

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н.ГОРОДКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФАРЗАЛИЕВА АЙТЕН ВИДАДИЕВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
МОНОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ
ВЫКИДЫШЕМ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Борзова Надежда Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

Сотникова Наталья Юрьевна

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
1.1. Современные представления о патогенезе угрожающего выкидыша.....	12
1.2. Роль иммунологических факторов в патогенезе угрожающего выкидыша..	20
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Организация работы и объем исследований.....	32
2.2. Иммунологические методы исследования.....	34
2.3. Статистическая обработка данных.....	36
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	38
3.1. Особенности соматического и репродуктивного здоровья женщин с угрожающим выкидышем.....	38
3.2. Течение и исход беременности у женщин с угрожающим выкидышем.....	49
3.3. Характеристика течения родов, оценки состояния и выявленной патологии у новорожденных.....	55
Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МОНОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ ВЫКИДЫШЕМ.....	61
4.1. Содержания популяций моноцитов в периферической крови женщин с угрожающим выкидышем.....	61
4.2. Экспрессия скавенджер рецептора CD163 на различных популяциях моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.....	64
4.3. Характеристика сывороточного содержания про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.....	67
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	73
ВЫВОДЫ.....	89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

Введение

Невынашивание беременности имеет не только медицинское, но и большое социальное значение. Это связано с наметившейся в последние годы неблагоприятной демографической тенденцией к снижению рождаемости в нашей стране [1, 13, 14, 24, 63]. Несмотря на достижения в развитии акушерско-гинекологической службы и репродуктивной медицины, частота самопроизвольного прерывания беременности в России остается высокой — от 15 до 23% от всех зарегистрированных беременностей, на первый триместр приходится до 80% гестационных потерь [13, 46, 58].

Самопроизвольный выкидыш быстро приводит к негативным эмоциональным реакциям и возникновению психологических проблем, вызывающих межличностные конфликты в семье, соматические симптомы и диссомнию, что в последующем в разной степени влияет на качество жизни пациенток [31, 46, 65].

Этиология невынашивания беременности ранних сроков имеет мультифакториальную природу и включает различные факторы. Зачастую одновременно могут оказывать негативное воздействие несколько причин, поэтому считать какой-либо фактор риска невынашивания беременности ведущим не представляется возможным [5, 12, 58, 129, 165].

В настоящее время в патогенезе невынашивания беременности значительное внимание уделяется иммунным нарушениям. В процессе имплантации эмбриона децидуализируется эндометрий, стромальные клетки эндометрия трансформируются в специализированные секреторные клетки, происходит приток множества иммунных клеток [44, 59, 156]. Согласно литературным данным, ключевую роль в установлении баланса между толерантностью материнского организма к антигенам плода и провоспалительными реакциями играют иммунокомпетентные клетки. Решающее значение для правильной имплантации и пролонгирования беременности имеют клетки врожденного иммунитета, в частности моноциты [52, 53].

Моноциты относятся к системе моноклеарных клеток, образуются в костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток. Предшественниками моноцитов являются промоноциты. Моноциты представляют собой относительно незрелые клетки, которые по крови транспортируются из костного мозга в ткани, где превращаются в тканевые макрофаги [67, 157]. Эффекторные функции моноцитов обусловлены тем, что моноциты имеют рецепторный аппарат, позволяющий попадать в ткани и очаг воспаления, а также продуцировать цитокины и хемокины. Согласно современным представлениям, они играют важную роль в процессах, происходящих во время беременности [68, 201].

По данным Watanabe R. и соавторов, моноциты у человека дифференцируются на 3 субпопуляции: классически активированные, промежуточные и альтернативно активированные, которым свойственны разные функции и фенотипические характеристики [229]. В развитии воспалительного ответа участвуют классически активированные моноциты. Промежуточные моноциты секретируют провоспалительные цитокины, функционируют как антигенпрезентирующие клетки, экспрессируют скавенджер-рецептор CD163, выполняя функцию клеток «мусорщиков». Альтернативно активированные моноциты регулируют иммунные процессы, синтезируя большое количество цитокинов, а также участвуют в регенеративных процессах и рубцевании тканей [174, 178, 233]. Мнения о характере дифференцировки моноцитов противоречивы. Одни авторы пишут о линейном характере дифференцировки моноцитов [174]. Другие утверждают, что моноциты могут переходить из одного состояния в другое в зависимости от микроокружения [107].

Степень разработанности темы

Дифференцировка моноцитов и экспрессия ими скавенджер рецептора CD163 изучалась при воспалительных [103] и аутоиммунных заболеваниях [210], различных типах рака [96], ишемическом инсульте [97], преэклампсии у беременных женщин [114], при возникновении реакции отторжения аллотрансплантата почки [225]. С начала гестации циркулирующие моноциты

инфильтрируют децидуальную оболочку, при этом состав моноцитов периферической крови может влиять на развитие иммунных реакций в децидуальной оболочке [127]. У женщин при неосложненной беременности по сравнению с небеременными происходит увеличение уровня промежуточных и снижение классически активированных моноцитов [186], перед родами было выявлено снижение количества неклассических моноцитов и повышение количества классических [83]. Ранее было показано, что при привычном невынашивании беременности 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 [39, 160]. Данные по дифференцировке моноцитов при угрожающем раннем выкидыше отсутствуют. В связи с этим исследования в этом направлении остаются актуальными.

Цель исследования - разработать критерии раннего прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем на основании выявления особенностей дифференцировки моноцитов и цитокинового профиля периферической крови.

Задачи научного исследования

1. Дать оценку соматического и репродуктивного здоровья женщин с угрожающим выкидышем, последующего течения беременности и ее исхода, состояния новорожденного.
2. Определить особенности дифференцировки моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.
3. Выявить особенности цитокинового профиля периферической крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.
4. Разработать критерии раннего прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка дифференцировки моноцитов у женщин с угрожающим спорадическим выкидышем; выявлен сдвиг в сторону снижения популяции альтернативно активированных моноцитов, содержание которых зависит от исхода беременности, что позволяет расширить представления о патогенезе данного осложнения.

Впервые установлено, что низкий уровень относительного содержания CD14+CD16++ моноцитов в периферической венозной крови женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре ассоциирован с завершением беременности выкидышем, что позволяет прогнозировать данное осложнение беременности.

Показано, что у женщин с угрожающим выкидышем содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих «скавенджер-рецептор» CD163, зависит от исхода беременности и повышается при завершении беременности выкидышем.

Впервые предложено прогнозировать выкидыш у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре беременности по определению в периферической венозной крови содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163 (CD14+CD16++CD163+).

Установлено, что при угрожающем выкидыше изменяется цитокиновый профиль, проявляющийся низким уровнем IL-1 β в сыворотке крови независимо от исхода гестации на фоне высокого содержания IL-1RA при завершении беременности выкидышем.

Впервые предложено прогнозировать выкидыш у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания IL-1RA в первом триместре беременности.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнены наиболее значимые в настоящее время факторы риска развития угрожающего выкидыша и расширены представления о механизмах патогенеза угрожающего выкидыша.

Разработан новый способ прогнозирования самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови относительного содержания альтернативно активированных моноцитов (Патент РФ № 2771566 от 05.05.2022 г.).

Разработан новый способ прогнозирования репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания IL-1RA (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022114161 от 27.05.2022 г., Решение на выдачу патента от 09.01.2023 г.).

Разработан новый способ прогнозирования репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163 (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022123516 от 02.09.2022 г.).

Положения, выносимые на защиту

Развитие угрожающего выкидыша ассоциируется с репрограммированием дифференцировки моноцитов, проявляющимся снижением количества альтернативно активированных моноцитов в зависимости от исхода беременности при отсутствии изменений со стороны классических и промежуточных моноцитов. Уровень альтернативно активированных моноцитов может использоваться для прогнозирования выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем.

Одним из механизмов выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем является изменение характера экспрессии альтернативно активированными моноцитами сквенджер-рецептора CD163, повышение содержания таких клеток

может использоваться для прогнозирования данной патологии.

У женщин с угрожающим выкидышем изменяется цитокиновый профиль, что проявляется изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови. Высокий уровень IL-1RA позволяет прогнозировать выкидыш у женщин с угрозой раннего выкидыша в I триместре беременности.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России было проведено обследование 115 женщин в сроке 5-12 недель, в том числе 80 пациенток с угрожающим выкидышем, проходивших лечение в гинекологическом стационаре, и 35 пациенток с неосложненным течением беременности на момент исследования. Обследование пациенток проводилось с помощью комплекса современных клинических и лабораторных методов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета современных компьютерных программ.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный новый способ прогнозирования выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови относительного содержания альтернативно активированных моноцитов прошел предрегистрационное испытание в клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно - исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Разработанные новые способы прогнозирования репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания IL-1RA и содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163, прошли предрегистрационное испытание в клинике

федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством обследованных женщин, использованием современных статистических методов. Обследованы 115 пациенток, из них 80 женщин с угрожающим выкидышем и 35 пациенток без признаков угрожающего выкидыша на момент исследования.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил отбор пациенток для проведения клинического и иммунологического обследования согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы, 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 Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2019», (Иваново, 2019 г.); V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2019 г.); Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья и матери ребенка» (Иваново, 2021г.); VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с

международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021г.); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2021» (Москва, 2021г.); Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья и матери ребенка» (Иваново, 2022г.); VI Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022 г.); VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико - биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022г.); Научно-практической конференции с международным участием «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии», посвящённой 30-летию Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация Акушеров-Гинекологов» (Кемерово, 2022г.); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2022», Конкурс молодых ученых, (Москва, 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографию. Список литературы включает 236 источников, в том числе 75 отечественных и 161 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Современные представления о патогенезе угрожающего выкидыша

Главным и приоритетным направлением акушерства и гинекологии является сохранение и пролонгирование каждой желанной беременности с рождением здорового потомства, в связи с чем одно из первых мест среди важнейших проблем практического акушерства занимает невынашивание беременности [1, 11, 63]. Тенденция к сокращению численности населения, наблюдаемая в последние годы в нашей стране, за счет снижения рождаемости, ставит охрану материнства и детства на лидирующую позицию среди важнейших задач здравоохранения, доказывая медицинскую значимость проблемы невынашивания беременности [18]. Самопроизвольный выкидыш является внезапным и стрессовым событием, женщины неизбежно сталкиваются с физиологическими, психологическими и социальными изменениями из-за потери плода, что в свою очередь приводит к изменению психоэмоционального состояния, работоспособности, микроклимата в семье [151, 232].

По определению Всемирной организации здравоохранения, невынашивание беременности – это самопроизвольное ее прерывание в сроки от зачатия, с первого дня последней менструации, до 37 полных недель [48, 57, 63]. Согласно клиническим рекомендациям от 2021 г., выкидыш (самопроизвольный аборт) - самопроизвольное прерывание беременности (изгнание или экстракция эмбриона/плода) до 22 недель беременности, включающее также неразвивающуюся беременность. До 20% всех зарегистрированных беременностей заканчивается выкидышем, 80% которых происходит до 12 недель гестации. Наиболее частыми клиническими проявлениями выкидыша являются боли внизу живота или в пояснице спастического характера и кровяные выделения из половых путей на фоне задержки менструации. Также у пациентки могут быть ощущения давления во влагалище, и выделение слизи из влагалища, которая может быть прозрачной, с розовыми или кровавыми включениями (как правило, после 12 недель беременности). Диагноз предполагается на основании жалоб пациентки на боли внизу живота и/или в пояснице и кровяные выделения

из половых путей на фоне подтвержденной ранее клинически беременности. Диагноз подтверждается по УЗИ матки и придатков (до 9 недель беременности) или УЗИ плода (после 10 недель беременности), в ходе которого устанавливают соответствие плодного яйца/эмбриона/плода сроку беременности, наличие сердцебиения эмбриона/плода, признаки экспульсии плодного яйца/плода из полости матки [13].

Изучением этиопатогенеза невынашивания беременности занимались как отечественные, так и зарубежные ученые, однако выявить какой - либо один фактор, приводящий к прерыванию беременности, на данном этапе не удалось, в связи с чем можно говорить о мультифакторном генезе невынашивания беременности [11, 17, 26, 27, 92, 165]. Несмотря на многочисленные работы в этой области, риск возникновения и прерывания беременности остается высоким, что делает исследования в этой области актуальными.

В настоящее время факторами риска прерывания беременности являются: возраст, этническая принадлежность и социально-экономическое положение матери, ее психологические особенности, характер питания, вредные привычки, акушерский анамнез, особенности течения данной беременности, инфекционные заболевания и т.д. [12, 85, 129, 165]. Однако, полная и исчерпывающая классификация факторов риска в мировой литературе отсутствует.

Трудности в лечении и предотвращении данной патологии обусловлены полиэтиологичностью, поэтому современные исследования направлены на уточнение значимости факторов риска в современных социально-экономических условиях, поиск новых механизмов развития и прогнозирования невынашивания беременности. Исследования последних лет, в основном, посвящены привычному невынашиванию беременности (ПНБ) [9, 38, 39, 69,], работ по угрожающему спорадическому выкидышу мало.

По данным Сидельниковой В.М, причины, приводящие к невынашиванию беременности, можно разделить на социально - биологические и медицинские [56]. Существенно влияющими на течение беременности социальными факторами являются: возраст матери младше 18 и старше 35 лет, вредные привычки

(табакокурение, алкоголизм), употребление наркотических средств, неблагоприятные условия труда и окружающей среды, низкое материальное обеспечение и, как следствие, недостаток питания, незарегистрированный брак, а также неустойчивое психоэмоциональное состояние матери [56, 63, 65, 81, 120, 197]. Вредные привычки являются триггерами осложнений беременности. Табакокурение при беременности может приводить к неправильному прикреплению и отслойке плаценты, вызвать задержку роста плода, увеличить частоту выкидышей и перинатальной смертности. Токсические вещества, содержащиеся в сигаретах, обладают высокой растворимостью в липидах, могут быстро проникать через плаценту, накапливаться и метаболизироваться у плода, вызывая вдвое более высокую концентрацию никотина у плода, чем у матери, и угрожая развивающемуся плоду [72, 235]. Употребление алкоголя может приводить к так называемому «алкогольному синдрому плода», оказывающему прямое тератогенное действие на плод [82, 138]. Количество выкуренных сигарет и употребленного алкоголя, прямо коррелирует с неблагоприятными действиями на развитие беременности [159, 230, 235].

Медицинские факторы, приводящие к невынашиванию беременности, делятся на генетические, анатомические (врожденные аномалии развития матки, приобретенные дефекты - синехии, истмико-цервикальная недостаточность, миома), эндокринные, экстрагенитальные патология матери, инфекционные и иммунологические [7, 18, 110, 189].

Считается, что хромосомная аномалия является наиболее частой причиной самопроизвольного аборта с частотой встречаемости 3-6%. Более 50% самопроизвольных абортов связаны с той или иной генетической аномалией эмбриона [104, 184, 208]. Большинство аномалий (95%) представлены изменением количества хромосом [34, 222]. К формированию хромосомных aberrаций могут приводить нарушения в процессах мейоза во время деления гамет, сбои при оплодотворении и во время первых митотических делений оплодотворённой яйцеклетки. При этом формируется неполноценный зародыш с измененным количеством хромосом и нарушениями, несовместимыми с жизнью, ведущими к

гибели эмбриона и его элиминации из организма - «генетический сброс», который считается защитным приспособлением организма, выработанным в процессе эволюции [136, 211].

Аномальное анатомическое строение матки является фактором риска самопроизвольного выкидыша. В структуре анатомических нарушений половых органов женщин выделяют врожденные и приобретенные. У женщин с невынашиванием беременности в 10–25% случаев диагностируют врождённые дефекты матки, такие как полное удвоение матки, двурогая, седловидная, однорогая матка, частичная или полная внутриматочная перегородка [1, 4, 15]. При врождённых дефектах матки прерывание беременности чаще всего приходится на второй триместр, в случаях пролонгирования беременности, чаще всего происходят преждевременные роды [6, 63, 76]. Однако ранние прерывания беременности тоже возможны и связаны с уменьшением площади имплантации эмбриона и кровотока в эндометрии, увеличением сопротивления кровотоку, тем самым нарушается имплантация эмбриона, рост и развитие плода, приводящее к прерыванию беременности [4].

К группе приобретённых анатомических дефектов, приводящих к невынашиванию беременности, относят субмукозную миому деформирующую полость матки, истмико-цервикальную недостаточность и внутриматочные синехии (синдром Ашермана) [1, 187, 221]. Последние являются последствиями предшествующего кюретажа полости матки, применения малых акушерских операций при патологических родах, перенесенного эндометрита и травматических инструментальных вмешательств при индуцированных абортах [15, 187, 221]. Субмукозно расположенные миоматозные узлы, могут деформировать полость матки, нарушая процессы децидуализации и имплантации, способствовать аномальной васкуляризации, нарушению сократительной способности матки, а также изменению локальных иммунологических реакций, что может приводить к прерыванию беременности [76, 221].

Дисфункция щитовидной железы, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперандрогения, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и сахарный диабет являются наиболее значимыми эндокринными причинами невынашивания беременности составляющими до 20% всех случаев [58, 86].

НЛФ, гиперандрогения, гиперпролактинемия и СПКЯ чаще всего обусловлены гормональными нарушениями (гиперсекреция ЛГ, гипосекреция ФСГ), ведущими к снижению содержания прогестерона, поддерживающего беременность, за счет ингибирования реакции отторжения плода опосредованно через Т-лимфоциты. Поражение рецепторного аппарата эндометрия, хронический эндометрит и генитальный инфантилизм также являются причинами формирования НЛФ у пациенток с невынашиванием беременности. НЛФ приводит к нарушению имплантации эмбриона, что сопровождается невынашиванием беременности в 65–75% случаев [47, 64, 200]. У женщин репродуктивного возраста распространенным эндокринным заболеванием является СПКЯ, связанный с нарушением овуляции. Механизмы повышенного риска развития выкидыша у женщин с СПКЯ остаются частично неясными. Характерными чертами СПКЯ являются фолликулярная дисплазия, инсулинорезистентность и гиперандрогения, поражающие 5–10% женщин детородного возраста [88, 93].

Экстрагенитальные заболевания матери - известный фактор риска невынашивания беременности. Женщины с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями почек, печени, кишечника, инсулинозависимым диабетом, гипофункцией и гиперфункцией щитовидной железы, фенилкетонурией, тяжелыми формами миастении, рассеянного склероза, значительным ожирением составляют группу повышенного риска угрожающего выкидыша [118, 176, 204]. Недавнее исследование показало, что ожирение связано с неблагоприятными репродуктивными исходами, обусловленными тем, что диета с высоким содержанием жиров, связанная с нарушением ремоделирования сосудов в матке,

способствует активации маточных NK клеток (uNK) во время беременности и изменению экспрессии ингибирующих и активирующих рецепторов маточными NK [94, 205].

Гипотиреоз на фоне аутоиммунитета щитовидной железы значительно распространен среди женщин фертильного возраста. В ситуациях, когда женщина находится в эутиреоидном состоянии с антителами к щитовидной железе и когда у женщины отрицательные антитела к щитовидной железе при повышенном уровне тиреотропного гормона дисфункция и аутоиммунитет щитовидной железы связаны с бесплодием и невынашиванием беременности. Наличие антител к тиреопероксидазе может повышать риск спорадического выкидыша [73, 101, 152, 204].

Самопроизвольный выкидыш может являться предиктором для последующих потерь беременности, приводящим к еще более грозному нарушению репродуктивной функции – привычному невынашиванию беременности [56, 63, 111]. Все эти данные еще раз подчеркивают важность более пристального изучения этой патологии, уточнения факторов риска, патогенетических механизмов и прогнозирования развития данного осложнения беременности.

Одним из первых установленных факторов риска развития угрожающего выкидыша является инфекция [23, 56, 63, 65], однако дискуссии о значимости инфекционного фактора в развитии данной патологии не прекращаются и по сегодняшний день. Мнения исследователей разделились: одни считают, что роль инфекции в этиологии невынашивания беременности ограничена [49], другие – что инфекция одна из главных причин невынашивания беременности [8, 77, 110].

Возбудители инфекций могут передаваться от матери к ребенку, начиная с внутриутробного периода развития, что может привести к гибели плода, выкидышу, формированию врожденных пороков развития, плацентарной недостаточности и задержке роста плода, а также тяжелой болезни новорожденного [46, 49, 74]. Некоторые возбудители способны оказывать тератогенное действие, прямое цитотоксическое воздействие, вызывать

изменения в системе гемостаза – усиление внутрисосудистого свертывания крови, активировать синтез простагландинов, тем самым приводя к прерыванию беременности [42, 43, 51].

Значительного внимания заслуживают вирусные инфекции, возбудители которых способны проникать через плацентарный барьер и активно размножаться в плаценте, поражая ее, и, вызывая внутриутробное инфицирование плода, [37, 46]. Во время беременности вирусные инфекции герпетической группы могут обуславливать развитие осложнений беременности и патологию плода. Вирус простого герпеса (HSV), цитомегаловирус (CMV) и вирус Эпштейна - Барр (EBV) могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам, антенатальной гибели плода, порокам развития (совместимым и несовместимым с жизнью), внутриутробной инфекции, проявляющейся в постнатальном периоде [37, 51, 56, 71, 163, 228]. Большое значение в характере нарушений, вызванных вирусной инфекцией, имеет срок беременности, в котором произошло внутриутробное инфицирование: чем меньше срок, тем выше вероятность остановки развития и формирования пороков развития [146].

Особое место в патогенезе прерывания беременности занимают бактериальные инфекции. Согласно данным современных авторов, возбудители генитального микоплазмоза и уреаплазмоза играют значительную роль в этиологии и патогенезе самопроизвольного выкидыша и внутриутробного инфицирования плода [15, 56, 89].

Микоплазме отводится особая роль в прерывании беременности. Микоплазмы тесно взаимодействуют с мембраной эукариотических клеток и обладают способностью мимикрировать под антигенный состав клетки-хозяина, в связи с чем, длительно персистируют в крови и снижают эффективность иммунной защиты. Микоплазмы, изменяя морфологическую структуру эндометрия, способствуют развитию эндометрита, замедляют подвижность сперматозоидов, что влияет на их оплодотворяющую способность, инфицируют плодное яйцо, что приводит к репродуктивным потерям [50, 192].

Уреаплазма оказывает прямое действие на ткани плаценты, угнетая иммунный ответ на патогены, меняет иммунное равновесие во время беременности и включает процессы апоптоза, что может вести к самопроизвольному выкидышу [226]. Кроме того, уреоплазма может являться проводником вирусной инфекции, однако значение маркеров уреоплазменной инфекции остается спорным вопросом [89].

По данным многих авторов, у 50-57% женщин с невынашиванием беременности выявляется генитальный хламидиоз, а частота репродуктивных потерь в группе женщин с генитальным хламидиозом составляет 5,45% [119]. Эндометриты и сальпингоофориты хламидийной этиологии часто протекают латентно, что приводит к хронизации воспалительного процесса и, как следствие, к трубному бесплодию, эктопической беременности, самопроизвольным выкидышам, внутриутробному инфицированию плода и преждевременным родам [16]. Однако, как влияет наличие бактериальной инфекции на частоту самопроизвольных выкидышей остается полностью неизученным.

Согласно литературным данным, при невынашивании беременности чаще выявляются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов. Смешанная вирусно-бактериальная инфекция у женщин с угрозой невынашивания выявлялась в 52,5% случаев, причем сочетание вирусной инфекции с хламидийной встречалось в 23,8%, а сочетание вирусной инфекции с мико- и уреоплазменной инфекцией имело место в 42,8% случаев [33].

