв. 20.02.2021; опубл. 14.09.2021; Бюл. № 26. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. Таланова, И. Е. Роль инфекционных факторов в развитии угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием / И. Е. Таланова, А. В. Куст, **Е. В. Козелкова** // Инструменты и механизмы современного инновационного развития : сборник статей международной научно-практической конференции (Казань, 3 октября 2019 г.). – Уфа : ООО "ОМЕГА САЙНС", 2019. – Т. 1. – С. 211–213.

2. **Козелкова, Е. В.** Особенности цитокинового статуса беременных при привычном невынашивании / Е. В. Козелкова, А. В. Куст, Н. В. Крошкина [и др.] // Молодежь – практическому здравоохранению : материалы XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых – медиков (Иваново, 13 ноября 2019 г.) / ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России [и др.] / под ред. И. К. Томиловой, А. В. Шишовой, М. С. Мороховой. – Иваново, 2019. – С. 16–19.
3. Характеристика цитокинового фона беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / **Е. В. Козелкова**, А. В. Куст, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова // Мать и Дитя : сборник тезисов XIII регионального научно-образовательного форума и материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов (Казань, 29-30 июня 2020 г. / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва, 2020. – С. 45–46.
4. Инфекционный статус у женщин с привычным невынашиванием беременности / **Е. В. Григушкина**, Н. В. Крошкина, И. Е. Таланова, А. И. Малышкина // XV Международный конгресс по репродуктивной медицине : материалы (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – Москва, 2021. – С. 28–29.
5. Особенности клинической картины и содержания моноцитов у беременных с привычным невынашиванием / **Е. В. Григушкина**, Н. В. Крошкина, А. И. Малышкина [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Иваново, 6 апреля 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново : ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2021. – С. 71–73.
6. Характер инфекционного фона у женщин с привычным невынашиванием / **Е. В. Григушкина**, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : сборник тезисов XXXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 8-11 июня 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. Л. В. Адамян. – Москва, 2021. – С. 16–17.
7. **Григушкина, Е. В.** Особенности анамнестических данных у женщин с привычным невынашиванием беременности / Е. В. Григушкина, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова // Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» : материалы (Москва, 28-30 июня 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва, 2021. – С. 17–18.
8. **Григушкина, Е. В.** Особенности течения и исходов беременности у женщин с привычным невынашиванием / Е. В. Григушкина, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова // Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» : материалы

(Москва, 28-30 июня 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва, 2021. – С. 19-20.

9. Особенности сигнальных механизмов репрограммирования моноцитов у женщин с привычным невынашиванием / **Е. В. Григушкина**, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» : материалы (Москва, 28-30 июня 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва, 2021. – С. 15–17.

10. **Григушкина, Е. В.** Факторы риска у женщин с привычным невынашиванием беременности / Е. В. Григушкина, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : сборник тезисов XXVII Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией (Москва, 21-23 апреля 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. – Москва, 2021. – С. 31–33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------|--|
| IL | интерлейкин |
| IFN γ | интерферон гамма |
| Ig | иммуноглобулин |
| STAT | сигнальный преобразователь и активатор транскрипции |
| ДИ | доверительный интервал |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| мРНК | матричная рибонуклеиновая кислота |
| 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 |
| ПР | преждевременные роды |
| СН | супернатант |