Изменения в репродуктивной системе, вызванные факторами риска, препятствуют созданию локальной иммуносупрессии в предимплантационный период, которая необходима для формирования защитного барьера и предотвращения репродуктивных потерь [33, 44, 45, 66]. Перечисленные факторы подводят к мысли о важной роли иммунных механизмов в патогенезе раннего невынашивания беременности.

1.2. Роль иммунологических факторов в патогенезе угрожающего выкидыша

Долгое время оставалось загадкой, каким образом имплантирующийся эмбрион и трофобласт избегают отторжения материнским организмом, несмотря на наличие аллогенных белков, кодируемых отцовскими генами. Согласно литературным данным существует ряд механизмов, регулирующих материнское иммунное распознавание и экспрессию антигенов плода, предотвращающих отторжение большинства беременностей, при нарушении этих механизмов беременность может прерваться [20, 22, 62, 190, 207].

Поскольку репродуктивный успех имеет первостепенное значение для выживания вида, вполне вероятно, что развиваются избыточные механизмы для предотвращения иммунного отторжения эмбриона, а выкидыш может возникнуть только, когда у женщины выходят из строя несколько механизмов. Эта сложность продолжает подпитывать продолжающиеся споры о том, какие иммунологические факторы играют роль в патогенезе невынашивания беременности [59, 194, 209].

Успешная беременность требует точного иммунологического диалога в интерфазе мать-плод. На ранних сроках беременности развитие иммунологических процессов в двустороннем диалоге между матерью и плодом чрезвычайно сложно. Существующие данные указывают на то, что нарушения, происходящие в иммунном микроокружении эндометрия, ассоциируются с тяжелыми нарушениями репродуктивной функции, которые включают повторные неудачи имплантации и привычное невынашивание беременности ранних сроков неясной этиологии. В данном процессе участвуют лимфоциты, макрофаги, децидуальные дендритные клетки (DC) и Т-клетки. Эти клетки играют решающую роль в установлении баланса между провоспалительной реакцией и иммунной толерантностью [99].

Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC) играют важную роль в тканевом равновесии и регуляции метаболизма, и в последние годы показано, что ILC существуют в децидуальной оболочке человека и имеют решающее значение для взаимодействия матери и плода. Они подразделяются на два подвида:

естественные клетки-киллеры (NK) и нецитотоксические вспомогательные ILC, включая ILC1, ILC2 и ILC3. [164, 209]. Децидуальные естественные клетки-киллеры (dNK) являются единственной популяцией ILC с цитотоксической активностью. Нарушение цитотоксической регуляции превращает dNK-клетки в потенциально опасные клетки и приводит к нарушениям репродуктивной функции, в том числе к рецидивирующему самопроизвольному аборту (RSA) [95, 183]. Эти механизмы включают несбалансированную экспрессию активирующих и ингибирующих рецепторов на поверхности dNK-клеток с преобладанием NKG2D и отсутствием KIR рецепторов. Подобное сочетание рецепторов способствует неблагоприятным исходам беременности. Количество и жизнеспособность периферических NK-клеток (pNK) также могут играть важную роль в развитии RSA. Женщины, страдающие RSA, как правило, имеют более высокие показатели по количеству, активности и жизнеспособности pNK-клеток по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью. Это может быть связано с высокой цитотоксической активностью pNK [172].

Успешная беременность зависит от правильного ремоделирования спиральных артерий, которое зависит от инвазивного экстравиллезного трофобласта (EVT). Ремоделирование спиральных артерий играет важную роль в адаптации кровотока и доставке питательных веществ к развивающемуся плоду [190]. Нарушение ремоделирования спиральных артерий может быть связано с ранним выкидышем [224]. Важную роль в ремоделировании спиральных артерий играют макрофаги и NK.

Хорошо известно, что uNK-клетки незаменимы для контроля инвазии и пролиферации трофобластов [158]. uNK-клетки являются основным источником различных цитокинов, в том числе GM-CSF, CSF-1, TNF- α , IFN- γ , TGF- β [142] и ангиогенных факторов роста. У женщин с ПНБ профиль экспрессии ангиогенных факторов в CD56 ярко выражен. uNK-клетки демонстрируют суперэкспрессию ангиогенина, bFGF и VEGF-A. Это может иметь отношение к гиперактивной оксигенации и окислительному стрессу в иммунной интерфазе мать-плод у пациенток с RSA [145]. Суперэкспрессия ангиогенных факторов роста вызывает

аберрантный ангиогенез в эндометрии и сосудистые нарушения, включая преждевременное развитие кровеносных сосудов эндометрия и снижение сопротивления маточной артерии кровотоку [227], а также повышение плотности микрососудов у женщин с RSA [143].

В последние годы исследования аутофагии стали популярными в области иммунологии. Аутофагия, строго контролируемый катаболический подход к клеточной самодеградации, определяется как неапоптотическая форма, связанная с чрезмерно стимулированной запрограммированной гибелью клеток [116], и это, по существу, реакция клеточного напряжения и механизм качественной регуляции [135]. Аутофагия оказывает важное влияние на рост эмбриона на ранней стадии беременности. Это развитие обычно связано с репродуктивными расстройствами, включая аборты и преэклампсию [106]. В недавнем исследовании сообщалось, что уровень аутофагии в ворсинах трофобласта женщин, страдающих RSA, был значительно ниже, чем у беременных женщин при селективном прекращении беременности, и предполагалось, что подавление аутофагии трофобласта вызывает RSA посредством секреции IGF-2 и снижения PEG10 [90]. Это исследование показало, что высокий уровень IGF-2 приводит к трансформации НК-клеток в особую категорию клеток с высокой цитотоксической активностью, которые затем атакуют нормальные клетки в зоне деления кровотока мать-плод. Последнее оказывает негативное влияние на процесс сосудистой инвазии, что может приводить к невынашиванию беременности [90].

Считается, что в децидуальной оболочке маточные дендритные клетки (uDC) играют ключевую роль в хрупком равновесии, связанном с распознаванием материнским организмом отцовских антигенов. Было высказано предположение, что в аспекте дифференцировки эндометриальных стромальных клеток DC играют положительную роль в пролиферации и локальном ангиогенезе [122]. Они считаются основными регуляторами иммунного ответа, усиливают опосредованный Т-клетками иммунитет и стимулируют индукцию регуляторных Т-клеток. Предполагается, что децидуальные DC также могут играть решающую

роль в этиологии RSA [123]. Любое нарушение их распределения, состояния, созревания или функции может оказать негативное влияние на исход беременности, приводя к неблагоприятному ее завершению [108]. Установлено, что у женщин с RSA по сравнению с показателями контрольной группы уровни миелоидных DC (MDC) и CD86+ DC были значительно выше, а экспрессия CD200 на периферических DC была ниже [108]. Повышенное количество зрелых DC и сниженное содержание DC может ассоциироваться с RSA [115].

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) появились в качестве нового иммунного регулятора на границе между матерью и плодом. Они участвуют в контроле других иммунных клеток, особенно Т-клеток, путем подавления их активности [134]. Гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения (GR-MDSC) обычно накапливаются в интерфазе мать-плод, и их иммуномодулирующие свойства могут иметь значение для обеспечения толерантности матери к антигенам плода [141]. Они накапливаются в плаценте человека при неосложненной беременности, в то время как их количество заметно уменьшается у пациенток, перенесших самопроизвольный аборт [137]. Эти клетки, вероятно, при RSA регулируют индуцируемый гипоксией фактор 1α (HIF- 1α) [117]. Миелоидные клетки с дефицитом HIF- 1α снижают накопление MDSC и их супрессивную активность, увеличивают скорость апоптоза MDSC и повышают частоту аборт [139]. Кроме того, у пациенток с ранним выкидышем снижение GR-MDSC связано со снижением уровня эстрогена и прогестерона [84]. Они улучшают неиммунные реакции, такие как ангиогенез, путем секреции ключевого индуктора проангиогенеза VEGF во время беременности. Более того, потеря беременности как возможный результат истощения супрессорных клеток миелоидного происхождения связана с усилением цитотоксичности децидуальных NK-клеток [170]. Некоторые исследования показывают, что MDSC могут не только подавлять созревание DC и Т-клеток, но также поддерживать развитие uNK-клеток и неактивированных макрофагов [223]. Также было документально подтверждено, что MDSCs могут

индуцировать регуляторные Foxp3⁺ T-клетки (Treg) путем активации сигнального пути TGF- β / β -катенина [216].

Моноциты/макрофаги представляют собой тип иммунных клеток, имеющих решающее значение для беременности человека, они проявляют значительную пластичность в ответ на различные сигналы окружающей среды и регулируют ряд репродуктивных процессов, включая имплантацию, плацентацию, развитие плода, роды и, в частности, ремоделирование материнских сосудов [148]. На ранних стадиях беременности макрофаги, как правило, проникают в трофобласт и спиральные артерии [122], тем самым способствуя имплантации эмбриона, инвазии трофобласта и ремоделированию сосудов в дополнение к удалению апоптотических клеток и клеточного детрита [128, 160]. Полярность и активность децидуальных макрофагов способствует вышеупомянутым функциям. Децидуальные макрофаги подразделяются на классически активированные макрофаги и альтернативно активированные макрофаги. Децидуальные макрофаги предрасположены к провоспалительной поляризации перед периимплантацией бластоцисты [196]. После имплантации до конца плацентарного развития децидуальные макрофаги трансформируются преимущественно в M2 фенотип, чтобы защитить плод и плаценту до родов [171]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными макрофагами неизбежно приводит к репродуктивным осложнениям, включая RSA, преэклампсию и задержку внутриутробного развития [140, 160]. Поляризация в сторону классически активированных макрофагов играет важную роль на ранних стадиях успешной беременности, и уменьшение этой популяции макрофагов тесно связано с RSA [160].

Рецептор γ , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ), экспрессируется материнскими макрофагами [87], участвует в клеточной пролиферации, клеточной дифференцировке и органогенезе [175]. Предыдущее исследование показало, что этот рецептор тесно связан с поляризацией в альтернативно активированные макрофаги. Снижение PPAR γ в децидуальных макрофагах, по-видимому, приводит к функциональным дефектам иммунной

регуляции и нарушению гомеостатических свойств [195]. Подавление PPAR γ может быть связано со специфическим воспалительным ответом на плод и вызывает привычное невынашивание беременности. У женщин с неосложненной беременностью перед родами возрастает уровень классически активированных макрофагов в децидуальной оболочке [160].

Макрофаги также индуцируют Fas-лиганд (FasL)-опосредованный апоптоз, и, известно, что нарушение регуляции апоптоза связано с привычным невынашиванием беременности [131]. Экспрессия FasL значительно повышается на поверхности CD68 + и CD86 + макрофагов [130]. Связывание рецептора Fas с помощью FasL активирует каскад внутриклеточных протеолитических ферментов, что приводит к апоптозу клеток, несущих Fas. Следовательно, это может быть тесно связано с механизмом RSA [216].

По данным современных авторов, важную роль в обеспечении толерантности в системе мать – плацента – плод, играют клетки врожденного иммунитета, к которым относятся моноциты, обеспечивающие про- и противовоспалительный баланс для пролонгирования беременности [20, 157]. Во время гестации изменяются функции и количество моноцитов, происходит их активация, о чем свидетельствует усиление экспрессии маркеров активации CD11b, CD14 и CD64 на моноцитах беременных женщин, вырабатываются свободные радикалы кислорода, снижается фагоцитоз и происходят изменения в продукции цитокинов по сравнению с моноцитами небеременных женщин [127, 179, 198]. Начиная со второго триместра, моноциты имеют активированный фенотип, сравнимый с таковым при системном сепсисе без клинических проявлений. Имеются разные классификации дифференцировки моноцитов. По данным одной из них, на основании экспрессии поверхностного CD14 (клеточный корцептор липополисахарида [LPS]) и CD16 (низкоаффинный рецептор IgG) рецепторов у человека были идентифицированы 3 субпопуляции: «классические» CD14⁺⁺CD16⁻ моноциты ($\geq 90\%$), «промежуточные» CD14⁺⁺CD16⁺ моноциты и «неклассические» CD14⁺CD16⁺⁺ моноциты. Все 3 субпопуляции характеризуются различными уровнями экспрессии маркеров клеточной

поверхности и рецепторов хемокинов, а также линейным характером дифференцировки (от классической к промежуточной до неклассической), различными функциями и фенотипическими характеристиками [174, 201, 229]. Классически активированные моноциты участвуют в различных иммунных реакциях, таких как воспаление и восстановление тканей. Промежуточные моноциты характеризуются самой высокой антигенпрезентирующей способностью, обусловленной экспрессией HLA-D (человеческий лейкоцитарный антиген-D, выполняют функцию клеток «мусорщиков». Промежуточные моноциты обладают превосходной продукцией активных форм кислорода и играют роль в ангиогенезе. Альтернативно активированные моноциты называются «патрулирующими» моноцитами. Они синтезируют большое количество цитокинов, регулируя иммунные процессы, участвуют в репарации и рубцевании тканей, обладают высокой способностью стимулировать CD4+ T-клетки [178, 233]. Показана важная роль альтернативно активированных макрофагов в плаценте в процессах, связанных с пролонгированием беременности [53, 156]. Однако при угрозе невынашивания беременности ранних сроков дифференцировка моноцитов практически не изучалась.

Все больше данных свидетельствует о том, что циркулирующие моноциты с начала гестации инфильтрируют децидуальную оболочку и развиваются либо в макрофаги, либо в дендритные клетки. При этом соотношение популяций моноцитов меняется [127]. В связи с этим, состав моноцитов периферической крови может влиять на развитие иммунных реакций в децидуальной оболочке [55, 127]. По одним данным при неосложненной беременности по сравнению с небеременными женщинами происходит увеличение уровня промежуточных и снижение классически активированных моноцитов [186]. Другие исследователи выявили снижение перед родами количества неклассических моноцитов и повышение количества классических при неосложненной беременности по сравнению с небеременными [83]. Противоречивость данных может объясняться выраженной гетерогенностью популяций моноцитов с одной стороны, с другой стороны большинство исследований было выполнено на CD14++ клетках. Еще

одним недостатком исследований моноцитов при беременности является срок гестации: большинство исследований проведено в 3 триместре, данные по другим срокам беременности отсутствуют. Также отсутствуют данные по дифференцировке моноцитов при угрожающем раннем выкидыше [126, 127].

Моноциты периферической крови играют важную роль в развитии плаценты и регуляции материнского иммунного ответа при беременности. Мигрируя в ткани, они преобразуются в макрофаги, создают микроокружение, благоприятное для развития плода, и играют ключевую роль в поддержании толерантности материнской иммунной системы к семиаллогенному плоду [229]. Моноциты попадают в межворсинчатое пространство по спиральным артериям. В межворсинчатом пространстве они могут вступать в непосредственный контакт с синцитиотрофобластом плода. Синцитиотрофобласт также продуцирует различные факторы в межворсинчатое пространство и, следовательно, в материнский кровоток, такие как микрочастицы синцитиотрофобласта или экзосомы, цитокины, антиангиогенные факторы, например, sFlt-1. Эти факторы могут также активировать моноциты в межворсинчатом пространстве. Активированные моноциты покидают межворсинчатое пространство через плацентарные вены и попадают в кровоток матери. Кроме того, моноциты и макрофаги выполняют в плаценте функции «мусорщиков», абсорбируя патогены, клеточный дебрис, апоптирующие клетки [169]. Во время беременности макрофаги способствуют инвазии клеток трофобласта, ангиогенезу и ремоделированию спиральных артерий матки перед имплантацией эмбриона, участвуют в развитии плаценты, созревании шейки матки и послеродовой инволюции матки [194]. Состояние активации и функция маточно-плацентарных макрофагов во многом зависят от местного тканевого микроокружения [166]. Нарушение микросреды матки, особенно на ранних стадиях беременности, может иметь серьезные последствия для активности макрофагов и впоследствии повлиять на исход беременности.

Моноциты, дифференцированные из клеток-предшественников в костном мозге, попадают в кровоток. Общеизвестно, что все популяции активированных

моноцитов экспрессируют на своей поверхности CD163 гемоглобиновый рецептор – мусорщик, играющий важную роль в иммунном гомеостазе, и напрямую вносящий вклад в защиту против патогенов благодаря фагоцитозу [202]. Экспрессия CD163 была исследована в качестве потенциального маркера воспаления при инфекционных заболеваниях, таких как менингит [112, 202], при аутоиммунных заболеваниях, вызванных активированными макрофагами [210]. CD163 является прогностическим биомаркером при различных типах рака [96], ишемическом инсульте [97], преэклампсии у беременных женщин [98, 114], участвует в реакции отторжения аллотрансплантата почки [225].

Установлено, что экспрессия CD163 не ассоциируется с другими маркерами воспаления, например, с содержанием С реактивного белка. Апрегуляция экспрессии CD163 цитокинами или глюкокортикоидами ведет к развитию противовоспалительного ответа, который снижает выраженность воспалительного процесса благодаря 2 механизмам. Первый выявляет цитокин-контролируемые противовоспалительные функции растворимой формы CD163, второй показывает, что CD163 действует как рецептор мусорщик для гаптоглобин/гемоглобинового комплекса, предотвращая гемоглобиновую интоксикацию и побочные эффекты свободного гема. Окислительный стресс и повреждение клеток можно избежать благодаря этому процессу. Экспрессия CD163 связана с иммуномодулирующей активностью [109].

Включение иммунорегуляторных механизмов, поддерживающих адекватное реагирование иммунной системы женщины на плод, определяемое специфическими молекулами - цитокинами, хемокинами, факторами роста, инвазивными протеазами и т.д., обеспечивает выживание семиаллогенного плода [28].

Данные о продукции цитокинов нестимулированными моноцитами противоречивы, что может отражать влияние методов, используемых для выделения моноцитов. Однако стимуляция LPS способствует снижению продукции цитокинов моноцитами беременных женщин по сравнению с таковым у небеременных [126, 127]. Точные механизмы активации моноцитов во время

беременности неизвестны. Предполагается, что ведущую роль в этом процессе играет плацента. Моноциты, циркулирующие с кровью, через плацентарные лакуны, вступают в контакт с синцитиотрофобластом, который может активировать их в сторону провоспалительного фенотипа [181, 182].

Помимо прямых контактов, моноциты могут активироваться опосредованно цитокинами [133, 199], микровезикулами и экзосомами, высвобождаемыми из синцитиотрофобласта в материнскую кровь [147, 150, 206, 207], а также гормонами беременности, например эстрогенами. Ряд исследований указывает на то, что эстрогены оказывают противовоспалительное действие на моноциты [155]. Эстрогены подавляют экспрессию хемокиновых рецепторов CCR2 и CXCR3 и подавляют миграционную способность моноцитов, вызванную стимуляцией MIP-1 α и MCP-1/JE [121]. Эстрогены также снижают продукцию IL-1 β стимулированными липополисахаридом моноцитами [168]. В крови высокие уровни 17-эстрадиола связаны с увеличением числа моноцитов, экспрессирующих маркеры макрофагов M2 [125]. Считается, что противовоспалительный эффект эстрогенов на моноциты опосредуется специфическим сплайс-вариантом рецептора ER α 36 [124]. *In vitro* эстрогены индуцируют апоптоз моноцитов за счет увеличения экспрессии FasL [198].

Все цитокины, которых в настоящее время описано много, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на провоспалительные, обеспечивающие индукцию воспалительного ответа и противовоспалительные, ограничивающие развитие воспалительной реакции [25, 198]. Известно, что развитие воспаления необходимо для имплантации и нормального развития эмбриона, но чрезмерное воспаление может включать каскад механизмов, приводящих к досрочному прерыванию беременности [53, 107].

Считается, что моноциты при беременности продуцируют в основном цитокины Th2 типа, которые выполняют в основном противовоспалительные функции, определяя тем самым тип иммунного ответа [179]. IL-10, являясь противовоспалительным цитокином, выполняет множество функций. Во время физиологической беременности, IL-10 участвует в формировании плаценты,

модуляции инвазии и дифференцировке трофобласта, регуляции процессов ангиогенеза и ингибировании провоспалительных цитокинов. Снижение уровня IL-10 способствует персистирующему воспалению и в зависимости от уровня, срока беременности, системных и локальных эффектов, может привести к спектру гестационных осложнений [91, 144, 185, 218]. Повышенное содержание IL-10 во время беременности является благоприятным прогностическим признаком, обеспечивающим иммуносупрессию иммунного ответа на антигены семиаллогенного плода [102, 214].

TNF α и IL-1 β относятся к основным представителям группы провоспалительных цитокинов. Продуцируются эти цитокины преимущественно в очаге воспаления активированными моноцитами и макрофагами, а также нейтрофилами [234]. Известно, что избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает развитие тромбозов, инфарктов трофобласта, его отслойку и выкидыш. Согласно литературным данным, для нормального развития беременности необходим определенный уровень TNF α , в то время как избыточная продукция TNF α приводит к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии беременности. В результате чего происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока, и нарушение метаболической, трофической, гормональной функции плаценты [219].

Другим важным провоспалительным цитокином является IL-1 β . В плаценте IL-1 β играет роль паракринного регулятора. IL-1 β в минимальных концентрациях присутствует в децидуальной ткани с момента имплантации и в течение всей беременности, что необходимо для роста и развития плаценты. Однако усиление продукции IL-1 β клетками трофобласта приводит к гибели эмбриона или прерыванию беременности. Эндогенным ингибитором IL-1 β является IL-1RA, отменяющий все его биологические эффекты, также, как и IL-1 β , он в основном продуцируется клетками моноцитарно-макрофагального ряда [173]. Увеличение синтеза IL-1 β и повышение его уровня приводит к увеличению синтеза IL-1RA. В последнее время IL-1 β и IL-1RA объединяют в одну систему [162, 212]. Система

IL-1 β и IL-1RA, играют ключевую роль в имплантации и развитии плаценты, а также в инициации родов [173]. Система IL-1 β -IL-1RA участвует и в развитии осложнений беременности, таких как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, угроза невынашивания [217].

Таким образом, дифференцировка моноцитов имеет большое значение при угрожающем выкидыше, однако многие вопросы остаются неясными. Практически отсутствуют данные о дифференцировке моноцитов при угрожающем выкидыше. Уточнение особенностей функционирования моноцитов позволит расширить представление о патогенезе угрожающего выкидыша и разработать новые и более точные критерии прогнозирования исхода беременности, осложненной угрожающим выкидышем, что в свою очередь позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с данной патологией.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация работы и объем исследований

Исследование проводилось на базе клиники и женской консультации 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.) в течение 2017-2022 годов. Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лабораторией – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Сотникова Н. Ю.).

Обследование пациенток проводилось согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 г. №572н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также согласно Клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» от 16.05.2016 г. и Выкидыш (самопроизвольный аборт) от 2021 г.

Производилась выкопировка данных, результатов исследований и наблюдений из историй болезни (ф. № 096/у) и индивидуальных карт беременной и родильницы (ф. №III/У), полученные данные вносились в специально разработанную «Карту обследования беременной женщины». Наблюдение за каждой пациенткой проводилось в течение всей беременности и послеродовом периоде, состояние новорожденного оценивалось согласно данным из истории новорожденного. От каждой пациентки было получено информированное добровольное согласие на исследование.

Беременные женщины обследовались однократно в сроке гестации 5-12 недель. Было обследовано 115 беременных женщин:

- **Основная группа** – 80 женщин с угрожающим выкидышем в сроке 5-12 недель

Критерии включения в данную группу:

- пациентки с угрожающим выкидышем;
- прогрессирующая одноплодная маточная беременность в сроке 5 – 12 недель;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии невключения в данную группу:

- самопроизвольный выкидыш в ходу;
- привычное невынашивание беременности;
- многоплодная беременность;
- начало терапии гестагенами до поступления в стационар;
- беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- анэмбриония или другие достоверные признаки нежизнеспособной маточной беременности;
- аномалии развития матки;
- острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний на момент обследования;
- тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации;
- выраженные аллергические реакции на момент обследования.

- **Контрольная группа** - 35 женщин без признаков угрожающего выкидыша на момент обследования, беременность у которых завершилась своевременными родами.

Критерии включения в данную группу;

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

Исследования были одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ «Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 3 от 27.11.2017г.

2.2. Иммунологические методы исследования

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая до начала лечения в сроке беременности 5-12 недель. Для получения сыворотки 3 мл периферической венозной крови помещали в сухие центрифужные пробирки. Для проточной цитофлюориметрии кровь помещали в пробирки с 2,7%-ным раствором EDTA из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора и сразу использовали для проведения исследований.

Получение сыворотки периферической крови

Для получения сыворотки забранную кровь оставляли до полного свертывания в течение 10-15 минут, 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°C до момента проведения ИФА исследований.

Выделение мононуклеарных клеток

Из периферической крови стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($d = 1,078$) выделяли обогащенную популяцию мононуклеарных клеток для исследований методом проточной цитофлюориметрии. Выделенную обогащенную популяцию моноцитов дважды отмывали в Среде 199, концентрация клеток составляла до 1×10^6 кл/мл, жизнеспособность клеток при окраске 1% трипановым синим составляла более 97%.

Проведение проточной цитофлюориметрии

Методика проводилась стандартным методом многоцветной проточной цитофлюориметрии на проточном цитометре FACScanto II (Becton Dickinson, USA) с использованием программного обеспечения FACSDiva. При оценке мембранной экспрессии CD маркеров периферическими моноцитами к 50 мкл

суспензии клеток в концентрации 1×10^6 клеток/мл одновременно добавляли анти-CD14 (Клон - RM052, Beckman Coulter, USA), анти-CD16 (Клон - 245536, R&D Systems, USA) и анти-CD163 (Клон - eBioGH1/61, Invitrogen, USA) моноклональные антитела по 20 мкл каждого, конъюгированных либо с флюоресцеин изотиоционатом (FITC), либо с фикоэритрином (PE), либо алофикоцианидом (APC). Далее клетки инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 30 минут, затем клетки отмывали в 1 мл фосфатного буфера (PBS), содержащего 0,1% азид натрия, и фиксировали реагентом CellFix (eBioscience, Belgium) в соответствии со стандартной методикой. На графиках бокового и прямого светорассеивания с учетом размеров и плотности клеток, строили моноцитарный гейт, в котором определяли количество клеток экспрессирующих CD14 и CD16. В моноцитарном гейте проводили второе гейтирование моноцитов по интенсивности экспрессии CD14 и CD16 для определения относительного содержания промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺), классических (CD14⁺⁺CD16⁻) и альтернативно (CD14⁺CD16⁺⁺) активированных моноцитов [236]. Согласно общепринятой номенклатуре «++» - обозначают интенсивную экспрессию маркера, «+» - слабую экспрессию маркера, «-» - отсутствие экспрессии маркера. [174]. Содержание CD163⁺ клеток оценивалось в гейтах классически активированных, промежуточных и альтернативно активированных моноцитов.

Проведение иммуноферментного анализа

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

Иммуноферментный анализ для определения сывороточного содержания IL-1, IL-1RA, IL-10, TNF α проводили в соответствии с методическими разработками фирмы-производителя используемых тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) на микропланшетном ридере MultiscanFC (Thermoscientific, China).

Таблица 2.2.1

Общее количество проведенных исследований

Метод исследования	Количество исследований
Клинические	У 209 пациенток
Иммунологические:	
ИФА:	
- инфекции	1290
- цитокины	311
Проточная цитометрия	370
Итого	2180

2.3 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 - Смирнова и Шапиро – Уилка. При соответствии показателей нормальному распределению, данные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость различий между показателями в группах определяли по критерию χ^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 ($Me (Q25\%; Q75\%)$).

Статистическую значимость различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, Лиллифорса, и считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) - площадью, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а также уровню чувствительности и специфичности. Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1 Особенности соматического и репродуктивного здоровья женщин с угрожающим выкидышем

На базе клиники и женской консультации Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России было обследовано 80 беременных женщин в сроке гестации 5 -12 недель, госпитализированных в гинекологический стационар с признаками угрожающего выкидыша (код по МКБ -10 O20.0) и 35 беременных женщин в сроке 5-12 недель при постановке на учет в женскую консультацию без признаков угрожающего выкидыша на момент обследования. 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 – беременные женщины, с клиническими признаками угрожающего выкидыша (n=80).
- контрольная группа - женщины с физиологическим течением беременности на момент осмотра без признаков угрожающего выкидыша, (n=35);

У женщин с угрожающим выкидышем в момент госпитализации, до назначения сохраняющей терапии, производился забор крови для общеклинических и иммунологических исследований. Все пациентки основной группы предъявляли жалобы на кровяные выделения и тянущие боли внизу живота и пояснице. Всем пациенткам основной группы проводилось стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям.

При сравнении возраста пациенток установлено, что средний возраст женщин основной группы был выше, чем в группе контроля (30 (28;34) и 28 (24;30), соответственно, $p=0,000$). Женщины старшего репродуктивного возраста

(35-45 лет) чаще встречались в основной группе (18,75% - основная группа против 2,85% - контроль; ОШ 7,12; 95% ДИ 1,18-158,2, $p=0,01$). При анализе семейного положения обследуемых было установлено, что женщины основной группы чаще состояли в незарегистрированном браке по сравнению с контрольной группой (41,25% и 11,4%, соответственно, $p=0,02$). Средний возраст супругов женщин основной группы был выше, чем в группе контроля (32 (29;36) и 29 (27;33)), соответственно, $p=0,000$) (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Возрастной состав и семейное положение обследованных женщин

Показатель абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Возраст, лет	28 (24;30)	30 (28;34) $p=0,000$
До 25 лет	11 (31,4%)	12 (15%)
26-30 лет	16 (45,7%)	32 (40%)
31-35 лет	8 (22,8%)	22 (27,5%)
Старше 35 лет	1 (2,85%)	15 (18,75%) $p=0,01$
ОШ (95% ДИ)		7,12 (1,18-158,2)
Незарегистрированный брак	4 (11,4%)	33 (41,25%) $p=0,02$
Зарегистрированный брак	31 (88,5%)	47 (58,75%)
Повторный брак	4 (11,4%)	8 (10,0%)
Возраст мужа, лет	29 (27;33)	32 (29;36) $p=0,000$

Примечание: p - статистическая значимость между контрольной и основной группами.

Обследуемые женщины были сопоставимы по уровню образования ($p>0,05$ во всех случаях). Женщины основной группы чаще относились к категории

рабочих по сравнению с контрольной группой (53,7% против 20,0%; ОШ 4,58; 95% ДИ 1,84-12,52, $p=0,001$). По наличию профессиональных вредностей на рабочем месте и месте проживания среди обследуемых групп женщин различий не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Социальная и профессиональная характеристика обследованных женщин

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Среднее образование	2 (5,7%)	9 (11,2%)
Среднее специальное образование	10 (28,5%)	22 (27,5%)
Высшее образование	22 (62,8%)	50 (62,5%)
Учащаяся	2 (5,7%)	4 (5,0%)
Безработная	4 (11,4%)	2 (2,5%)
Рабочая	7 (20,0%)	43 (53,7%) $p=0,001$
ОШ (95% ДИ)		4,58 (1,84-12,52)
Служащая	23 (65,7%)	34 (42,5%)
Профессиональные вредности	2 (5,7%)	13 (16,2%)
Город	33 (94,2%)	73 (91,2%)
Село	2 (5,7%)	7 (8,75%)

Примечание: p - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

По данным таблицы 3.1.3 видно, что женщины основной группы чаще страдали соматической патологией по сравнению с женщинами контрольной группы (83,7% против 54,2%; ОШ 4,27; 95% ДИ 1,74 – 10,69, $p=0,001$). В основной

группе 82,5% пациенток перенесли детские инфекционные заболевания, что чаще по сравнению с женщинами из контрольной группы - 54,2% (ОШ 3,91; 95% ДИ 1,61 – 9,65, $p=0,003$). У женщин основной группы чаще выявлялся хронический рецидивирующий назолабиальный герпес по сравнению с женщинами контрольной группы (25,0% против 2,8%; ОШ 5,43; 95% ДИ 1,36 – 36,67, $p=0,01$). Хронический тонзиллит отмечали 32,5% женщин основной группы, в контрольной группе данный показатель составил 11,42%, $p=0,03$.

Статистически значимых различий по наличию заболеваний щитовидной железы, функциональному нарушению в системе кровообращения (НЦД по гипотоническому или гипертоническому типу), пищеварительной системы, а также варикозному расширению вен нижних конечностей в обследуемых группах выявлено не было. Среди заболеваний мочевыделительной системы хронический пиелонефрит наблюдался чаще у женщин основной группы (31,25%) по сравнению с женщинами контрольной группы (11,42%) ($p=0,04$).

Оперативные вмешательства, связанные с экстрагенитальной патологией, имели место в анамнезе у 27,5% женщин основной группы и только у 11,4% женщин из контрольной группы.

Таблица 3.1.3

Характеристика экстрагенитальной патологии обследованных женщин в анамнезе

Показатель Число пациенток абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Наличие экстрагенитальной патологии	19 (54,2%)	67 (83,7%) $p=0,001$
ОШ (95% ДИ)		4,27 (1,74 – 10,69)
Перенесенные детские инфекционные заболевания	19 (54,2%)	66 (82,5%) $p=0,003$
ОШ (95% ДИ)		3,91 (1,61 – 9,65)

Продолжение таблицы 3.1.3

Показатель Число пациенток абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Хр. рецидивирующий назалабиальный герпес	1 (2,8%)	20 (25,0%) p=0,01
ОШ (95% ДИ)		5,43 (1,36 – 36,67)
Заболевания щитовидной железы	1 (2,8%)	9 (11,25%)
Хронический тонзиллит	4(11,42%)	26 (32,5%) p=0,03
Бронхиальная астма	0 (0%)	1 (1,25%)
Ангина	12 (31,4%)	26 (32,5%)
Болезни органов пищеварения (хр. гастрит, хр. холецистит)	9 (25,7%)	30 (37,5%)
Аппендицит	2 (5,71%)	9 (11,25%)
Хронический пиелонефрит	4 (11,42%)	24 (31,25%) p=0,04
Хронический цистит	3(8,7%)	3 (3,7%)
Миопия	5 (14,2%)	12 (15,0%)
НЦД по гипотоническому или гипертоническому типу	5 (14,2%)	23 (28,7%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	4 (11,4%)	10 (12,5%)
Оперативные вмешательства, связанные с экстрагенитальной патологией	4 (11,4%)	22 (27,5%)

Примечание: p - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

Значимых различий в наличии аллергических реакций на медикаменты, пищевые продукты, бытовые аллергены среди женщин обследуемых групп не установлено ($p > 0,05$ во всех случаях). Табакокурение у беременных основной группы встречалось чаще, чем у беременных в группе контроля (35,0% против

11,4%; ОШ 4,12; 95% ДИ 1,39 – 14,94, $p=0,01$) (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4

Аллергологический анамнез и вредные привычки обследованных женщин

Показатель Число пациенток абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Медикаментозная аллергия	2 (5,7%)	2 (2,5%)
Пищевая аллергия	1 (2,8%)	4 (5,0%)
Бытовая аллергия	0 (0%)	1 (2,5%)
Табакокурение	4 (11,4%)	28 (35,0%) $p=0,01$
ОШ (95% ДИ)		4,12 (1,39-14,94)

Примечание: p - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

Особенности становления и характера менструальной функции у обследованных женщин представлены в таблице 3.1.5. Возраст наступления менархе в основной и контрольной группах был одинаков и составил 13 (12;14) лет. Своевременное начало менструальной функции в возрасте от 11 до 15 лет, что соответствует средним показателям в популяции, отмечали 83,75% женщин в основной группе и 100% женщин контрольной группы. Позднее становление менструации выявлено только у женщин основной группы в 13,75% случаев, что отличалось от группы контроля ($p=0,04$).

У 91,25% женщин основной группы и 100% контрольной группы имели место регулярные менструальные циклы длительностью от 21 до 35 дней. В основной группе продолжительность менструального цикла составила 28 (28;30) дней, в контрольной группе 28 (27;28) дней. Длительность менструального кровотечения у женщин основной группы – 5 (5;6) дней, в контрольной группе

составила 5 (4;5) дня.

Статистически значимых различий в нарушениях менструального цикла, таких как дисменорея, гиперполименорея и альгоменорея среди обследованных пациенток не было выявлено.

При анализе методов контрацепции отмечено, что среди женщин основной группы каждая третья, а среди пациенток контрольной группы каждая пятая не предохранялась от беременности. При сравнительном анализе использования женщинами исследуемых групп различных методов контрацепции (календарный метод, прерванный половой акт, ВМС, гормональные контрацептивы, барьерные методы) статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.1.5

Становление и характер менструальной функции и используемых методов контрацепции обследованных женщин

Показатель Число пациенток абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Возраст менархе, лет	13 (12;14)	13 (12;14)
Раннее становление менархе	0(0%)	1 (1,25%)
Своевременное становление менархе	35 (100%)	67 (83,75%)
Позднее менархе	0 (0%)	11 (13,75%) $p=0,04$
Цикл 21-35 дней	35 (100%)	73 (91,25%)
Цикл более 35 дней	0 (0%)	3 (3,75%)
Продолжительность менструального цикла, дней	28 (27;28)	28 (28;30)
Длительность менструаций, дней	5 (4;5)	5(5;6)
Дисменорея	4 (11,4%)	21 (26,2%)
Гиперполименорея	4 (11,4%)	10 (12,5%)
Альгоменорея	6 (17,1%)	14 (17,5%)
Не предохранялась	6 (17,1%)	25 (31,2%)

Показатель Число пациенток абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Календарный метод	4 (11,4%)	2 (2,5%)
Внутриматочная спираль	2 (5,7%)	2 (2,5%)
Гормональные контрацептивы	5 (14,2%)	17 (21,2%)
Барьерная контрацепция	11 (31,4%)	27 (33,7%)
Прерванный половой акт	11 (4,0%)	14 (17,5%)

Примечание: р - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

Анализ данных, приведенных в таблице 3.1.6, показал отягощенность анамнеза гинекологической патологией женщин основной группы по сравнению с пациентками контрольной группы (88,75% против 60,0%; ОШ 5,16; 95% ДИ 1,96 – 14,16, $p=0,000$). Анализ структуры перенесенных гинекологических заболеваний у обследованных женщин показал, что у женщин основной группы чаще по сравнению с контрольной группой встречалось бесплодие (35,0% против 8,57%; ОШ 5,67; 95% ДИ 1,72 – 25,18, $p=0,006$), в основном за счет первичного бесплодия, которое у женщин основной группы встречалось чаще по сравнению с контрольной группой (20,0% против 2,85%; ОШ 8,39; 95% ДИ 1,41 – 185, $p=0,03$). Обследуемые женщины были сопоставимы по наличию вторичного бесплодия, эндометриоза, миомы матки, неопухолевых заболеваний шейки матки, ИППП (инфекции передающиеся половым путем), оперативных вмешательства, связанные с гинекологической патологией и наличию рубца на матке ($p>0,05$ во всех случаях). У беременных основной группы чаще, чем в группе контроля, регистрировались воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (71,25% против 40%; ОШ 3,67; 95% ДИ 1,60-8,62, $p=0,003$) и бактериальный вагиноз (40% против 14,28%; ОШ 3,95; 95% ДИ 1,44-12,56, $p=0,01$).

Характеристика гинекологической патологии в анамнезе у обследованных
женщин

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Наличие гинекологической патологии	21 (60,0%)	71 (88,75%) p=0,000
ОШ (95% ДИ)		5,16 (1,96 –14,16)
Бесплодие в анамнезе	3 (8,57%)	28 (35,0%) p=0,006
ОШ (95% ДИ)		5,67 (1,72-25,18)
Бесплодие I	1 (2,85%)	16 (20,0%) p=0,03
ОШ (95% ДИ)		8,39 (1,41-185)
Бесплодие II	2 (5,71%)	12(15,0%)
Эндометриоз	1 (2,85%)	13 (16,25%)
Миома матки	3 (8,57%)	11 (13,75%)
ВЗОМТ	14 (40,0%)	57 (71,25%) p=0,003
ОШ (95% ДИ)		3,67 (1,60-8,62)
Неопухолевые заболевания шейки матки	14 (40,0%)	33 (41,25%)
Бактериальный вагиноз	5 (14,28%)	32 (40,0%) p=0,01
ОШ (95% ДИ)		3,95 (1,44-12,56)
ИППП в анамнезе	4 (11,42%)	18 (22,5%)
Оперативные вмешательства, связанные с гинекологической патологией	5 (14,28%)	18 (22, 5%)

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Рубец на матке после КС	3 (8,57%)	5 (6,25%)

Примечание: р - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

Сравнительная характеристика репродуктивной функции обследованных женщин представлена в таблице 3.1.7.

Возраст начала половой жизни у женщин основной и контрольной групп был сопоставим (18 (16;18) лет и 18 (17;19) лет соответственно). Начало половой жизни до 18 лет у женщин основной и контрольной групп составил 43,75% и 25,7% соответственно. Практически у половины женщин в обследованных группах в анамнезе были своевременные роды. Родоразрешение путем операции кесарева сечения в анамнезе наблюдались у 7,50% женщин основной группы и у 5,71% контрольной группы. Преждевременные роды имели место у 3 женщин основной группы (3,75%) и у 1 женщины из контрольной группы (2,85%).

Медицинские аборт в анамнезе встречались в обеих группах (27,5% - в основной группе и 14,28% - контрольной группе). Кюретаж полости матки перед данной беременностью имел место у 35,0% основной группы и у 20,0% контрольной группы. Эктопическая беременность в анамнезе встречалась у 4 женщин из основной группы (5,0% случаев) и у 1 женщины контрольной группы (2,85% случаев).

Неразвивающаяся беременность в анамнезе у пациенток основной группы встречалась чаще, чем в группе контроля (28,75% против 5,71%; ОШ 5,80; 95% ДИ 1,45-38,72, $p=0,01$). Самопроизвольный выкидыш ранних сроков был выявлен почти у каждой третьей женщины основной группы, что было чаще, чем у женщин контрольной группы (28,75% против 8,5%; ОШ 4,25; 95% ДИ 1,28 – 19,06, $p=0,03$). Самопроизвольные выкидыши поздних сроков в анамнезе имели место только у женщин основной группы - 13,75%, что отличалось от контроля ($p=0,04$).

Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Возраст начала половой жизни	18 (17;19)	18 (16;18)
Начало половой жизни до 18 лет	9(25,7%)	35 (43,75%)
Своевременные роды в анамнезе	17 (48,57%)	33 (41,25%)
Оперативные роды	2 (5,71%)	6 (7,50%)
Преждевременные роды	1 (2,85%)	3 (3,75%)
Медицинские аборты	5 (14,28%)	22 (27,5%)
2 и более медицинских аборта	3(8,57%)	12 (15,0%)
Кюретаж полости матки перед данной беременностью	7(20,0%)	28 (35,0%)
Эктопическая беременность	1 (2,85%)	4 (5,0%)
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	2 (5,71%)	23 (28,75%) p=0,01
ОШ (95% ДИ)		5,80 (1,45-38,72)
Самопроизвольные выкидыши ранних сроков в анамнезе	3 (8,5%)	23(28,75%) p=0,03
ОШ (95% ДИ)		4,25 (1,28 – 19,06)
Самопроизвольные выкидыши поздних сроков в анамнезе	0 (0%)	11 (13,75%) p=0,04

Примечание: p - статистическая значимость между контрольной и основной группами.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что средний возраст беременных с угрожающим выкидышем (основная группа) был больше, они чаще относились к категории старшего репродуктивного возраста и имели мужей более старшего возраста, а также чаще состояли в незарегистрированном браке и занимали рабочие должности по сравнению с женщинами без признаков угрожающего выкидыша (контрольная группа). В общесоматическом анамнезе женщин основной группы чаще отмечались перенесенные детские инфекции, хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, хронический рецидивирующий назолабиальный герпес, а также табакокурение. Пациентки основной группы отличались от женщин с неосложненной беременностью более поздним возрастом становления менструальной функции, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: бесплодие (преимущественно первичное), репродуктивные потери в виде самопроизвольных выкидышей в ранние и поздние сроки беременности и неразвивающейся беременности. Среди гинекологической патологии чаще встречались ВЗОМТ и бактериальный вагиноз по сравнению с женщинами контрольной группы.

3.2. Течение и исход беременности у женщин с угрожающим выкидышем

Все беременные основной группы на момент обследования имели клинические признаки угрожающего выкидыша. Жалобы на боли в пояснице и внизу живота, кровяные выделения из половых путей предъявляли 100% беременных основной группы. По данным ультразвукового исследования признаки отслойки плодного яйца (гематома) выявлены у 38,75% пациенток основной группы.

Как видно из данных, приведенных в таблице 3.2.1, у женщин основной группы последующее течение беременности чаще осложнялось угрозой позднего выкидыша (38,15% против 8,57%; ОШ 6,48; 95% ДИ 1,97-28,84, $p=0,002$) и преждевременных родов (28,94% против 5,71%; ОШ 6,63; 95% ДИ 1,68-44,23, $p=0,01$) по сравнению контролем. У женщин основной группы чаще встречались

плацентарная недостаточность (35,52% и 14,25%; ОШ 3,27; 95% ДИ 1,18-10,49, $p=0,03$) и анемия (32,89% и 11,42%; ОШ 3,90; 95% ДИ 1,31-14,21, $p=0,03$). Такие осложнения беременности, как отеки, вызванные беременностью, маловодие, многоводие, внутриутробная инфекция, задержка роста плода, острые респираторные заболевания, гестационный СД и пиелонефрит встречались в обеих исследованных группах без статистически значимых различий ($p>0,05$). Гестационная артериальная гипертензия, умеренная преэклампсия, истмикоцервикальная недостаточность и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты выявлялись только в основной группе без статистических различий по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.2.1

Осложнения беременности в обследованных группах

Показатель, абс %	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
ИЦН	0 (0%)	2 (3,38%)
Угрожающий поздний выкидыш	3 (8,57%)	29 (38,15%) $p=0,002$
ОШ (95% ДИ)		6,48 (1,97-28,84)
Угрожающие преждевременные роды	2 (5,71%)	22 (28,94%) $p=0,01$
ОШ (95% ДИ)		6,63 (1,68-44,23)
Плацентарная недостаточность	5 (14,25%)	27 (35,52%) $p=0,03$
ОШ (95% ДИ)		3,27 (1,18-10,49)
Задержка роста плода	1 (2,85%)	9 (15,25%)
Маловодие	1 (2,85%)	3 (3,94%)

Продолжение таблицы 3.2.1

Показатель, абс %	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Многоводие	2 (5,71%)	5 (6,57%)
Острые респираторные заболевания	2 (5,71%)	15 (19,73%)
Анемия	4 (11,42%)	25 (32,89%) p=0,03
ОШ (95% ДИ)		3,90 (1,31-14,21)
Гестационный СД	2 (5,71%)	3 (5,08)
Гестационная АГ	0 (0%)	3 (5,08%)
Отеки, вызванные беременностью	4 (11,42%)	17 (22,36%)
Умеренная преэклампсия	0 (0%)	1 (1,69%)
Гестационный пиелонефрит	1 (2,85%)	2 (3,38%)
ВУИ	3 (8,57%)	8 (13,55%)
ПОНРП	0 (0%)	1 (1,69%)

Примечание: p - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

У всех беременных контрольной группы и у 54 (67,5%) женщин основной группы беременность завершилась своевременными родами. В основной группе у 21(26,25%) женщины беременность завершилась выкидышем, в том числе у 12 женщин (15,0%) - самопроизвольным выкидышем до 12 недель, у 5 женщин (6,25%) - выкидышем позднего срока (в 14 - 19 недель), у 4 (5,0%) женщин - неразвивающейся беременностью. У 5 (6,25%) женщин основной группы беременность закончилась преждевременными родами (в 31- 36 недель).

Частота выявления маркеров вирусно – бактериального инфицирования у женщин с угрозой невынашивания ранних сроков беременности представлена в таблице 3.2.2.

Установлено, что в основной группе пациенток с угрожающим выкидышем чаще, чем в группе контроля, выявлялись IgM антитела к HSV (39,34% против 8,0%; ОШ 7,31; 95% ДИ 1,7-49,7, $p_1=0,02$) и IgM антитела к CMV (19,67% против 0%; $p_1=0,04$). У пациенток основной группы, чья беременность завершилась своевременными родами различий с группой контроля по частоте выявления маркеров инфекции не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях). У пациенток основной группы, чья беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, при сравнении с показателями контрольной группы чаще выявлялись IgM антитела к HSV (41,17% и 8,0%, соответственно $p_1=0,028$), IgM антитела к CMV (23,52% и 0%, соответственно $p_1=0,043$) и IgA антитела к *Ureaplasma urealyticum* (23,52% и 0% соответственно $p_1=0,043$). По частоте выявления других инфекций, на наличие которых обследовались пациентки, достоверных отличий между показателями основной и контрольной групп не наблюдалось ($p>0,05$ во всех случаях). У женщин с угрозой невынашивания ранних сроков по сравнению с контролем чаще выявлялись маркеры смешанной бактериально-вирусной инфекции (63,93% против 20,0%, $p_1=0,000$), сочетание вирусной с мико- и уреоплазменной инфекцией (50,81% против 16,0%, $p_1=0,007$), вирусной и хламидийной инфекции (34,42% против 8,0%, $p_1=0,02$). У женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами, по сравнению с контролем чаще выявлялись IgM антитела к HSV (100% против 8%, $p_1=0,000$), маркеры смешанной вирусно-бактериальной инфекции (80% против 20,0%, $p_1=0,03$), сочетание вирусной с мико- и уреоплазменной инфекцией (80% против 16,0%, $p_1=0,02$). У женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами чаще, чем у женщин, беременность которых завершилась своевременными родами, выявлялись IgM антитела к HSV (100% и 30,76%, соответственно $p_2=0,000$).

Частота выявления маркеров вирусно – бактериального инфицирования у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Показатель/ абс. (%)	Контроль ная группа (n=25)	Основная группа (n=61)			
		Основная группа (n=61)	Своевре менные роды (n=39)	Выкидыш (n=17)	Преждевре менные роды (n=5)
HSV 1, 2 IgM	2 (8,0%)	24(39,34%) $p_1=0,02$	12(30,76%)	7(41,17%) $p_1=0,02$	5(100%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
ОШ (95% ДИ)		7,31 (1,7-49,7)			
HSV 1, 2 IgG	9(36,0%)	26(42,62%)	16(41,02%)	8(47,05%)	2(40%)
CMV IgM	0(0%)	12(19,67%) $p_1=0,04$	7(17,94%)	4(23,52%) $p_1=0,04$	1(20%)
CMV IgG	7(28,0%)	23(37,70%)	16(41,02%)	6(35,29%)	1(20%)
Chlamydia trachomatis IgM	1(4,0%)	6(9,83%)	5(12,82%)	0(0%)	1(20%)
Chlamydia trachomatis IgA	3(12,0%)	3(4,91%)	3(7,69%)	0(0%)	0(0%)
Chlamydia trachomatis IgG	4(16,0%)	15(24,59%)	8(20,51%)	6(35,29%)	1(20%)
Ureaplasma urealyticum IgA	0(0%)	10(16,39%)	5(12,82%)	4(23,52%) $p_1=0,043$	1(20%)
Ureaplasma urealyticum IgG	2(8,0%)	8(13,11%)	5(12,82%)	3(17,64%)	0(0%)
Mycoplasma hominis IgA	4(16,0%)	13(21,31%)	9(23,07%)	2(11,76%)	2(40%)
Mycoplasma hominis IgG	3(12,0%)	16(26,22%)	10(25,64%)	5(29,41%)	1(20%)

Показатель/ абс. (%)	Контроль ная группа (n=25)	Основная группа (n=61)			
		Основная группа (n=61)	Своевре менные роды (n=39)	Выкидыш (n=17)	Преждевре менные роды (n=5)
Epstein – Barr virus (EBV) IgM VCA	2(8,0%)	7(11,47%)	5(12,82%)	2(11,76%)	0(0%)
Epstein – Barr virus (EBV) IgG EA	8(32,0%)	16(26,22%)	11(28,20%)	4(23,52%)	1(20%)
Chlamydia pneumoniae IgG	1(4,0%)	5(8,19%)	4(10,25%)	1(5,88%)	0(0%)
Mycoplasma pneumoniae IgG	1(4,0%)	7(11,47%)	3(7,69%)	3(17,64%)	1(20%)
Бактериально – вирусная инфекция	5(20,0%)	39(63,93%) $p_1=0,000$	24(61,53%)	11(64,70%)	4(80%) $p_1=0,03$
Вирус+микопл азма+уреаплаз ма	4(16,0%)	31(50,81%) $p_1=0,007$	18(46,15%)	9(52,94%)	4(80%) $p_1=0,02$
Вирус+хламид ия	2(8,0%)	21(34,42%) $p_1=0,02$	12(30,76%)	7(41,17%)	2(40%)

Примечание: p_1 - статистическая значимость различий показателей с контрольной группой.

p_2 статистическая значимость различий показателей женщин со своевременными и преждевременными родами

Таким образом, установлено, у женщин с угрожающим выкидышем по сравнению с контролем последующее течение беременности чаще осложнялось угрозой позднего выкидыша и преждевременных родов, плацентарной недостаточностью и анемией. У беременных с угрожающим выкидышем чаще выявлялись маркеры активной герпетической и цитомегаловирусной инфекции, в случае завершения беременности самопроизвольным выкидышем дополнительно - уреоплазменной инфекции, в то время как при исходе беременности

своевременными родами различий по сравнению с контролем выявлено не было. Кроме того, у пациенток с угрожающим ранним выкидышем достоверно чаще, чем в контроле, выявлялась смешанная бактериально – вирусная инфекция. Беременность у женщин с угрожающим выкидышем чаще завершалась репродуктивными потерями до 22 недель и преждевременными родами.

3.3 Характеристика течения родов, оценки состояния и выявленной патологии у новорожденных

В ходе исследования была проведена оценка течения родов у женщин исследуемых групп. Сравнительная характеристика течения родов у обследуемых женщин представлена в таблице 3.3.1 Родоразрешение пациенток контрольной группы чаще происходило через естественные родовые пути по сравнению с женщинами основной группы (68,57% и 44,06%, соответственно, $p=0,03$). В то время как пациентки основной группы значимо чаще родоразрешались оперативным путем по сравнению с контролем (55,93% и 31,42%, соответственно, $p=0,03$). Вакуум экстракция плода проводилась у 1 (2,85%) беременной контрольной группы и 2 (3,38%) – основной группы. Показаниями к плановому родоразрешению путем операции кесарево сечение чаще являлись сочетание нескольких показаний (14,28% - контрольная группа и 40,67% - основная группа, $p=0,04$), тазовое предлежание плода, рубец на матке, крупный плод. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению были дистресс плода, клинически узкий таз, не корригируемые аномалии родовой деятельности ($p>0,05$ во всех случаях). Роды в обеих группах осложнялись дородовым излитием околоплодных вод (15,25% в основной группе, 28,57% в контрольной группе). Длительный безводный промежуток был установлен только у пациенток основной группы в 3,38% случаев. Ввиду угрожающего разрыва промежности 10 пациенткам основной и 4 пациенткам контрольной группы были проведены перинеотомия и перинеоррафия. Амниотомия проводилась 11,86% беременным основной группы

и 8,57% группы контроля. Ручной контроль полости матки (1,69%) и плоский плодный пузырь (1,69%) встречались только у пациенток основной группы.

Таблица 3.3.1

Характеристика течения родов в обследованных группах

Показатель, абс, %	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Роды через естественные родовые пути	24 (68,57%)	26 (44,06%) p=0,03
Кесарево сечение	11 (31,42%)	33 (55,93%) p=0,03
- в плановом порядке	6(17,14%)	26(44,06%) p=0,01
- в экстренном порядке	5(14,28%)	7(11,86%)
Вакуум экстракция плода	1 (2,85%)	2 (3,38%)
Показания к операции кесарево сечение		
Сочетание нескольких показаний	5(14,28%)	24 (40,67%) p=0,04
Рубец на матке	3(8,57%)	5(8,47%)
Тазовое предлежание плода	2(5,71%)	0(0%)
Крупный плод	2 (5,71%)	6 (10,16%)
Дистресс плода	3(8,57%)	2(3,38%)
ПОНРП	0 (0%)	1 (1,69%)
Клинически узкий таз	1(2,85%)	1(1,69%)
Некоррегируемые аномалии родовой деятельности	0 (0%)	3 (5,08%)
Осложнения родов		
Дородовое излитие околоплодных вод	10 (28,57%)	9 (15,25%)
Длительный безводный промежуток	0 (0%)	2 (3,38%)
Угрожающий разрыв промежности	4 (11,42%)	10 (16,94%)
Перинеотомия, перинеоррафия	4 (11,42%)	10 (16,94%)

Показатель, абс, %	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=80)
Ручной контроль полости матки	0 (0%)	1 (1,69%)
Амниотомия	3 (8,57%)	7 (11,86%)
Плоский плодный пузырь	0 (0%)	1 (1,69%)

Примечание: p - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

Особенности состояния новорожденных среди женщин обследуемых групп представлены в таблице 3.3.2. В основной группе родилось 54 (91,52%) доношенных детей и 5 (8,47%) недоношенных, что не отличалось от контрольной группы. Средняя масса и длина новорожденных в основной группе составили 3170 (2790;3470) г и 51 (50;53) см, соответственно, что не отличалось от значений группы контроля (3250 (3050;3600) г и 52 (50;53) см, соответственно, ($p>0,05$)). Без признаков асфиксии, родилось 34 ребенка (97,14%) контрольной группы и 55 детей (93,22%) основной группы. С признаками умеренной асфиксии, которая оценивалась по шкале Апгар 4-6 баллов в конце 1 минуты жизни, родилось 4 детей (6,77%) основной группы и 1 ребенок (2,85%) группы контроля ($p>0,05$). Случаев тяжелой асфиксии в исследуемых группах не было. На лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) находились 6 детей основной группы (10,16%) и 1 ребенок контрольной группы (2,85%). Новорожденных от женщин с угрожающим выкидышем чаще переводили на долечивание в отделение выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники и другие лечебные учреждения (22,03% и 2,85%, соответственно, $p=0,026$). Дети контрольной группы были выписаны домой без долечивания в 97,15% случаев, тогда как в основной группе - 77,97% ($p=0,02$).

Характеристика состояния новорожденных среди женщин обследуемых групп

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=59)
Доношенные	35(100%)	54(91,52%)
Недоношенные	0(0%)	5(8,47%)
Длина тела новорожденных, см, (M±SD)	52 (50;53)	51 (50;53)
Масса тела новорожденных, г, (M±SD)	3250 (3050;3600)	3170 (2790;3470)
Без признаков асфиксии, абс. (%)	34 (97,14%)	55 (93,22%)
В состоянии умеренной асфиксии (Апгар 4-6 баллов), абс. (%)	1 (2,85%)	4 (6,77%)
Переведены в ОРИТН , абс. (%)	1 (2,85%)	6 (10,16%)
Выписаны домой абс. (%)	34 (97,15%)	46 (77,97%) p=0,02
Переведены на II этап выхаживания, абс. (%)	1 (2,85%)	13 (22,03%) p=0,026

Примечание: p - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

Характеристика выявленной патологии новорожденных представлена в таблице 3.3.3. Патология перинатального периода была выявлена у 33,89% новорожденных основной группы и у 8,57% детей контрольной, что имело статистическую значимость (p=0,011). У новорожденных как основной, так и контрольной группы встречались: респираторный дистресс синдром (10,16% и

5,71%), врожденная пневмония (5,08% и 2,85%), перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) (20,33% и 2,85%, $p=0,038$), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (23,72% и 5,71%, $p=0,04$), в том числе малые для гестационного возраста (22,03% и 5,71%,) и маловесные к гестационному возрасту (1,69% и 0%), неонатальная желтуха (5,08% и 2,85%), врожденные пороки развития (1,69% и 0%) и гемолитическая болезнь новорожденных (1,69% и 0%).

Таблица 3.3.3

Характеристика выявленной патологии новорожденных

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=59)
Нет перинатальной патологии	32(91,42%)	39(66,10%)
Есть перинатальная патология	3(8,57%)	20(33,89%) $p=0,011$
Респираторный дистресс синдром, абс. (%)	2 (5,71%)	6 (10,16%)
Врожденная пневмония, абс. (%)	1 (2,85%)	3 (5,08%)
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически – ишемического характера, абс. (%).	1 (2,85%)	12 (20,33%) $p=0,038$
ЗВУР	2 (5,71%)	14 (23,72%) $p=0,04$
Малый для гестационного возраста	2 (5,71%)	13 (22,03%)
Маловесный для гестационного возраста	0 (0%)	1 (1,69%)
Неонатальная желтуха, абс. (%)	1 (2,85%)	3 (5,08%)

Продолжение таблицы 3.3.3

Показатель, абс, (%)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=59)
Врожденные пороки развития, абс. (%)	0 (0%)	1 (1,69%)
Гемолитическая болезнь новорожденных по АВ0, абс.(%)	0 (0%)	1 (1,69%)

Примечание: р - статистическая значимость показателей между контрольной и основной группами.

У женщин с угрожающим выкидышем чаще, чем в контроле, роды проходили путем операции кесарево сечение. Показаниями к плановому родоразрешению путем операции кесарево сечение чаще являлись сочетание нескольких показаний.

У новорожденных, матери которых перенесли угрожающий ранний выкидыш, чаще выявлялись перинатальные поражения центральной нервной системы и задержка внутриутробного развития, что требовало долечивания в отделении выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники и других лечебных учреждениях. Дети контрольной группы были выписаны домой без долечивания чаще чем в основной группе.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МОНОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ ВЫКИДЫШЕМ

4.1. Содержание популяций моноцитов в периферической крови женщин с угрожающим выкидышем

По литературным данным, моноциты играют важную роль в поддержании физиологического течения беременности [56]. Однако данных по дифференцировке моноцитов при раннем угрожающем выкидыше нами найдено не было. Нами была проведена оценка особенностей содержания трех популяций моноцитов в крови женщин с угрожающим выкидышем. Проведен ретроспективный анализ содержания всех популяций моноцитов в зависимости от исхода беременности. Учитывая малое количество исходов беременности преждевременными родами, сравнение этой группы с группой контроля не проводилось. Полученные результаты представлены в таблице 4.1.1

Таблица 4.1.1

Особенности содержания классически активированных, промежуточных и альтернативно активированных моноцитов в крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Показатель / %	Контрольная группа (n=11)	Основная группа		
		Основная группа (n=58)	Своевременные роды (n=42)	Выкидыш (n=17)
CD14++CD16-	85,7 (79,9;88,6)	87,3 (81,8;90,9)	87,3 (81,4;90,9)	87,6 (82,85;92,05)
CD14++CD16+	6,8 (6;8,8)	4,9 (3,1;9,8)	4,9 (3,2;9,8)	5,05 (3,05;8,4)
CD14+CD16++	9,6 (6,9;10,7)	6,6 (5,3;9,3) p ₁ =0,044	8,6 (6,6;9,8)	4,5 (3,65;5,9) p ₁ =0,00032 p ₂ =0,000001

Примечание: p₁ - статистическая значимость показателей по сравнению с показателями контрольной группы.

p_2 - статистическая значимость показателей при сравнении показателей пациенток с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась своевременными родами, с пациентками чья беременность завершилась выкидышем при данной беременности.

Как видно из данных, приведенных в таблице 4.1.1, содержание классически активированных и промежуточных моноцитов в крови женщин с угрожающим выкидышем в исследуемых группах достоверно не отличалось от показателей контроля ($p > 0,05$ во всех случаях). Также мы не отметили существенных отличий между группами в зависимости от исхода беременности ($p > 0,05$ в обоих случаях). Содержание альтернативно активированных моноцитов CD14+CD16++ было ниже в основной группе по сравнению с таковым в контрольной группе ($p = 0,044$). Параметры содержания альтернативно активированных моноцитов CD14+CD16++ у пациенток основной группы, беременность которых завершилась своевременными родами, существенно не отличались от показателей группы контроля ($p > 0,05$), в то время как у пациенток основной группы, беременность которых завершилась самопроизвольным выкидышем, были значительно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,00032$) (Рис.4.1.1).

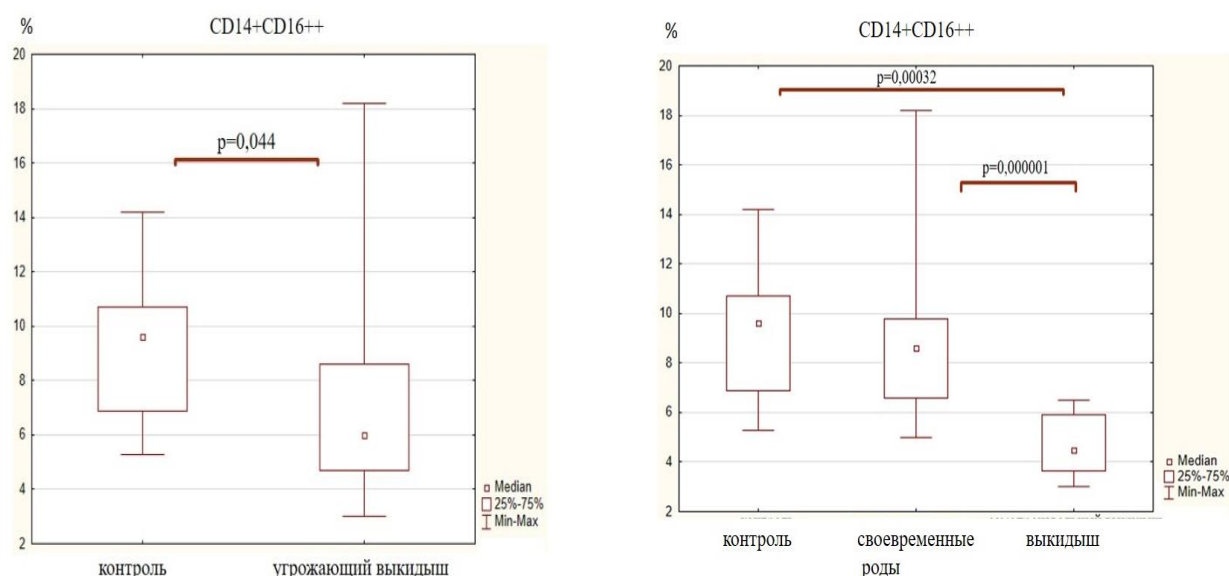


Рис. 4.1.1 Содержание альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов в периферической крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.

При сравнении показателей пациенток основной группы, беременность которых завершилась своевременными родами, и пациенток основной группы, беременность которых завершилась выкидышем, были выявлены существенные различия. Так, при беременности, завершившейся выкидышем, уровень CD14+CD16++ клеток в крови был ниже, чем у женщин, беременность которых завершилась своевременными родами ($p=0,000$). Данные представлены на рис. 4.1.1.

Учитывая полученные результаты, был разработан способ прогнозирования самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем (Патент РФ № 2771566 от 05.05.2022 г.). Так, при относительном содержании альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов равном 6,5% или менее прогнозируют самопроизвольный выкидыш. Площадь под ROC – кривой (AUC) составила 90,7%. Чувствительность способа - 100% и специфичность - 85,19%.

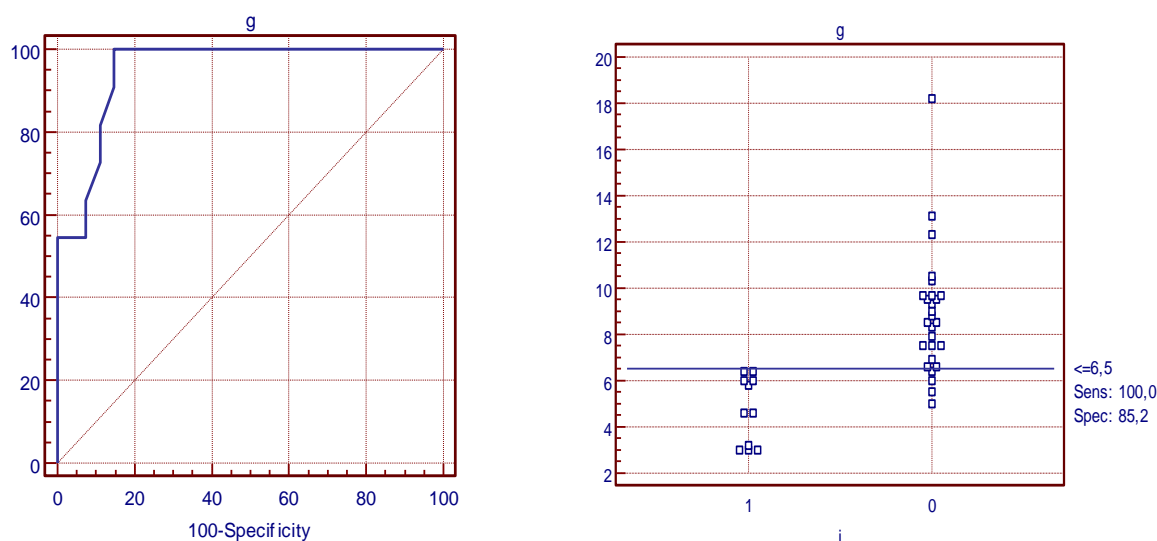


Рис. 4.1.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателей относительного содержания альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов у женщин с своевременными родами (1) и выкидышем (0).

Преимуществами заявляемого способа являются высокая точность, хорошая воспроизводимость, простота в интерпретации результатов. Способ позволяет прогнозировать самопроизвольный выкидыш у женщин с угрожающим выкидышем в сроке 5 - 12 недель беременности до начала сохраняющей терапии.

Таким образом, анализ содержания классически и промежуточно активированных моноцитов у женщин с угрозой невынашивания беременности ранних сроков не показал значимых различий данных клеток в исследуемых группах, а также изучаемые показатели не зависели от исхода беременности. В то время как, содержание альтернативно активированных моноцитов у пациенток с угрожающим выкидышем было ниже, чем в контрольной группе, особенно выраженное при завершении беременности самопроизвольным выкидышем. Снижение содержания альтернативно активированных моноцитов у пациенток основной группы, беременность которых завершилась самопроизвольным выкидышем, позволяет прогнозировать самопроизвольный выкидыш у женщин с угрожающим выкидышем.

4.2. Экспрессия скавенджер рецептора CD163 на различных популяциях моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Была проведена оценка содержания всех популяций моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163.

Проведен ретроспективный анализ содержания всех популяций моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, в зависимости от исхода беременности своевременными родами и выкидышем (самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность). Учитывая малое количество исходов беременности преждевременными родами, сравнение этой группы с группой контроля не проводилось.

Данные по особенностям содержания клеток, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, в популяциях моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем в зависимости от исхода беременности представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1

Особенности содержания клеток, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, в популяциях моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Показатель / (%)	Контрольная группа (n= 11)	Основная группа		
		Основная группа (n=63)	Своевременные роды (n=42)	Выкидыш (n=21)
CD14++CD16-CD163+	72,9 (61,1;84,6)	76,7 (71,2;89,1)	76,9 (71,2;92)	74,8 (69,1;83,3)
CD14++CD16+CD163+	27,1 (17,4;40,45)	24,2 (11,5;56,1)	24, (14,2;59,4)	18,3 (9,35;44,15)
CD14+CD16++CD163+	11 (3,45;18,4)	15,4 (8,9;27,6)	10,5 (7,4;15,6)	29,0 (19,8;74,7) $p_1=0,011$ $p_2=0,0007$

Примечание: p_1 - статистическая значимость показателей по сравнению с показателями контрольной группы.

p_2 - статистическая значимость показателей при сравнении показателей пациенток с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась своевременными родами, с пациентками чья беременность завершилась выкидышем при данной беременности.

Как видно из данных, приведенных в таблице 4.2.1, содержание классически активированных, промежуточных и альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, в крови женщин с угрожающим выкидышем в исследуемых группах не отличалось от показателей контроля ($p>0,05$ во всех случаях). Содержание классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, не зависело исхода беременности ($p>0,05$ во всех случаях).

Содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, у пациенток основной группы, беременность которых завершилась своевременными родами, не отличалось от показателей контроля, тогда как у женщин основной группы, беременность которых завершилась выкидышем, данный показатель был значительно выше контрольных параметров ($p=0,011$). Также установлено, что у пациенток с выкидышем содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163, было выше, чем при завершении беременности своевременными родами ($p=0,0007$) (Рис.4.2.1).

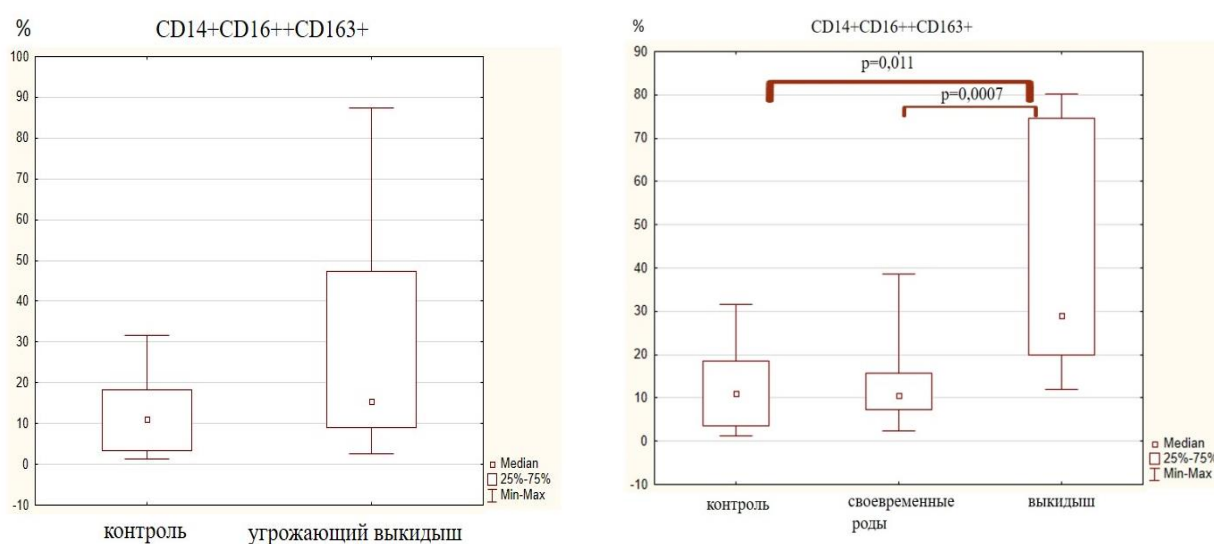


Рис.4.2.1 Содержание альтернативно активированных CD14+CD16++CD163+ моноцитов в периферической крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.

На основании полученных данных, был разработан способ прогнозирования репродуктивных потерь до 22 недель у женщин с угрожающим выкидышем (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022123516 от 02.09.2022 г.). Так, при относительном содержании альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163 равном 15,6% или выше прогнозируют самопроизвольный выкидыш или неразвивающуюся беременность. Площадь ROC – кривой (AUC) составила 93,75%. Чувствительность способа - 95,2% и специфичность - 90,9% (Рис. 4.2.2).

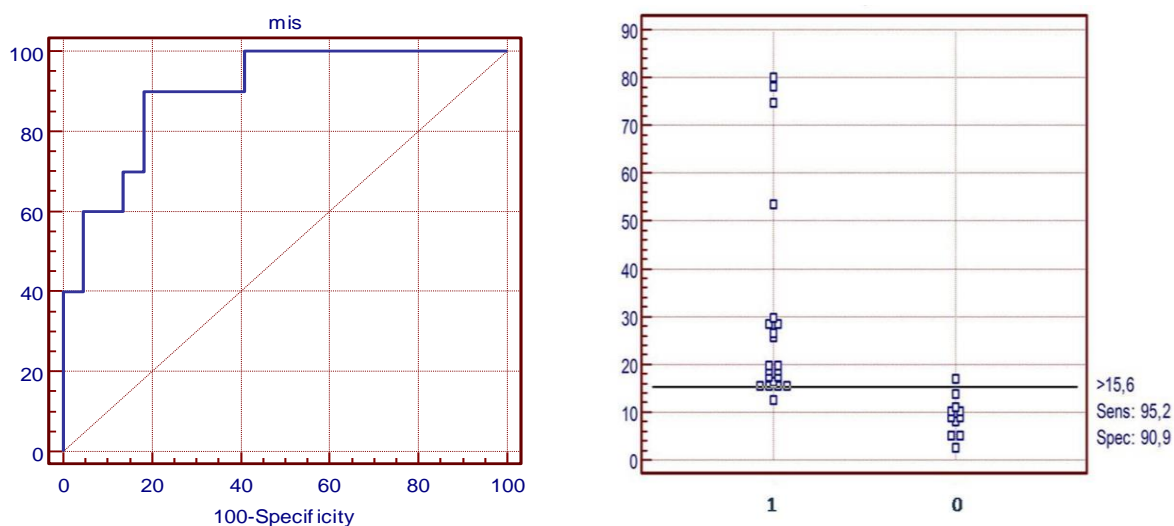


Рис.4.2.2. ROC- кривая чувствительности и специфичности показателей относительного содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163 у женщин с своевременными родами (1) и выкидышем (0).

Таким образом, содержание классически и промежуточно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, в крови женщин с угрожающим выкидышем в исследуемых группах не отличалось от показателей контроля и не зависело от исхода беременности. Содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, у пациенток с выкидышем было выше как по сравнению с контролем, так и по сравнению с показателями пациенток основной группы, беременность которых завершилась своевременными родами.

4.3. Характеристика сывороточного содержания про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Мы оценивали сывороточное содержание противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-1RA, а также провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β у женщин с нормально протекающей беременностью и пациенток с угрожающим выкидышем в зависимости от исхода настоящей беременности своевременными родами и выкидышем (самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность). Учитывая малое количество исходов беременности

преждевременными родами, сравнение этой группы с группой контроля не проводилось. Данные представлены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1

Особенности сывороточного содержания про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Показатель/ пг/мл	Контрольная группа (n=11)	Основная группа		
		Основная группа (n=63)	Своевременн ые роды (n=42)	Выкидыш (n=21)
IL-10	5,88 (5,23;6,40)	5,60 (4,67;6,29)	5,61 (4,67;6,45)	5,59 (4,37;6,29)
TNF α	1,54 (1,31;2,66)	1,34 (0,78;2,32)	1,37 (0,93;2,44)	1,24(0,48;1,7) $p_1=0,01$ $p_2=0,029$
IL-1 β	2,87 (2,48;4,13)	2,19 (1,33;3,18) $p_1=0,005$	2,19 (1,31;3,22) $p_1=0,008$	2,27 (1,55;3,04) $p_1=0,03$
IL-1RA	297,7 (244,2;536,9)	209,5(157,7;41 2,7) $p_1=0,009$	158,2(137,7;28 9,3) $p_1=0,000$	385,5 (255,2;668,1) $p_2=0,000$

Примечание: p_1 - статистическая значимость показателей по сравнению с показателями контрольной группы.

p_2 - статистическая значимость показателей при сравнении показателей пациенток с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась своевременными родами, с пациентками чья беременность завершилась выкидышем при данной беременности.

При исследовании цитокинового профиля у пациенток основной группы было выявлено, что содержание IL-10 в основной группе не отличалось от показателей контрольной группы и не зависело от исхода беременности ($p > 0,05$ во всех случаях).

Содержание TNF α в основной группе не имело достоверных отличий от показателей контрольной группы ($p > 0,05$), однако зависело от исхода

беременности у женщин основной группы. У пациенток основной группы, беременность которых завершилась своевременными родами, оно не отличалось от показателей контроля ($p>0,05$), а у пациенток основной группы, беременность которых завершилась выкидышем уровень TNF α был ниже, чем в контрольной группе ($p=0,01$). Также уровень TNF α у женщин с выкидышем был ниже, чем у женщин со своевременными родами ($p=0,029$) (Рис.4.3.1).

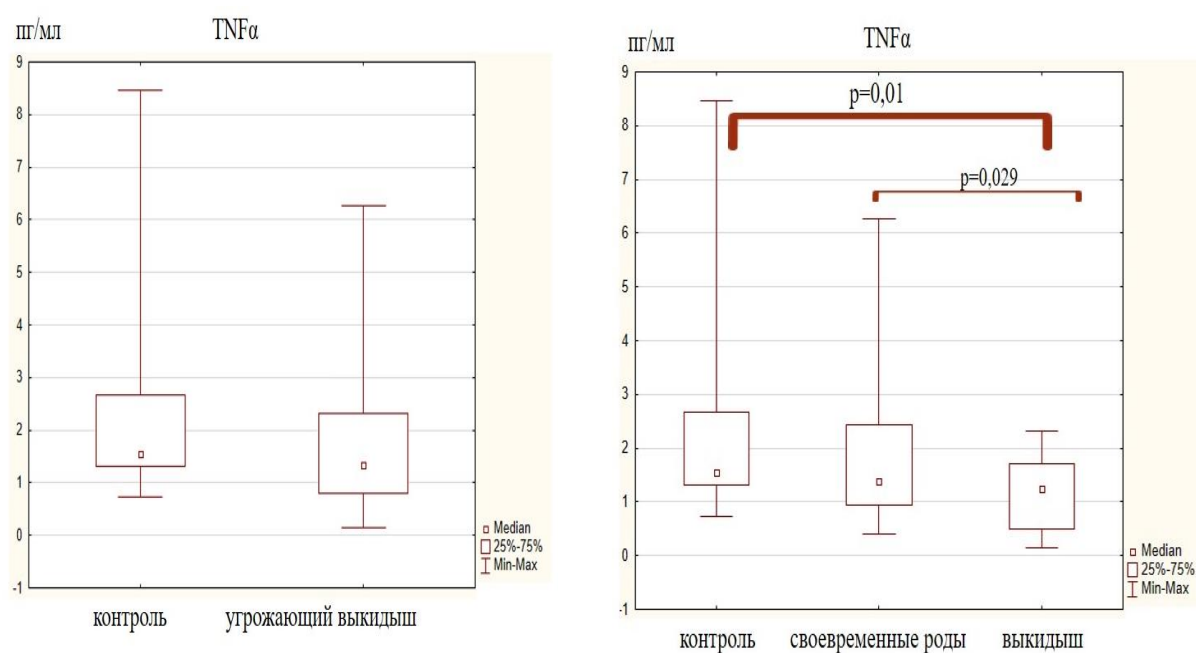


Рис.4.3.1 Сывороточное содержание TNF α в периферической крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.

Содержание IL-1 β у пациенток основной группы было ниже, чем в контроле ($p=0,005$). При сравнении содержания IL-1 β с контрольной группой в зависимости от исхода беременности основной группы установлено, что оно снижалось в обоих случаях: при своевременных родах - $p=0,008$, при выкидыше - $p=0,03$. Уровень IL-1 β у женщин основной группы с репродуктивными потерями не отличался от показателей женщин основной группы со своевременными родами ($p>0,05$) (Рис.4.3.2).

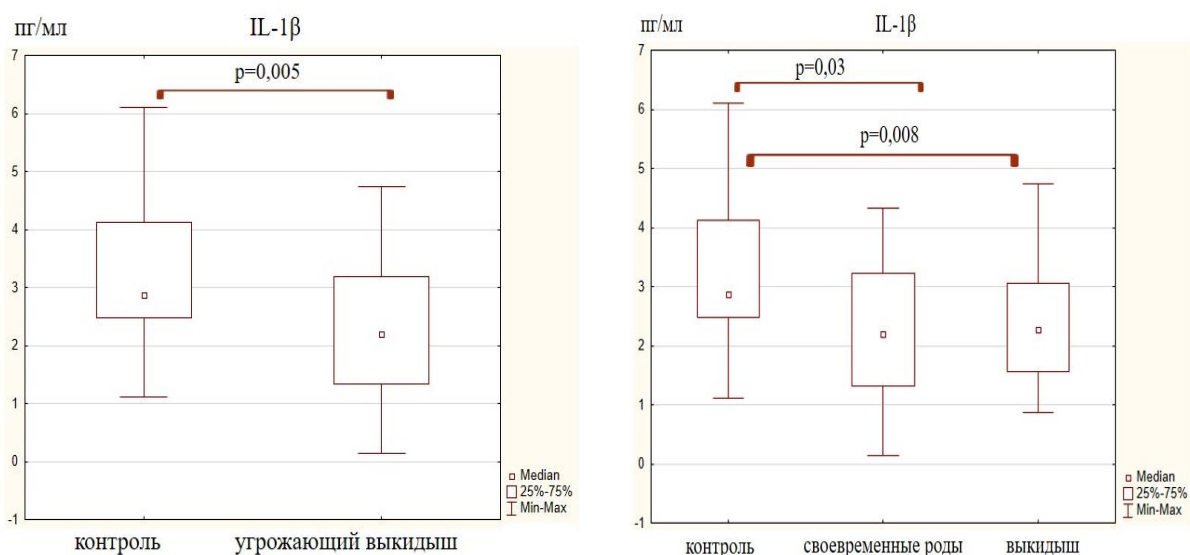


Рис. 4.3.2. Сывороточное содержание IL-1β в периферической крови женщин с угрозой выкидыша и в зависимости от исхода беременности

Содержание IL-1RA в основной группе было ниже, чем в контрольной группе ($p=0,009$). При проведении ретроспективного анализа в зависимости от исхода беременности установлено, что при завершении беременности своевременными родами уровень IL-1RA был ниже, как по сравнению с контролем ($p=0,000$), так и с показателями женщин, беременность которых завершилась выкидышем ($p=0,000$) (Рис.4.3.3).

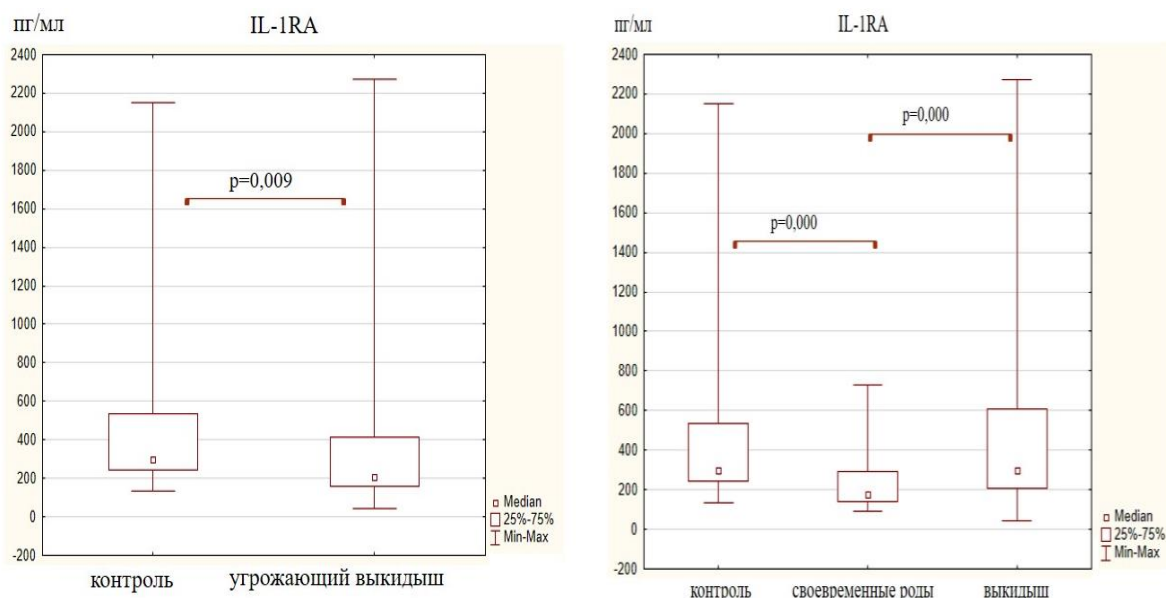


Рис.4.3.3. Сывороточное содержание IL-1RA в периферической крови женщин с угрозой выкидыша и в зависимости от исхода беременности

Полученные данные позволили разработать новый способ прогнозирования репродуктивных потерь до 22 недель в виде неразвивающейся беременности или самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022114161 от 27.05.2022 г., Решение на выдачу патента от 09.01.2023 г.). Так, при относительном содержании IL-1RA равном 208,3 пг/мл или более прогнозируют репродуктивные потери до 22 недель в виде неразвивающейся беременности или самопроизвольного выкидыша с высокой чувствительностью 93,7% и специфичностью 88,0% (Рисунок 4.3.4.). Площадь ROC - кривой (AUC) по составила 90,5%. Преимуществами заявляемого способа являются высокая точность, хорошая воспроизводимость, простота в интерпретации результатов.

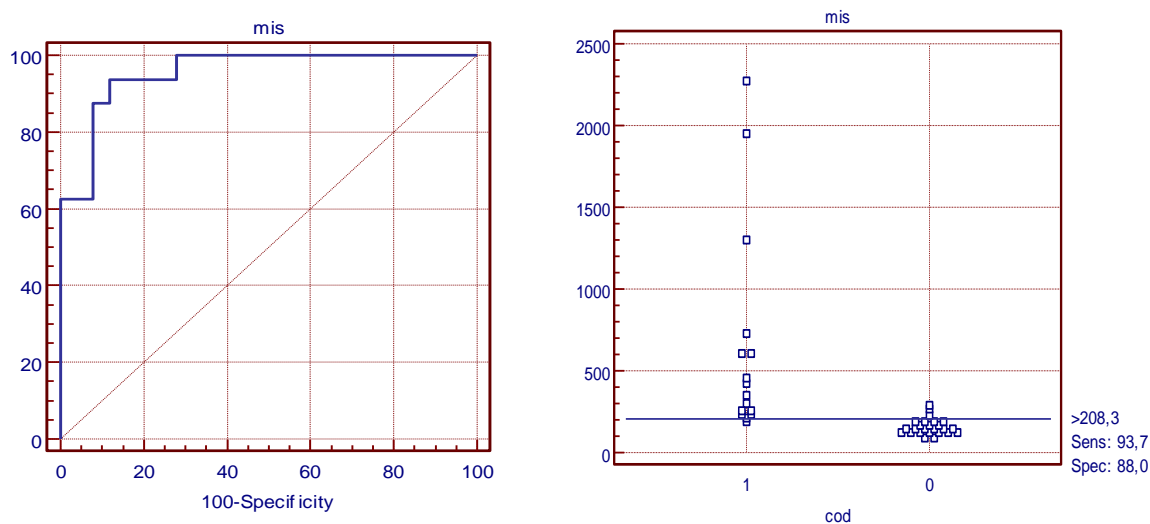


Рис. 4.3.4 ROC- кривая чувствительности и специфичности показателей относительного содержания IL-1RA у женщин с своевременными родами (1) и выкидышем (0).

Таким образом, у женщин с угрожающим выкидышем наиболее выраженные изменения наблюдались в системе IL-1 β - IL-1RA. У пациенток основной группы уровень IL-1 β и IL-1RA был ниже, чем в контроле. Сывороточный уровень IL-1 β у женщин основной группы был ниже, чем в контроле, независимо от исхода беременности, а содержание IL-1RA в основной группе было ниже при завершении беременности своевременными родами, чем при завершении беременности репродуктивными потерями, что позволило разработать способ прогнозирования репродуктивных потерь в виде

неразвивающейся беременности или самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем.

Таким образом можно заключить, что содержание альтернативно активированных моноцитов у пациенток с угрожающим выкидышем ранних сроков отличалось в зависимости от исхода беременности. У женщин основной группы, беременность которых завершилась выкидышем, снижение содержания альтернативно активированных моноцитов позволяет прогнозировать самопроизвольный выкидыш. Содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, у пациенток с выкидышем было выше как по сравнению с контролем, так и по сравнению с показателями пациенток основной группы, беременность которых завершилась своевременными родами, что позволило разработать способ прогнозирования репродуктивных потерь. У женщин с угрожающим выкидышем наиболее выраженные изменения наблюдались в системе IL-1 β - IL-1RA. Установлено, что при завершении беременности своевременными родами уровень IL-1RA был ниже, по сравнению с показателями женщин, беременность которых завершилась выкидышем. Это позволило разработать способ прогнозирования репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности или самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи со сложившейся сложной демографической и социальной ситуацией в нашей стране проблема угрозы прерывания беременности ранних сроков занимает ведущее место среди важнейших задач практического акушерства и гинекологии [1, 14, 63]. Частота встречаемости угрозы прерывания беременности ранних сроков, не имеет тенденции к снижению в течение многих лет, несмотря на совершенствование лечебно-профилактических мероприятий, что заставляет продолжить поиск причин развития данной патологии [58].

Самым сложным периодом беременности является I триместр, так как основные критические этапы гестации: имплантация, начало органогенеза и плацентация, приходятся именно на этот период. Защитные функции формирующейся плаценты в первом триместре не развиты в полном объеме, что делает плодное яйцо уязвимым к воздействию негативных внешних факторов, а также внутренних факторов риска материнского организма, которые могут приводить к прекращению развития беременности и репродуктивным потерям до 22 недель [24, 45, 57].

Механизмы развития спорадического угрожающего выкидыша, недостаточно изучены, большинство исследований посвящено привычному невынашиванию беременности [3, 62, 69]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению иммунологических факторов в генезе невынашивания беременности [39, 44]. Известно, что моноциты играют важную роль в формировании иммунной толерантности в системе мать-плацента-плод [53], однако их роль при угрожающем раннем выкидыше изучена недостаточно.

Таким образом, уточнение особенностей дифференцировки моноцитов и исследование цитокинового профиля женщин с угрожающим выкидышем позволит выявить новые иммунные патогенетические механизмы данной патологии и разработать критерии прогнозирования исхода беременности у пациенток с угрожающим выкидышем.

В условиях гинекологической клиники и женской консультации

Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России обследовано 115 беременных женщин в сроки гестации 5 -12 недель.

Были сформированы следующие клинические группы:

- основная группа – беременные женщины, госпитализированные в гинекологическую клинику по поводу угрожающего выкидыша (n=80).
- контрольная группа - женщины с физиологическим течением беременности на момент осмотра (без признаков угрожающего выкидыша) (n=35);

Отбор пациенток проводился в соответствии с целью исследования.

У женщин с угрожающим выкидышем в момент госпитализации, до назначения сохраняющей терапии, производился забор крови для иммунологических и общеклинических исследований.

Все женщины с угрожающим выкидышем предъявляли жалобы на кровяные выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота и пояснице. Все пациентки получали сохраняющую терапию согласно клиническим рекомендациям.

Возраст обследуемых пациенток и их супругов варьировал от 18 до 45 лет. Средний возраст женщин основной группы был выше, чем в группе контроля (30 (28;34) и 28 (24;30), соответственно, $p=0,000$), в данной группе чаще встречались женщины старшего репродуктивного возраста (18,75% - основная группа против 2,85% - контроль; ОШ 7,12; 95% ДИ 1,18-158,2, $p=0,01$). Средний возраст мужей женщин основной группы был также выше, чем в группе контроля (32 (29;36) и 29 (27;33), соответственно, $p=0,000$). Известно, что старший репродуктивный возраст является фактором риска угрожающего выкидыша. В современном обществе наблюдается тенденция ко все большему увеличению возраста, как матери, так и отца будущих детей. Это можно объяснить стремлением будущих родителей улучшить социально-экономический статус в обществе, откладывая деторождение на более позднее время, что в свою очередь ведет к более отягощенному

акушерско-гинекологическому анамнезу и росту риска возникновения угрожающего выкидыша [79, 80, 188]. Пациентки основной группы, по сравнению с контролем, чаще состояли в незарегистрированном браке (41,25% и 11,4%, соответственно, $p=0,02$) и занимали рабочие должности (53,7% против 20,0%; ОШ 4,58; 95% ДИ 1,84-12,52, $p=0,001$), что согласуется с литературными данными о значимости данных факторов в развитии угрожающего выкидыша [188, 203].

В общесоматическом анамнезе женщин основной группы, по сравнению с контролем, чаще отмечались детские инфекции (82,5% и 54,2%; ОШ 3,91; 95% ДИ 1,61-9,65, $p=0,003$), хронический тонзиллит (32,5% и 11,42%, $p=0,03$), хронический рецидивирующий назолабиальный герпес (25,0% против 2,8%; ОШ 5,43; 95% ДИ 1,36-36,67, $p=0,01$). Общеизвестно, что под воздействием инфекционного фактора может происходить подавление иммунитета и развиваться вторичные иммунодефицитные состояния, что приводит к неадекватному иммунному ответу материнского организма на процессы имплантации и плацентации, а впоследствии и досрочному прерыванию беременности [52].

Хроническая интоксикация в виде табакокурения у беременных основной группы встречалась достоверно чаще, чем в группе контроля (35,0% против 11,4%; ОШ 4,12; 95% ДИ 1,39-14,94, $p=0,01$), что является установленным фактором риска угрожающего выкидыша [159, 235]

Возраст наступления менархе у пациенток в основной группе составил 13 (12;14), в контрольной группе – 13 (12;14) лет. Своевременное начало менструальной функции в возрасте от 11 до 15 лет, что соответствует средним показателям в популяции, отмечали 83,75% женщин в основной группе и 100% женщин контрольной группы. Позднее становление менструации выявлено только у женщин основной группы (13,75% против 0%, $p=0,04$), что может быть обусловлено наличием у этих пациенток хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и мочеполового тракта [8, 56, 60, 62]. У беременных основной группы в анамнезе чаще выявлялись первичное бесплодие (20,0% против 2,85%; ОШ 8,39; 95% ДИ 1,41 – 185, $p=0,03$), воспалительные заболевания органов малого таза (71,25% против 40%, ОШ 3,67; 95% ДИ 1,60-8,62,

$p=0,003$), бактериальный вагиноз (40% против 14,28%, ОШ 3,95; 95% ДИ 1,44-12,56, $p=0,01$), а также чаще выявлялся хронический пиелонефрит (31,25% и 11,42%, $p=0,04$), что свидетельствует об инфекционной природе возникновения угрожающего выкидыша [10, 30, 32, 35, 36, 40, 41, 61, 70, 75].

Обследуемые женщины были сопоставимы по наличию в анамнезе вторичного бесплодия, эндометриоза, миомы матки, неопухолевых заболеваний шейки матки, ИППП, оперативных вмешательств, связанных с гинекологической патологией и наличию рубца на матке ($p>0,05$ во всех случаях).

Анализ репродуктивной функции показал, что анамнез у пациенток основной группы чаще, по сравнению с контрольной, осложнялся репродуктивными потерями в виде самопроизвольных выкидышей в ранние (28,75% против 8,5%; ОШ 4,25; 95% ДИ 1,28-19,06, $p=0,03$) и поздние сроки беременности (13,75% и 0%, $p=0,04$) и неразвивающейся беременности (28,75% против 5,71%; ОШ 5,80; 95% ДИ 1,45-38,72, $p=0,01$), что согласуется с литературными данными о повышении риска самопроизвольного прерывания после предшествующей потери беременности [13, 14, 32, 63].

Споры о роли инфекционного фактора в развитии невынашивания беременности ведутся до сих пор. В связи с чем, мнения исследователей разделились: одни отводят инфекции ведущую роль в патогенезе угрожающего выкидыша, другие пишут о незначительности вклада инфекции в развитии угрозы прерывания беременности [8, 49]. Согласно нашим данным, у пациенток с угрожающим выкидышем чаще, чем в группе контроля, выявлялись IgM антитела к HSV (39,34% против 8%, ОШ 7,31; 95% ДИ 1,7-49,7, $p=0,02$) и IgM антитела к CMV (19,67% против 0%, $p=0,04$). У пациенток основной группы, чья беременность завершилась своевременными родами различий с группой контроля по частоте выявления маркеров инфекции не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях). У пациенток основной группы, чья беременность завершилась выкидышем, при сравнении с показателями контрольной группы чаще выявлялись IgM антитела к HSV (41,17% и 8%, соответственно $p=0,028$), IgM антитела к CMV (23,52% и 0%, соответственно $p=0,043$) и IgA антитела к *Ureaplasma urealyticum* (23,52% и 0%

соответственно $p=0,043$). У женщин с угрожающим выкидышем по сравнению с контролем чаще выявлялись маркеры смешанной бактериально-вирусной инфекции (63,93% против 20,0%, $p=0,000$), сочетание вирусной с мико- и уреоплазменной инфекцией (50,81% против 16,0%, $p=0,007$), вирусной и хламидийной инфекции (34,42% против 8,0%, $p=0,02$). Общеизвестно, что вирус простого герпеса и цитомегаловирус являются этиологически значимыми факторами развития угрожающего выкидыша, которые поражают плаценту и вызывают внутриутробное инфицирование плода, проникая через плацентарный барьер [51]. В I триместре беременности вирус простого герпеса может привести к врожденным аномалиям плода (гидроцефалии, внутричерепному кальцинозу, катаракте, порокам развития) и впоследствии к самопроизвольному прерыванию беременности [43, 228]. При инфицировании во II и III триместре HSV вызывает гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, пневмонию и менингоинфекцию внутриутробного плода [132]. Цитомегаловирусная инфекция приводит к развитию патологических изменений в плаценте, включающих хронический или некротизирующий виллузит, склероз виллезных капилляров, тромбоз сосудов хориона, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции, которая влияет на исход беременности и приводит к репродуктивным потерям до 22 недель, задержке развития плода и мертворождению [42, 54, 163, 193].

Согласно данным современных авторов, бактериальным инфекциям, в частности возбудителям генитального микоплазмоза и уреоплазмоза, отводится особая роль в патогенезе самопроизвольного выкидыша и внутриутробного инфицирования плода [15]. Наличие уреоплазмы прямо коррелирует с инфильтрацией плаценты полиморфоядерными лейкоцитами и повышением концентрации провоспалительных цитокинов. Уреоплазма вызывает даун-регуляцию генов, вовлеченных в иммунный ответ, отвечающих за рекрутирование клеток, активацию Т-хелперов 17 типа и воспалительного ответа, а также активацию системы комплемента, что может вести к досрочному прерыванию беременности. Прямое действие уреоплазмы на ткани плаценты также угнетает иммунный ответ на патогены, меняет иммунное равновесие во время

беременности и включает процессы апоптоза, что может вести к самопроизвольному выкидышу [226]. При невынашивании беременности чаще выявляется смешанная вирусно-бактериальная инфекция [2]. Таким образом, полученные нами данные совпадают с общеизвестными литературными данными.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что основными факторами риска угрожающего выкидыша являются: первичное бесплодие в анамнезе (ОШ 8,39), маркеры активной герпетической инфекции на момент обследования (ОШ 7,31), поздний репродуктивный возраст (ОШ 7,12), неразвивающаяся беременность в анамнезе (ОШ 5,80), хронический рецидивирующий назолабиальный герпес (ОШ 5,43), рабочая должность (ОШ 4,58), самопроизвольный выкидыш ранних сроков в анамнезе (ОШ 4,25), табакокурение (ОШ 4,12), бактериальный вагиноз (ОШ 3,95), перенесенные детские инфекции (ОШ 3,91), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 3,67).

У женщин с угрожающим выкидышем по сравнению с контролем течение беременности чаще осложнялось угрозой позднего выкидыша (38,15% против 8,57%; ОШ 6,48 95% ДИ 1,97-28,84, $p=0,002$) и преждевременных родов (28,94% против 5,71%; ОШ 6,63 95% ДИ 1,68-44,23, $p=0,01$), плацентарной недостаточностью (35,52% против 14,25%; ОШ 3,27 95% ДИ 1,18-10,49, $p=0,03$) и анемией (32,89% против 11,42%; ОШ 3,90 95% ДИ 1,31-14,21, $p=0,03$), что свидетельствует о неблагоприятном воздействии перенесенного угрожающего выкидыша на последующее течение беременности.

Беременность у женщин с угрожающим выкидышем завершилась репродуктивными потерями до 22 недель в 26,25% случаев: у 15,0% - самопроизвольным выкидышем до 12 недель, у 6,25% - выкидышем позднего срока (в 14 - 19 недель), у 5,0% - неразвивающейся беременностью. Преждевременные роды произошли в 6,25% случаев (в 31- 36 недель), своевременные роды - в 67,5% случаев. У женщин с угрожающим выкидышем чаще, чем в контроле, роды проходили путем операции кесарево сечение (55,93% и 31,42%, соответственно, $p=0,03$). Показаниями к плановому родоразрешению

путем операции кесарево сечение чаще являлись сочетание нескольких показаний (14,28% - контрольная группа и 40,67% - основная группа, $p=0,04$).

Средняя масса и длина новорожденных в основной группе составили 3170 (2790;3470) г и 51 (50;53) см, соответственно, что не отличалось от значений группы контроля (3250 (3050;3600) г и 52 (50;53) см соответственно) ($p>0,05$). У новорожденных, матери которых перенесли угрожающий ранний выкидыш, чаще выявлялись перинатальные поражения центральной нервной системы (20,33% и 2,85%, $p=0,038$) и задержка внутриутробного развития (23,72% и 5,71%, $p=0,04$), что требовало долечивания в отделении выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники (22,03% и 2,85%, $p=0,026$) и других лечебных учреждениях. Дети контрольной группы были выписаны домой без долечивания в 97,15% случаев, тогда как в основной группе - 77,97% ($p=0,02$). Таким образом перенесенная угроза прерывания в ранние сроки беременности является манифестным патологическим состоянием в развитии плода и ведет к неблагоприятным перинатальным исходам.

Согласно литературным данным, проблема иммунных механизмов, участвующих в поддержании физиологического течения беременности, является одной из важнейших проблем невынашивания беременности [21, 44, 156]. Иммунологическим факторам, в частности системе врожденного иммунитета, отводится важная роль в патогенезе невынашивания беременности [20, 52].

Известно, что первый триместр беременности характеризуется наличием воспалительной реакции, что связано с процессами имплантации и плацентации необходимыми для обеспечения децидуализации тканей эндометрия, трансформации эпителия матки, удаления продуктов обмена и формирования кровеносных сосудов, необходимых для адекватного функционирования фетоплацентарного кровообращения [22, 45, 57]. При этом преобладают классически активированные моноциты, продуцирующие провоспалительные цитокины, однако чрезмерная воспалительная реакция может привести к прерыванию беременности [21, 44, 194]. Однако дифференцировка моноцитов при спорадическом угрожающем выкидыше не изучалась.

В нашей работе была проведена оценка дифференцировки моноцитов и цитокинового профиля у женщин с угрожающим выкидышем. Установлено, что у пациенток с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась выкидышем, содержание классически активированных и промежуточных моноцитов существенно не менялось. Считается, что развитие выкидыша связано с возникновением воспалительного процесса [19]. В этом случае должны были бы реагировать классически активированные моноциты, которые первыми отвечают на воспалительную реакцию при любом процессе [78]. Однако при развитии выкидыша мы не наблюдали реакции со стороны классически активированных моноцитов. Это может свидетельствовать о том, что данные популяции моноцитов, не играют ведущей роли в патогенезе угрожающего выкидыша. Согласно литературным данным, особая роль для поддержания физиологической беременности принадлежит популяции альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов. Они продуцируют регуляторные факторы, сдерживающие воспалительную реакцию, такие как TGF- β 1, IL-10, способствуют продукции цитокинов Th2-типа, принимают участие в ангиогенезе и восстановлении ткани [233]. Можно предположить, что эти клетки играют важную регуляторную роль в поддержании иммунного баланса во время беременности и ведущую роль в патогенезе спонтанного выкидыша.

По нашим данным, у пациенток с угрожающим выкидышем снижалось содержание альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов. Это может быть обусловлено тем, что при раннем угрожающем выкидыше нарушается баланс про- и противовоспалительных процессов, развивается чрезмерная воспалительная реакция, приводящая к отторжению полуаллогенного плода, что согласуется с данными некоторых авторов о большем значении альтернативно активированных моноцитов в поддержании иммунного гомеостаза в ранние сроки беременности [167]. Выявленное нами еще большее снижение уровня альтернативно активированных моноцитов при завершении беременности выкидышем может объясняться тем, что альтернативно активированные моноциты могут продуцировать как про-, так и противовоспалительные цитокины, вызывая

развитие воспаления при ряде патологий. [161]. Учитывая это, нельзя исключить участие альтернативно активированных моноцитов в развитии воспаления при раннем выкидыше. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и TNF α , продуцируемые альтернативно активированными моноцитами, способны индуцировать дифференцировку классически активированных макрофагов, обладающих выраженной провоспалительной активностью [229]. Оба этих механизма могут одновременно участвовать в патогенезе спонтанного выкидыша.

На основании ROC-анализа нами были выявлены пороговые значения содержания альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов (6,5% и менее) у женщин с угрожающим выкидышем, позволяющие прогнозировать самопроизвольный выкидыш с высокой точностью (90,7%), чувствительностью (100%) и специфичностью (85,19%) (Патент РФ № 2771566 от 05.05.2022 г.).

Общеизвестно, что все популяции активированных моноцитов экспрессируют на своей поверхности CD163 гемоглобиновый рецептор – мусорщик, играющий важную роль в иммунном гомеостазе и напрямую вносящий вклад в защиту против патогенов благодаря фагоцитозу [202]. Экспрессия CD163 приводит к появлению противовоспалительных свойств и у классически активированных моноцитов. Растворимая форма CD163 оказывает противовоспалительное и противомикробное действие. Растворимая форма CD163 имеет биологическую ценность как маркер воспаления, сепсиса и иммунных нарушений. Он считается прогностическим маркером, который может использоваться для мониторинга этих состояний [153].

В нашем исследовании установлено, что у женщин основной группы содержание классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, не отличалось от показателей контроля, а также не зависело от исхода беременности. В то время как содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163, при завершении беременности выкидышем, было выше, чем в контроле, а также, чем при завершении беременности своевременными родами.

На основании ROC-анализа нами были выявлены пороговые значения содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163 (15,6% и более), у женщин с угрожающим выкидышем, позволяющий прогнозировать репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша с высокой точностью (93,75%), чувствительностью (95,2%) и специфичностью (90,9%) (Заявка на выдачу патента на изобретение №2022123516 от 02.09.2022 г.).

Активированные моноциты являются источником большого количества цитокинов, которые по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько больших групп, включающих провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа и противовоспалительные цитокины, ограничивающие развитие воспаления [154, 233]. Считается, что для поддержания толерантности материнской иммунной системы к семиаллогенному плоду, необходим баланс про- и противовоспалительных цитокинов [29, 191]. Альтернативно активированные моноциты продуцируют цитокины как с про- (IL-1, IL-6, TNF α), так и противовоспалительным действием (IL-4, IL-10, IL-13) [161].

К основным представителям группы провоспалительных цитокинов относят TNF- α и IL-1 β . Основная роль данной группы цитокинов - организация воспалительного каскада за счет усиления экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках [234]. TNF- α усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, белков острой фазы, ферментов фагоцитарных клеток, участвует в формировании всех местных, а также некоторых системных проявлений воспаления, активирует эндотелиальные клетки, стимулирует ангиогенез, усиливает миграцию и активацию лейкоцитов, индуцирует активность NO-синтазы фагоцитов, что значительно усиливает их бактерицидный потенциал, стимулирует пролиферацию фибробластов, способствуя заживлению ран [220]. Согласно литературным данным, определенный уровень TNF α необходим для нормального развития беременности, однако избыточная продукция TNF α приводит к нарушению микроциркуляции и

тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии плода за счет прогрессивного снижения маточно-плацентарного кровотока, и нарушения метаболической, трофической, гормональной функции плаценты [219].

По нашим данным, уровень TNF- α не менялся при угрожающем раннем выкидыше, но был ниже при завершении беременности репродуктивными потерями по сравнению с показателями женщин, беременность которых закончилась своевременными родами, и с параметрами группы контроля. По-видимому, снижение уровня TNF- α может нарушать физиологические процессы контроля развития плода и вызывать иммунный дисбаланс, ассоциирующийся с репродуктивными потерями.

IL-1 β вызывает миграцию лейкоцитов, усиление их фагоцитарной и бактерицидной активности, стимулирует развитие системных проявлений воспалительного процесса, что связано с действием IL-1 β на ЦНС [113]. IL-1 β также регулирует активность прогестерона во время беременности. В ранние сроки гестации IL-1 β угнетает освобождение прогестерона клетками желтого тела. Существует взаимный антагонизм, когда прогестерон подавляет IL-1 β -индуцированную экспрессию универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла NF- κ B, а NF- κ B подавляет экспрессию прогестероновых рецепторов. В то же время, показано, что IL-1 β оказывает стимулирующее действие на освобождение прогестерона. Однако влияние IL-1 β на прогестерон не совсем ясно и может меняться с изменением срока беременности. IL-1 β индуцирует экспрессию обеих изоформ прогестероновых рецепторов - PR-A и PR-B - цервикальными фибробластами [149]. В децидуальной и плацентарной ткани IL-1 β играет роль паракринного регулятора плацентарных функций. IL-1 β в минимальных концентрациях присутствует в децидуальной ткани в момент имплантации и ткани плаценты в течение физиологической беременности. Присутствие IL-1 β необходимо для роста и развития плаценты, однако усиление продукции IL-1 β клетками трофобласта приводит к гибели эмбриона или прерыванию беременности [217].

Увеличение синтеза IL-1 β и повышение его уровня приводит к увеличению синтеза IL-1RA. IL-1RA является эндогенным ингибитором IL-1 β , отменяющим все его биологические эффекты. IL-1RA синтезируется множеством клеток, включая моноциты, макрофаги, нейтрофилы и синовиальные фибробласты. IL-1RA связывается с рецептором IL-1 β , блокируя его действие за счет конкурентного ингибирования [105]. Система цитокинов IL-1 β - IL-1RA, играет ключевую роль в имплантации и развитии плаценты, а также в инициации родов, поскольку может опосредовать воспалительное состояние, вызывающее спонтанную родовую деятельность [173]. Система IL-1 β - IL-1RA участвует и в развитии осложнений беременности, таких как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, угроза невынашивания [217]. Показано, что концентрация IL-1RA снижается по мере приближения спонтанных родов, и он меньше секретируется лейкоцитами плаценты женщин, у которых происходят роды, чем у тех, у кого роды не происходят, что позволяет предполагать, что перед родами изменяется соотношение маркеров воспаления: уровень IL-1 β увеличивается, а IL-1RA - снижается [180, 213]. Обнаружено также, что соотношение IL-1RA/IL-1 β было ниже в эндометрии женщин, перенесших спонтанные роды, чем у нерожавших женщин. В клетках миометрия и мембранах плода человека IL-1 β апрегулирует экспрессию циклооксигеназы Cox2 и продукцию простагландина. Обработка клеток человеческого эмбриона IL-1RA угнетает IL-1 β -индуцированную продукцию простагландина E (PGE2). Предполагается, что это обусловлено способностью IL-1RA повышать количество цитоплазматической фосфолипазы A в фетальных мембранах [217].

Полученные результаты наших исследований свидетельствуют, что при раннем угрожающем выкидыше наиболее выраженные изменения наблюдались в системе IL-1 β - IL-1RA. У женщин с угрожающим выкидышем уровни IL-1 β и IL-1RA были ниже, чем в группе контроля, однако уровень IL-1 β снижался независимо от исхода беременности, а содержание IL-1RA зависело от исхода беременности – оно было ниже при завершении беременности своевременными родами, чем при завершении беременности репродуктивными потерями.

На основании ROC-анализа были выявлены пороговые значения содержания антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) (208,3 пг/мл или более) у женщин с угрожающим выкидышем, позволяющий прогнозировать репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша с высокой точностью (90,50%), чувствительностью (94,0%) и специфичностью (88,0%) (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022114161 от 27.05.2022 г., Решение на выдачу патента от 09.01.2023 г.).

Противовоспалительные цитокины, в том числе IL-10, выполняют множество функций во время физиологической беременности, участвуя в формировании плаценты, модуляции инвазии и дифференцировке трофобласта, регуляции процессов ангиогенеза и ингибировании провоспалительных цитокинов. Снижение уровня IL-10 способствует персистирующему воспалению и в зависимости от уровня, срока беременности, системных и локальных эффектов, может привести к спектру гестационных осложнений. Повышенное содержание IL-10 во время беременности является благоприятным прогностическим признаком, обеспечивающим иммуносупрессию иммунного ответа на антигены семиаллогенного плода [102, 214]. Имеются сведения о важной роли IL-10 в пролонгировании беременности [219, 231]. Известно, что IL-10 подавляет синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, презентацию антигенов и активацию CD4⁺ Т-клеток, снижает экспрессию цитокинов Th1 типа, антигенов МНС II класса и ко-стимулирующих молекул на макрофагах, увеличивает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и продукцию антител, блокирует активность NF-κB и регулирует сигнальный путь JAK-STAT, способствует генерации регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью [177]. В то же время, некоторые авторы не подтверждают важную роль IL-10 в пролонгировании беременности [28].

В литературе показано снижение уровней IL-10, IL-10-продуцирующих клеток и соотношения Th1 цитокинов/IL-10 у женщин с самопроизвольным выкидышем [39, 100], однако эти исследования были проведены у женщин с привычным невынашиванием. Низкие уровни циркулирующих в сыворотке

противовоспалительных цитокинов отмечались в период раннего полового созревания женщин, причем они были также связаны с привычными выкидышами [215]. Согласно литературным данным иммунные механизмы формирования привычного невынашивания и самопроизвольного выкидыша различны [3].

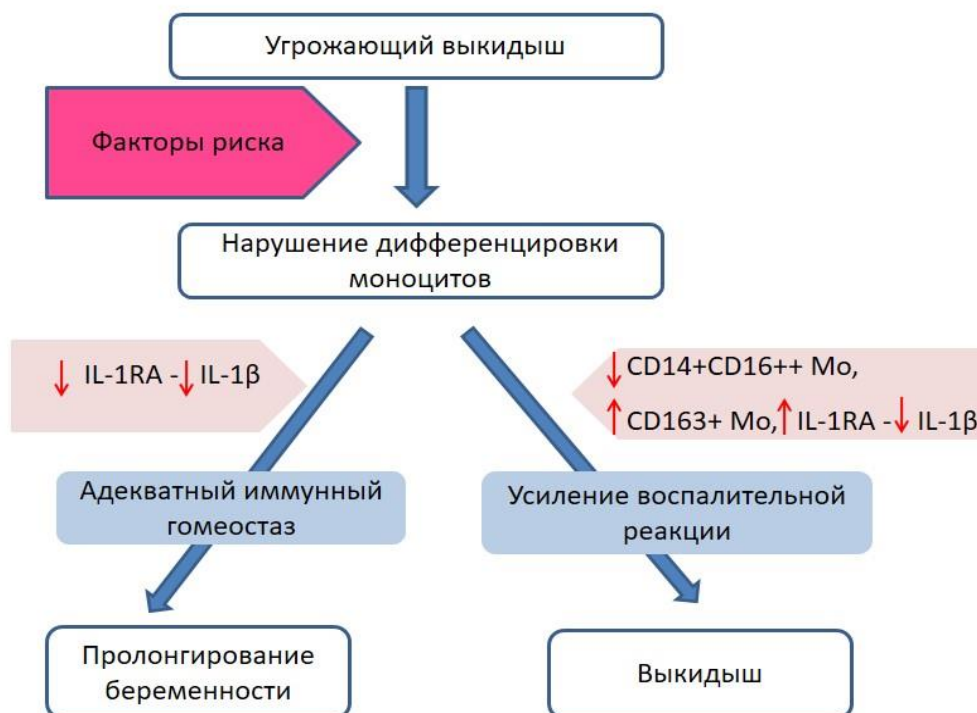
Мы не нашли в литературе данных об изменении сывороточного уровня IL-10 при угрозе невынашивания беременности ранних сроков. Нами не выявлены изменения в содержании IL-10, который относится к цитокинам Th2 типа, ни при угрозе невынашивания, ни в зависимости от исхода беременности. Отсутствие изменений в сывороточном содержании IL-10 может объясняться тем, что основные изменения происходят не на системном, а на локальном уровне, в плаценте.

Таким образом, установлено, что уровень классически активированных и промежуточных моноцитов у пациенток с угрожающим выкидышем существенно не отличался от параметров женщин группы контроля и не зависел от исхода беременности. В то же время, содержание альтернативно активированных моноцитов у пациенток с угрожающим выкидышем было ниже, чем у женщин группы контроля. Их уровень зависел от исхода беременности: у пациенток с самопроизвольным выкидышем содержание альтернативно активированных моноцитов было значительно ниже, чем у женщин группы контроля. При беременности, завершившейся самопроизвольным выкидышем, уровень альтернативно активированных моноцитов в крови пациенток был ниже, чем у женщин, беременность которых завершилась своевременными родами. У женщин с угрожающим выкидышем уровень классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих CD163, не отличалась от показателей контроля и не зависела от исхода. Содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163, у пациенток с угрожающим выкидышем не отличалось от показателей группы контроля, однако зависел от исхода и повышался при завершении беременности выкидышем. У беременных женщин с угрожающим выкидышем наблюдается нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Наиболее выраженные изменения отмечались в системе IL-1 β - IL-1RA.

У женщин с угрожающим выкидышем уровень IL-1 β и IL-1RA был ниже, чем в контроле. Однако сывороточный уровень IL-1 β был снижен независимо от исхода беременности, а содержание IL-1RA было снижено при завершении беременности своевременными родами в отличие от более высокого уровня при завершении беременности репродуктивными потерями. Полученные данные позволили разработать новые прогностические критерии репродуктивных потерь, способствующие оптимизации тактики ведения беременной женщины.

Суммируя полученные данные, мы можем предположить следующую схему развития репродуктивных потерь.

Рисунок. Схема возможных патогенетических механизмов угрожающего выкидыша



При угрожающем выкидыше, возникающем под воздействием факторов риска, происходит нарушение дифференцировки моноцитов и выработки ими про- и противовоспалительных цитокинов. При этом включаются регуляторные механизмы. В случае адекватной регуляции восстанавливается иммунный гомеостаз и происходит пролонгирование беременности. При недостаточности

регуляторных механизмов происходит чрезмерная воспалительная реакция, что приводит к выкидышу.

Таким образом, проведенные нами исследования, позволили уточнить значимость факторов риска в современных социально-экономических условиях и выявить новые патогенетические механизмы угрожающего выкидыша, на основании которых разработаны способы прогнозирования исхода беременности при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска угрожающего выкидыша являются: первичное бесплодие в анамнезе (ОШ 8,39), маркеры активной герпетической инфекции на момент обследования (ОШ 7,31), поздний репродуктивный возраст (ОШ 7,12), неразвивающаяся беременность в анамнезе (ОШ 5,80), хронический рецидивирующий назолабиальный герпес (ОШ 5,43), рабочая должность (ОШ 4,58), самопроизвольный выкидыш ранних сроков в анамнезе (ОШ 4,25), табакокурение (ОШ 4,12), бактериальный вагиноз (ОШ 3,95), перенесенные детские инфекции (ОШ 3,91), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 3,67).

2. У женщин с угрожающим выкидышем в ранние сроки последующее течение беременности чаще осложняется угрозой преждевременных родов (ОШ 6,63) и угрожающим поздним выкидышем (ОШ 6,48), анемией (ОШ 3,90), плацентарной недостаточностью (ОШ 3,27). У детей, матери которых перенесли угрожающий выкидыш, чаще выявляются перинатальные поражения центральной нервной системы и задержка внутриутробного развития.

3. У женщин с угрожающим выкидышем содержание классически активированных (CD14⁺⁺CD16⁻) и промежуточных моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁺) не отличается от показателей контроля и не зависит от исхода беременности. Содержание альтернативно активированных моноцитов (CD14⁺CD16⁺⁺) снижено при угрожающем выкидыше и при завершении беременности выкидышем.

4. Содержание классически активированных (CD14⁺⁺CD16⁻CD163⁺) и промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺CD163⁺) моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, у женщин с угрожающим выкидышем не отличается от показателей контроля и не зависит от исхода беременности; содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163 (CD14⁺CD16⁺⁺CD163⁺), повышено при завершении беременности выкидышем.

5. Установлено, что при угрожающем выкидыше сывороточное содержание TNF α не отличается от показателей контрольной группы и снижено при завершении

беременности выкидышем. По сравнению с контролем сывороточное содержание IL-1 β снижено у женщин с угрожающим выкидышем независимо от исхода беременности, а уровень IL-1RA у женщин с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась выкидышем, повышен по сравнению с беременностью, завершившейся своевременными родами.

6. Прогностическими критериями выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем являются низкое сывороточное содержание CD14+CD16++ моноцитов (6,5% и ниже), высокое содержание CD14+CD16++CD163+ моноцитов (15,6% и выше) и сывороточного уровня IL-1RA (208,3 пг/мл и выше).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке женщин на учет по беременности в женскую консультацию необходимо учитывать следующие факторы риска угрожающего выкидыша: первичное бесплодие, старший репродуктивный возраст, рабочая должность, табакокурение, перенесенные детские инфекции, рецидивирующий назолабиальный герпес, воспалительные заболевания органов малого таза, репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша ранних сроков в анамнезе, бактериальный вагиноз, маркеры активной герпетической инфекции на момент обследования.

2. У женщин, перенесших угрожающий выкидыш в первом триместре беременности, чаще возникают гестационные осложнения (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды, плацентарная недостаточность, анемия), что требует персонифицированного подхода, углубленного клинико-лабораторного обследования и подбора терапии.

3. Для прогнозирования выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре беременности до начала сохраняющей терапии рекомендуется определять в периферической венозной крови содержание:

- альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов и при его значении 6,5% или менее прогнозировать выкидыш;
- CD14+CD16++CD163+ моноцитов и при их уровне 15,6% или более прогнозировать выкидыш;
- сывороточное содержание IL-1RA и при уровне 208,3 пг/мл или более прогнозировать выкидыш.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APC - алофикоцианидом

AUC - площадь под ROC кривой

bFGF – основной фактор роста фибробластов

CCR, CXCR - хемокиновые рецепторы

CD - кластер дифференцировки

CMV - цитомегаловирус

Cox - циклооксигеназа

CSF - колониестимулирующий фактор

DC – дендритные клетки

dNK - децидуальные естественные киллерные клетки

EBV - вирус Эпштейна - Барр

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

ER α 36 – эстрогеновый рецептор

EVT - инвазивного экстравиллезного трофобласта

Fas – фактор апоптозного сигнала

FITC - флюоресцеин изотиоционатом

Foxp3+ - белок, вовлеченный в иммунные реакции

GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

GR-MDSC - гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения

HIF-1 α - индуцируемый гипоксией фактор 1 α

HSV - вирус простого герпеса

IFN γ – интерферон гамма

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IgG - низкоаффинный рецептор

IL - интерлейкин

ILC - лимфоидные клетки врожденного иммунитета

JAK-STAT - сигнальный путь

LPS – липополисахарид

MCP-1/JE- моноцитарный хемоаттрактантный белок

MDC – миелоидные дендритные клетки
MDSC - Супрессорные клетки миелоидного происхождения
MIP-1 α - воспалительные белки макрофагов
NF- κ B - транскрипционный фактор
NK - естественные киллерные клетки
PBS - фосфатного буфера
PE - фикоэритрином
PEG10 – белок, полученный из ретротранспозона
pNK – периферические естественные киллерные клетки
PPAR γ - Рецептор γ , активируемый пролифератором пероксисом
PR-A, PR-B - прогестероновые рецепторы
RSA - рецидивизирующий самопроизвольный аборт
sFlt-1 - трансмембранный клеточный рецептор
TGF β - трансформирующий фактор роста бета
TNF α – фактор некроза опухоли
Treg – регуляторные T - клетки
uNK – естественные киллерные клетки матки
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
АГ - артериальная гипертензия
ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ДИ - доверительный интервал
ЗВУР - задержка внутриутробного развития
ИППП - инфекции передающиеся половым путем
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛГ – лютеинизирующий гормон
M2 – альтернативно активированные макрофаги
МКБ-10 - Международная классификация болезней десятого пересмотра
НЛФ – неполноценная лютеиновая фаза
НЦД - нейроциркуляторная дистония

ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ – отношение шансов

ПНБ - привычное невынашивание беременности

ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РДС – респираторный дистресс синдром

СД – сахарный диабет

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС - центральная нервная система

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. (Серия "Национальные руководства").
2. Аллахьяров, Д. З. Роль инфекционного фактора в невынашивании беременности / Д. З. Аллахьяров, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. – Т. 23, № 12. – С. 85–91. Doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-12-85-91.
3. Анализ дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе / Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина, А. В. Куст, Д. Н. Воронин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 3. – С. 38–44.
4. Аномалии развития половых органов и беременность / Н. А. Воронцова, Г. В. Студенов, Ж. В. Сенникова [и др.] // Глобус. – 2020. – № 2(48). – С. 8–11.
5. Батрак, Н. В. Факторы риска привычного невынашивания беременности / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 37–41.
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. – № 7(3). – С. 118–123.
7. 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.
8. Бондаренко, К. Р. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности / К. Р. Бондаренко, Ю. Э. Доброхотова // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 168–172. doi 10.32364/2618-8430-2019-2-3-168-172.

9. 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.
10. Брагина, Т. В. Клинико-патогенетические аспекты течения беременности и состояния плода у пациенток с хроническим пиелонефритом / Т. В. Брагина, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2021. – № 2(77). – С. 53–56.
11. Волков, В. Г. Структура невынашивания беременности ранних сроков / В. Г. Волков, Л. В. Пичугина // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – № S 2. – С. 37.
12. Волков, В. Г. Факторы риска ранних потерь беременности / В. Г. Волков, З. С. Ахильгова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 1. – С. 66–72. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16597.
13. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации / Н. К. Тетрашвили, Н. В. Долгушина, Н. Е. Кан [и др.]. – Москва, 2021. – 51 с.
14. 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.
15. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
16. Гомберг, М. А. Хламидийная инфекция в современной гинекологии : основные аспекты профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза / М. А. Гомберг, А. Е. Гуцин // Медицинский альманах. – 2012. – № 5. – С. 72–73.
17. Гончарова, М. А. Клинико-морфологические аспекты самопроизвольного выкидыша / М. А. Гончарова, Ю. А. Петров, В. В. Авруцкая // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : материалы межкафедральной научно-практической конференции. – Казань, 2021. – С. 26–32.

18. 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.
19. Диагностическая значимость определения провоспалительных факторов митохондриального происхождения у женщин с физиологической беременностью, угрозой и привычным выкидышем / Ю. С. Булатова, Н. К. Тетрашвили, А. Г. Микаелян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 47–56. doi. 10.18565/aig.2020.8.47-56.
20. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. В. Кудряшова [и др.]; под ред. Н. Ю. Сотниковой. – Иваново : Изд-во МИК, 2005. – 276 с.
21. Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности в первом триместре гестации / Э. Рамазанова, Г. Бапаева, Г. Ахмедьянова [и др.] // Вестник КазГМУ. – 2017. – № 4. – С. 15–18.
22. 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.
23. Каткова, Н. Ю. Ведение беременности и родов при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / Н. Ю. Каткова // АГ-инфо. – 2011. – № 4. – С. 16.
24. Каткова, Н. Ю. Невынашивание беременности : есть ли выход? / Н. Ю. Каткова // Доктор. Ру. – 2014. – № 12. – С. 45–47.
25. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
26. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности / А. А. Синякова, Е. В. Шипицына, О. В. Будилова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 59–70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70>.

27. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – 4 е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 1024 с.
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, № 3. – 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. Макаров, И. О. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности / И. О. Макаров, Н. А. Шешукова, Т. В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 5–8.
31. 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.
32. Медико-социальные аспекты невынашивания беременности / М. Р. Дударенкова, Е. П. Гладунова, С. К. Кшнясева, Е. С. Горбунова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2–3. – С. 512–517.
33. 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. doi: 10.36233/0372-9311-2019-6-13-20.
34. 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.

35. Неспецифический вагинит : новое о старом / Н. Ю. Каткова, О. И. Гусева, Н. В. Лебедева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 26. – С. 16–19.
36. Олина, А. А. Бактериальный вагиноз, *atrobiumvaginae* и неразвивающаяся беременность / А. А. Олина, Н. В. Буничева, Т. А. Метелева // Здоровье семьи-21 век. – 2014. – № 3. – С. 105–114.
37. 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.
38. Особенности регуляции Fas-зависимого апоптоза при привычном невынашивании беременности ранних сроков / Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина, Н. В. Крошкина, Н. В. Батрак // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11, № 3(20). – С. 510–512.
39. Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 299–303.
40. Оценка эффективности лечения вагинальных инфекций у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе / А. А. Синякова, Е. В. Шипицына, О. В. Будилова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 5. – С. 63–74. <https://doi.org/10.17816/JOWD68563-74>;
41. 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.
42. Петров, Ю. А. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции / Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина // Главный врач Юга России. – 2019. – № 1(65). – С. 15–18.
43. Петров, Ю. А. Герпетическая инфекция во время беременности / Ю. А. Петров, А. Д. Купина, А. Е. Шаталов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 7. – С. 62–66.

44. Петров, Ю. А. Иммунологические аспекты невынашивания беременности / Ю. А. Петров, И. Г. Арндт, А. С. Бахтина // Главный врач юга России. – 2021. – № 1(76). – С. 38–41.
45. Подзолкова, Н. М. Невынашивание беременности : руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Т. В. Шевелёва. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.
46. Подзолкова, Н. М. Самопроизвольное прерывание беременности : современные подходы к диагностике, лечению и профилактике / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Т. В. Денисова. – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2018. – 224 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. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО / А. А. Смирнова, Н. А. Зыряева, Д. О. Жорданидзе [и др.] // Reproductive Medicine. – 2019. – № 3(40). – С. 65–71.
49. Пустотина, О. А. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности / О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 26–33. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33
50. Пыдер, А. Урогенитальный микоплазмоз и беременность / А. Пыдер, М. Халдре // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 5–15. <https://dx.doi.org/10.18565/aig>
51. Роль герпесвирусов в развитии заболеваний урогенитального тракта и бесплодия у женщин / А. А. Куц, Л. Б. Кистенёва, Р. Р. Климова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 317–325. doi:10.36233/0507-4088-2020-65-6-2
52. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 5–10. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>

53. 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, № 2. – С. 151–159.
54. Сафонова, Т. В. Клинические аспекты цитомегаловирусной инфекции при беременности / Т. В. Сафонова, Д. М. Семенов // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 1(35). – С. 17–24.
55. Сельков, С. А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С. А. Сельков, О. В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 1. – С. 122–130.
56. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – М. : Триада-Х, 2000. – 304 с.
57. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности-современный взгляд / В. М. Сидельникова // Доктор. Ру. – 2009. – № 6–1. – С. 42–46.
58. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – Москва : МИА, 2011. – 516 с.
59. Сотникова, Н. Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта / Н. Ю. Сотникова // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(14), № 2–1. – С. 9–13.
60. Судакова, О. А. Анализ причин невынашивания беременности в ургентной гинекологии / О. А. Судакова, М. В. Фролов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 71. – С. 149–153.
61. Тетрашвили, Н. К. Терапия хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток с привычным невынашиванием беременности / Н. К. Тетрашвили, В. М. Сидельникова // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 7. – С. 476–478.
62. Тетрашвили, Н. К. Анализ причин привычных ранних потерь беременности / Н. К. Тетрашвили // Врач. – 2008. – № 8. – С. 54–57.

63. Тетруашвили, Н. К. Привычный выкидыш / Н. К. Тетруашвили // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения.* – 2017. – № 4(18). – С. 70–87.
64. Тетруашвили, Н. К. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // *Медицинский совет.* – 2018. – № 13. – С. 68–72.
65. Факторы, влияющие на развитие невынашивания беременности / Э. З. Иругова, Л. К. Тлостанова, А. З. Мидов [и др.] // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.* – 2019. – № 1. – С. 92–96.
66. 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.
67. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 312 с.
68. Хаитов, Р. М. Иммунология : структура и функции иммунной системы : учебное пособие / Р. М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.
69. Характер дифференцировки Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов при угрожающем привычном выкидыше / Н. И. Иваненкова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Кадырова // *Российский иммунологический журнал.* – 2015. – Т. 9(18), № 1(1). – С. 28–29.
70. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, В. С. Скальная, И. М. Боровков // *Гинекология.* – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 49–52.
71. Чешик, С. Г. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборт у женщин в I и II триместрах беременности / С. Г. Чешик, Л. Б. Кистенева // *Вопросы вирусологии.* – 2016. – № 61(2). – С. 74–78.
72. Щеголев, А. И. Влияние курения на развитие поражений плаценты / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, О. Д. Мишнёв // *Гинекология.* – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 34–40. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.34-4.

73. Щербаков, А. Ю. Роль тиреоидных гормонов в функционировании репродуктивной системы женщин / А. Ю. Щербаков, Т. А. Меликова, Д. Н. Шаповал // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – Т. 24, № 1(93). – С. 51–54.
74. Эпидемиология внутриутробных инфекций : учебное пособие / Л. Ю. Послова, О. В. Ковалишена, А. В. Сергеева [и др.]. – Н. Новгород : Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2019. – 118 с.
75. Юрасов, И. В. Воспалительные заболевания органов малого таза : современные аспекты тактики / И. В. Юрасов, Т. Ю. Пестрикова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 130–133.
76. 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.
77. 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.
78. Activated monocytes and markers of inflammation in newly diagnosed multiple sclerosis / M. Carstensen, T. Christensen, M. Stilund [et al.] // Immunol. Cell. Biol. – 2020. – Vol. 98, № 7. – P. 549–562. doi: 10.1111/imcb.12337.
79. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage : a systematic review and meta-analysis / N. A. du Fossé, M. P. van der Hoorn, J. M. M. van Lith [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 65–669. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
80. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks : a review of the literature / J. S. Brandt, M. A. Cruz Ithier, T. Rosen, E. Ashkinadze // Prenat. Diagn. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 81–87. doi: 10.1002/pd.5402.
81. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and / A. Grippo, J. Zhang, Li Chu [et al.] // Rev Environ Health. – 2018. – Vol. 33, № 3. – P. 247–264. doi:10.1515/reveh-2017-0033.

82. 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.
83. Al-ofi, E. Monocyte subpopulations from pre-eclamptic patients are abnormally skewed and exhibit exaggerated responses to toll-like receptor ligands / E. Al-ofi, S. B. Coffelt, D. O. Anumba // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – e42217.
84. Altered crosstalk of estradiol and progesterone with Myeloid-derived suppressor cells and Th1/Th2 cytokines in early miscarriage is associated with early breakdown of maternal-fetal tolerance / P. Verma, R. Verma, R. Nair [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 81, № 2. – e13081. doi: 10.1111/aji.13081.
85. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132, № 5. – e197–207.
86. 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.
87. An M1-like Macrophage Polarization in Decidual Tissue during Spontaneous Preterm Labor That Is Attenuated by Rosiglitazone Treatment / Y. Xu, R. Romero, D. Miller [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2016. – Vol. 196, № 6. – P. 2476–2491. doi: 10.4049/jimmunol.1502055.
88. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications : A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / H. F. Yu, H. S. Chen, D. P. Rao, J. Gong // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 51. – P. e4863.
89. Association between *Ureaplasma urealyticum* endocervical infection and spontaneous abortion / A. Ahmadi, M. Khodabandehloo, R. Ramazanzadeh [et al.] // *Iran. J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 392–397.
90. Autophagy suppression of trophoblast cells induces pregnancy loss by activating decidual NK cytotoxicity and inhibiting trophoblast invasion / H. Tan, S. Yang, M. Li,

- H. Wang // *Cell. Commun. Signal.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 73. doi: 10.1186/s12964-020-00579-w.
91. Azizieh, F. Y. IL-10 and pregnancy complications / F. Y. Azizieh, R. Raghupathy // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 252–258. PMID: 29746033.
92. 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.
93. Boomsma, C. M. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome / C. M. Boomsma, B. C. Fauser, N. S. Macklon // *Semin. Reprod. Med.* – 2008. – Vol. 26. – P. 72–84.
94. Boots, C. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review / C. Boots, M. D. Stephenson // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 507–513.
95. Carolis, C. D. NK cells, autoantibodies, and immunologic infertility : a complex interplay / C. D. Carolis, C. Perricone, R. Perricone // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 166–175. doi: 10.1007/s12016-009-8184-4.
96. CD163 as a Biomarker in Colorectal Cancer: The Expression on Circulating Monocytes and Tumor-Associated Macrophages, and the Soluble Form in the Blood / D. Krijgsman, N. L. De Vries, M. N. Andersen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5925. doi: 10.3390/ijms21165925.
97. CD163 as a Potential Biomarker of Monocyte Activation in Ischemic Stroke Patients / R. Greco, C. Demartini, A. M. Zanaboni [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 6712. doi.org/10.3390/ijms22136712.
98. Characteristics of CD68+ and CD163+ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova, O. A. Shlykova // *WiadLek.* – 2021. – Vol. 74, № 9 cz 1. – P. 2152–2158.
99. Characterization of dendritic cell (DC)-10 in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure / S. Liu, H. Wei, Y. Li [et al.] // *Reproduction.* – 2019. – Vol. 158, № 3. – P. 247–255. doi: 10.1530/rep-19-0172.

100. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Yuan, J. Li, S.-Y. Huang, X. Sun // *J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 110. – P. 81–88. DOI: 10.1016/j.jri.2015.05.001.
101. 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.
102. 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.
103. Coillard, A. In vivo Differentiation of Human Monocytes / A. Coillard, E. Segura // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01907>.
104. 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.
105. Conditioned medium of human amniotic epithelial cells alleviates experimental allergic conjunctivitis mainly by IL-1ra and IL-10 / B. Wu, F. Gao, J. Lin [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 774601. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774601.
106. Current understanding of autophagy in pregnancy / A. Nakashima, S. Tsuda, T. Kusabiraki [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 2342. doi: 10.3390/ijms20092342.
107. Cytokine induced phenotypic and epigenetic signatures are key to establishing specific macrophage phenotypes / N. A. Kittan, R. M. Allen, A. Dhaliwal [et al.] // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078045>.
108. Decidual soluble factors, through modulation of dendritic cells functions, determine the immune response patterns at the fetomaternal interface / H. Ahmadabad,

- M. Salehnia, S. Saito, S. Moazzeni // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 114. – P. 10–17. doi: 10.1016/j.jri.2016.01.001.
109. Decreased classical monocytes and CD163 expression in TB patients : an indicator of drug resistance / F. Shahzad, N. N. Bashir, A. Ali [et al.] // *Brazilian Journal of Microbiology.* – 2021. – Vol. 52. – P. 607–617. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00454-x>.
110. 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.
111. 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.
112. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis : Comparison with CRP and procalcitonin / T. B. Knudsen, K. Larsen, T. B. Kristiansen [et al.] // *Scand J Infect Dis.* – 2007. – Vol. 39. – P. 542–553.
113. Dinarello, C. A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity / C. A. Dinarello // *Immunol. Rev.* – 2018. – Vol. 281, № 1. – P. 8–27. DOI: 10.1111/imr.12621.
114. Downregulation of CD163 in monocytes and its soluble form in the plasma is associated with a pro-inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia / P. R. Nunes, M. Romão-Veiga, J. C. Peraçoli [et al.] // *Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 67, № 2–3. – P. 194–201. doi: 10.1007/s12026-019-09078-8.
115. Downregulation of ILT4 dendritic cells in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure / S. Liu, H. Wei, Y. Li [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 80, № 4. – e12998. doi: 10.1111/aji.12998.
116. Dyshlovoy, S. Blue-print autophagy in 2020 : a critical review / S. Dyshlovoy // *Mar Drugs.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 482. doi: 10.3390/md18090482.
117. Early missed abortion is associated with villous angiogenesis via the HIF-1 α /VEGF signaling pathway / Z. Zhi, W. Yang, L. Liu [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2018. – Vol. 298, № 3. – P. 537–543. doi: 10.1007/s00404-018-4802-9.

118. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage : a metaanalysis / J. Xie, L. Jiang, A. Sadhukhan [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 83, № 6. – e13238. DOI: 10.1111/aji.13238.
119. Effect of *Chlamydia trachomatis* on adverse pregnancy outcomes : a meta-analysis / W. He, Y. Jin, H. Zhu [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 302, № 3. – P. 553–567. doi: 10.1007/s00404-020-05664-6.
120. Effect of maternal age on the risk of preterm birth : a large cohort study / F. Fuchs, B. Monet, T. Ducruet [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – e0191002.
121. Effects of 17 β -estradiol on the release of monocyte chemotactic protein-1 and MAPK activity in monocytes stimulated with peritoneal fluid from endometriosis patients / D. - H. Lee, S. - C. Kim, J. - K. Joo [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38. – P. 516–525.
122. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss / C. Ticconi, A. Pietropolli, N. Di Simone [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 21. – P. 5332. doi: 10.3390/ijms20215332.
123. Eskandarian, M. Uterine dendritic cells modulation by mesenchymal stem cells provides a protective microenvironment at the fetomaternal interface : improved pregnancy outcome in abortion-prone mice / M. Eskandarian, S. Moazzeni // *Cell. J.* – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 274–280. doi: 10.22074/cellj.2019.6239.
124. Estrogen anti-inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross-talk between estrogen receptor ER α 36 and GPR30/GPER1 / V. Pelekanou, M. Kampa, F. Kiagiadaki [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2016. – Vol. 99. – P. 333–347.
125. Estrogen serum concentration affects blood immune cell composition and polarization in human females under controlled ovarian stimulation / P. Habib, D. Dreymueller, B. Rösing [et al.] // *J. SteroidBiochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 178. – P. 340–347.
126. Faas, M. M. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia / M. M. Faas, F. Spaans, P. De Vos // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 298.

127. Faas, M. M. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats / M. M. Faas, P. de Vos // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – P. 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.06.009>.
128. Faas, M. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia / M. Faas, P. De Vos // *Placenta.* – 2018. – Vol. 69. – P. 125–133. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.012.
129. Factors associated with spontaneous abortion : a cross-sectional study of Chinese populations / D. Zheng, C. Li, T. Wu, K. Tang // *Reprod Health.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 33. doi: 10.1186/s12978-017-0297-2.
130. FAS and FAS-L genotype and expression in patients with recurrent pregnancy loss / P. Banzato, S. Daher, E. Traina [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20, № 9. – P. 1111–1115. doi: 10.1177/1933719113477488.
131. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis : a potential cause of recurrent miscarriage / J. Ding, T. Yin, N. Yan [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 2376–2386. doi: 10.3892/ijmm.2019.4146.
132. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection : a literature review / F. Fa, L. Laup, L. Mandelbrot [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 408–414. doi: 10.1002/pd.5587
133. Flow Cytometric Measurement of Intracellular Th1 and Th2 Cytokine Production by Human Villous and Extravillous Cytotrophoblast / G. P. Sacks, L. M. Clover, D. R. J. Bainbridge [et al.] // *Placenta.* – 2001. – Vol. 22, № 6. – P. 550–559.
134. Fournié, J. The pro-tumorigenic IL-33 involved in antitumor immunity : a yin and yang cytokine / J. Fournié, M. Poupot // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2506. doi: 10.3389/fimmu.2018.02506.
135. Fulda, S. Cell death by autophagy : emerging molecular mechanisms and implications for cancer therapy / S. Fulda, D. Kögel // *Oncogene.* – 2015. – Vol. 34, № 40. – P. 5105–5113. doi: 10.1038/onc.2014.458.
136. 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.

137. Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulate in Human Placenta and Polarize toward a Th2 Phenotype / N. Köstlin, K. Hofstädter, A. Ostermeir [et al.] // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, № 3. – P. 1132–1145. 10.4049/jimmunol.1500340.
138. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men / T. K. Jensen, M. Gottschau, J. O. B. Madsen [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 9. – e005462.
139. HIF-1 α -Deficiency in Myeloid Cells Leads to a Disturbed Accumulation of Myeloid Derived Suppressor Cells (MDSC) During Pregnancy and to an Increased Abortion Rate in Mice / N. Köstlin-Gille, S. Dietz, J. Schwarz [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 161. doi: 10.3389/fimmu.2019.00161.
140. HLA-G expression is regulated by miR-365 in trophoblasts under hypoxic conditions / A. Mori, H. Nishi, T. Sasaki [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Vol. 45. – P. 37–41. doi: 10.1016/j.placenta.2016.07.004.
141. HLA-G promotes myeloid-derived suppressor cell accumulation and suppressive activity during human pregnancy through engagement of the receptor ILT4 / N. Köstlin, A. Ostermeir, B. Spring [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 374–384. doi: 10.1002/eji.201646564.
142. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential / L. A. Koopman, H. D. Kopcow, B. Rybalov [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198, № 8. – P. 1201–1212. doi: 10.1084/jem.20030305.
143. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage / X. Chen, L. Jiang, C. Wang [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 6. – P. 1496–1502. e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.032.
144. IL-1 β and IL-10 gene polymorphisms in women with gestational diabetes / S. Majcher, P. Ustianowski, M. Tarnowski [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, № 19. – P. 3169–3174. doi: 10.1080/14767058.2019.1678141.
145. Increased expression of angiogenic cytokines in CD56+ uterine natural killer cells from women with recurrent miscarriage / X. Chen, Y. Liu, W. Cheung [et al.] // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 110. – P. 272–276. 10.1016/j.cyto.2018.01.013.

146. 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.
147. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes / D. I. Sokolov, O. M. Ovchinnikova, D. A. Korenkov [et al.] // *Transl. Res.* – 2016. – Vol. 170. – P. 112–123.
148. Insights of efferocytosis in normal and pathological pregnancy / Y. R. Sheng, W. T. Hu, C. Y. Wei [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 82, № 2. – e13088. doi: 10.1111/aji.13088.
149. Interaction between progesterone and interleukin-1 β in modulating progesterone receptor expression and the inflammatory phenotype in human cervical fibroblasts / S. Pierce, A. E. Roberson, K. Hyatt [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 598–608. DOI: 10.1177/1933719117725826.
150. Isolation of syncytiotrophoblast microvesicles and exosomes and their characterisation by multicolour flow cytometry and fluorescence Nanoparticle Tracking Analysis / R. A. Dragovic, G. P. Collett, P. Hole [et al.] // *Methods.* – 2015. – Vol. 87. – P. 64–74.
151. Jackson, T. Early pregnancy loss / T. Jackson, E. Watkins // *JAAPA.* – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 22–27. doi: 10.1097/01.JAA.0000733216.66078.ac. PMID: 33528169.
152. 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.
153. Kowalska, W. Expression of CD163 and HLA-DR molecules on the monocytes in chronic lymphocytic leukemia patients / W. Kowalska // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 17–24. DOI:10.5603/FHC.a2020.0002
154. Kwiatek, M. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the First Trimester- Comparison of Missed Miscarriage and Normal Pregnancy / M. Kwiatek, T. Gęca, A. Kwaśniewska // *Int. J. Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 16. – P. 8538. doi: 10.3390/ijerph18168538.

155. Lang, T. J. Estrogen as an immunomodulator / T. J. Lang // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 224–230.
156. Laviron, M. Ontogeny of Tumor-Associated Macrophages / M. Laviron, A. Boissonnas // *Frontiers in Immunology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1799.
157. Lawrence, R. Neutrophilic Leukocytosis, Neutropenia, Monocytosis, and Monocytopenia / R. Lawrence, J. Moonjung // *Hematology: basic principles and practice.* – Elsevier, 2017. – P. 675– 681.
158. Lectin histochemical analysis of uterine natural killer cells in normal, hydatidiform molar and invasive molar pregnancy / T. Zhong, X. Xie, T. Zong [et al.] // *Oncol Lett.* – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 6458–6464. 10.3892/ol.2018.9465.
159. Lifetime Prevalence of Abortion and Risk Factors in Women : Evidence from a Cohort Study / M. Moradinazar, F. Najafi, Z. M. Nazar [et al.] // *J. Pregnancy.* – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 4871494. doi: 10.1155/2020/4871494.
160. 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.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 117, № 3. – P. 204–211. doi: 10.1016/j.jfma.2017.03.011.
161. M2b macrophage polarization and its roles in diseases / L. X. Wang, S. X. Zhang, H. J. Wu [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2019. – Vol. 106, № 2. – P. 345–358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
162. Malik, A. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer / A. Malik, T. D. Kanneganti // *Immunol. Rev.* – 2018. – Vol. 281, № 1. – P. 124–137. doi: 10.1111/imr.12615. PMID: 29247991; PMCID: PMC5739076.
163. Marsico, C. Congenital Cytomegalovirus infection : advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment / C. Marsico, D W. Kimberlin // *Ital. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
164. Michieletto, M. Ontogeny and heterogeneity of innate lymphoid cells and the noncoding genome / M. Michieletto, J. Henao-Mejia // *Immunol Rev.* – 2021. – Vol. 300. – P. 152–166. doi: 10.1111/imr.12950.

165. 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.
166. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy / Y. Zhang, M. He, Y. Wang, A. H. Liao // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 120. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00120>.
167. Mor, G. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy / G. Mor, V. M. Abrahams // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 1. – P. 119. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-119>
168. Morishita, M. Effects of Sex Hormones on Production of Interleukin-1 by Human Peripheral Monocytes / M. Morishita, M. Miyagi, Y. Iwamoto // *J. Periodontol.* – 1999. – Vol. 70, № 7. – P. 757–760.
169. Murray, P. J. Macrophage polarization / P. J. Murray // *Annu. Rev. Physiol.* – 2017. – Vol. 79. – P. 541–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>
170. Myeloid-derived suppressor cells depletion may cause pregnancy loss via upregulating the cytotoxicity of decidual natural killer cells / J. Ren, W. Zeng, F. Tian [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 81, № 4. – e13099. doi: 10.1111/aji.13099.
171. Nagamatsu, T. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies / T. Nagamatsu, D. Schust // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 460–471. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x.
172. Natural killer cells in recurrent miscarriage : an overview / B. Guerrero, F. Hassouneh, E. Delgado [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 142. – P. 103209. doi: 10.1016/j.jri.2020.103209.
173. Negative Regulation of the IL-1 System by IL-1R2 and IL-1R8 : Relevance in Pathophysiology and Disease / D. Supino, L. Minute, A. Mariancini [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 804641. doi: 10.3389/fimmu.2022.804641.

174. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood / L. Ziegler-Heitbrock, P. Ancuta, S. Crowe [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 16. – P. 74–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>.
175. Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials / P. Arck, B. Toth, A. Pestka, U. Jeschke // *Biol. Reprod.* – 2010. – Vol. 83, № 2. – P. 168–176. doi: 10.1095/biolreprod.110.083550.
176. Obesity and recurrent miscarriage : a systematic review and meta-analysis / M. B. Cavalcante, M. Sarno, A. B. Peixoto [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45, 1. – P. 30–38.
177. Ouyang, W. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22 : from basic science to clinical translation / W. Ouyang, A. O'Garra // *Immunity*. – 2019. – Vol. 50, № 4. – P. 871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
178. Ozanska, A. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease / A. Ozanska, D. Szymczak, J. Rybka // *Scand. J. Immunol.* – 2020. – Vol. 92, № 1. - e12883. doi: 10.1111/sji.12883.
179. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy / R. Lampe, Á. Kövér, S. Szűcs [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 107. – P. 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.11.001>
180. Placental blood leukocytes are functional and phenotypically different than peripheral leukocytes during human labor / R. Vega-Sanchez, N. Gomez-Lopez, A. Flores-Pliego [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84, № 1. – P. 100–110. DOI: 10.1016/j.jri.2009.08.002.
181. Placental CX3CL1 is Deregulated by Angiotensin II and Contributes to a Pro-Inflammatory Trophoblast-Monocyte Interaction / O. Nonn, J. Güttler, D. Forstner [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 641.
182. Placental fractalkine mediates adhesion of THP-1 monocytes to villous trophoblast / M. M. Siwetz, M. Sundl, D. Kolb [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* – 2015. – Vol. 143, № 6. – P. 565–574.

183. Possible role of natural killer and natural killer T-like cells in implantation failure after IVF / E. Miko, Z. Manfai, M. Meggyes [et al.] // *Reprod BioMed Online*. – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 750–756. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.07.012.
184. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies : a systematic review / E. Colley, S. Hamilton, P. Smith [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 452–472. doi: 10.1093/humupd/dmz015. PMID: 31150545.
185. Preeclampsia and normotensive pregnancy with tribal differences in South Sulawesi : comparison of serum interleukin-10 (IL-10) levels / L. S. Lamma, M. N. Massi, S. Wahyuni [et al.] // *Gac Sanit*. – 2021. – Vol. 35, Suppl. 2. – S314–S318. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.10.043.
186. Pregnancy and Preeclampsia Affect Monocyte Subsets in Humans and Rats / B.N. Melgert, F. Spaans, T. Borghuis [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – e45229.
187. 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.00000000000004188.
188. 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.
189. Recurrent pregnancy loss : what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? / P. Egerup, A. M. Kolte, E. C. Larsen [et al.] // *Hum Reprod*. – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 2428–2434.
190. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment / J. Pollheimer, S. Vondra, J. Baltayeva [et al.] // *Front. Immun*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2597. doi: 10.3389/fimmu.2018.02597.
191. 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.

192. 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.
193. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection : A Systematic Review / M. Ríos-Barnés, C. Fortuny, A. Alarcón [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 1304. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061304>
194. Rendell, V. Medawar's Paradox and Immune Mechanisms of Fetomaternal Tolerance / V. Rendell, N. M. Bath, T. V. Brennan // *OBM Transplant*. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 26. doi: 10.21926/obm.transplant.2001104.
195. Repression of PPAR γ reduces the ABCG2-mediated efflux activity of M2 macrophages / C. E. Kim, H. Y. Park, H. J. Won [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2021. – Vol. 130. – P. 105895. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105895.
196. 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.
197. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.1869>.
198. Role of the Monocyte-Macrophage System in Normal Pregnancy and Preeclampsia / P. Vishnyakova, A. Elchaninov, T. T. Fatkhudinov, G. G. Sukhikh // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 15. – P. 3695. doi: 10.3390/ijms20153695.
199. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro : a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia / T. H. Hung, D. S. Charnock-Jones, J. N. Skepper, G. J. Burton // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1049–1061.
200. 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.

201. Sica, A. Macrophage plasticity and polarization : in vivo veritas / A. Sica, A. Mantovani // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 3. – P. 787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>
202. Skytthe, M. K. Targeting of CD163+ Macrophages in Inflammatory and Malignant Diseases / M. K. Skytthe, J. H. Graversen, S. K. Moestrup // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 15. – P. 5497. doi: 10.3390/ijms21155497.
203. Spontaneous and repeat spontaneous abortion risk in relation to occupational characteristics among working Korean women : a cross-sectional analysis of nationally representative data from Korea / W. Lee, S. W. Jung, Y. M. Lim [et al.] // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1339. doi: 10.1186/s12889-019-7728-7.
204. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systemic review and meta-analysis / A. C. Dong, J. Morgan, M. Kane [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 113. – P. 587–600.
205. Sugiura-Ogasawara, M. Recurrent pregnancy loss and obesity / M. Sugiura-Ogasawara // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 489–497.
206. Syncytiotrophoblast exosomes guide monocyte maturation and activation of monocytes and granulocytes / C. Göhner, J. Fledderus, J. S. Fitzgerald [et al.] // *Placenta.* – 2015. – Vol. 9, № 36. – A47–A48.
207. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles–Circulating biopsies reflecting placental health / D. Tannetta, G. Collett, M. Vatish [et al.] // *Placenta.* – 2017. – Vol. 52. – P. 134–138.
208. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion / N. Pereza, S. Ostojić, M. Kapović, B. Peterlin // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 1. – P. 150–159.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.007. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27842992.
209. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy / M. Mori, A. Bogdan, T. Balassa [et al.] // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 6. – P. 635–649. doi: 10.1007/s00281-016-0574-0.

210. The expansion of CD14+ CD163+ subpopulation of monocytes and myeloid cells-associated cytokine imbalance; candidate diagnostic biomarkers for celiac disease (CD) / O. Babania, S. Mohammadi, E. Yaghoubi [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2021. – Vol. 35, № 10. – e23984. doi: 10.1002/jcla.23984.
211. 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.
212. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 76, № 1. – P. 25–37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26185894.
213. The interplay of the interleukin 1 system in pregnancy and labor / Y. J. Heng, S. Liong, M. Permezel [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 122–130. DOI: 10.1177/1933719113492204.
214. The intersection of race and socioeconomic status is associated with inflammation patterns during pregnancy and adverse pregnancy outcomes / L. S. Keenan-Devlin, B. P. Smart, W. Grobman [et al.] // *American journal of reproductive immunology.* – 2022. – Vol. 87, № 3. – e13489. doi.org/10.1111/aji.13489.
215. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure / P. Y. Liang, L. H. Diao, C. Y. Huang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 823–826. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.08.009.
216. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion / D. Li, L. Zheng, D. Zhao [et al.] // *Reprod Sci.* – 2021. – Vol. 28, № 12. – P. 3303–3315. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y.
217. The role of the IL-1 system in pregnancy and the use of IL-1 system markers to identify women at risk for pregnancy complications / O. Equils, C. Kellogg, J. McGregor [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2020. – Vol. 103, № 4. – P. 684–694. DOI: 10.1093/biolre/foaa102.

218. The roles played by IL-10, IL-23 and IL-17A in term delivery / M. Houra, F. Nazem-Kazerani, M. Mortazavi [et al.] // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 85–93. doi: 10.3233/NPM-190360. PMID: 32310191.
219. TNF α -induced abnormal activation of TNFR/NF- κ B/ FTH1 in endometrium is involved in the pathogenesis of early spontaneous abortion / Y. Wen, M. Cheng, L. Qin, W. Xu // *J. Cell. Mol. Med.* – 2022. – Vol. 26, № 10. – P. 2947–2958. DOI: 10.1111/jcmm.17308.
220. Tumor necrosis factor-induces a preeclamptic-like phenotype in placental villi via sphingosine kinase 1 activation / Y. Fakhr, S. Koshti, Y. B. Habibyan, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3750. DOI: 10.3390/ijms23073750.
221. 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.
222. 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.
223. Unique roles of infiltrating myeloid cells in the murine uterus during early to midpregnancy / H. Zhao, F. Kalish, S. Schulz [et al.] // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 194, № 8. – P. 3713–3722. doi: 10.4049/jimmunol.1401930.
224. uNK cell-derived TGF- β 1 regulates the long noncoding RNA MEG3 to control vascular smooth muscle cell migration and apoptosis in spiral artery remodeling / W. Liu, M. Luo, L. Zou [et al.] // *J. Cellu. Biochem.* – 2019. – Vol. 120, № 9. – P. 15997–6007. doi: 10.1002/jcb.28878.
225. Up-regulation of CD163 expression in subpopulations of blood monocytes after kidney allograft transplantation / L. Čurnová, K. Mezerová, V. Švachová [et al.] // *Physiol Res.* – 2020. – Vol. 69, № 5. – P. 885–896. doi: 10.33549/physiolres.934531.
226. *Ureaplasma parvum* alters the immune tolerogenic state in placental tissue and could cause miscarriage / C. N. Teixeira Oliveira, M. T. S. Oliveira, H. B. M. Oliveira

- [et al.] // *Fertil. Steri.* – 2021. – Vol. 116, № 4. – P. 1030–1039. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.108.
227. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure / S. Quenby, H. Nik, B. Innes [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 45–54. doi: 10.1093/humrep/den348.
228. Vauloup-Fellous, C. Genital herpes and pregnancy : serological and molecular diagnostic tools. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) / C. Vauloup-Fellous // *Gynaecology Obstetrics Fertility & Senology.* – 2017. – Vol. 45. – P. 655–663. doi: 10.1016/j.gofs.2017.10.004.
229. Watanabe, R. Pathogenic role of monocytes/macrophages in large vessel vasculitis / R. Watanabe, M. Hashimoto // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 859502. doi: 10.3389/fimmu.2022.859502.
230. 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.
231. Women serum concentrations of the IL-10 family of cytokines and IFN- γ decrease from the third trimester of pregnancy to active labor / J. J. Reyes-Lagos, M. A. Peña-Castillo, J. C. Echeverría [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 162–170. DOI: 10.1159/000480734.
232. Women's experiences of miscarriage related to diagnosis, duration, and type of treatment / H. Volgsten, C. Jansson, E. Darj, A. Stavreus-Evers // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 12. – P. 1491–1498. doi: 10.1111/aogs.13432. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30063247.
233. Yao, Y. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy / Y. Yao, X. Xu, L. Jin // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 792. doi.org/10.3389/fimmu.2019.00792

234. Yockey, L. J. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development / L. J. Yockey, A. Iwasaki // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. 397–412. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017
235. Yuan, S. Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss : a Mendelian randomization investigation / S. Yuan, J. Liu, S. C. Larsson // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 116, № 4. – P. 1061–1067. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.103.
236. Ziegler-Heitbrok, L. Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets / L. Ziegler-Heitbrok, T. P. J. Hofer // *FrontImmunol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 23.