

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина

**ФАКТОРЫ РИСКА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ
И ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ**

ПОСВЯЩАЕТСЯ

**90-летнему юбилею ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России
и 40-летию со дня основания ФГБУ «ИвНИИ Мид
им. В.Н. Городкова» Минздрава России**

Иваново – 2020

УДК 618.3-06
ББК 57.16
К Ф18

Рецензенты:

Заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук **Н.К. Тетруашвили**;

Научный руководитель ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **А.С. Симбирцев**.

Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В.

К Ф18 **Факторы риска и иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания.** – Иваново: Акционерное общество «Ивановский издательский дом». – 2020. – 120 с.

ISBN 978-5-89085-193-2

Монографии присуждено 2 место в V Международном профессиональном конкурсе преподавателей вузов (в рамках требований ФГОС) **ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ** – 2020.

Международный центр научно-исследовательских проектов, г. Москва.

В монографии обобщены литературные данные и результаты собственных многолетних исследований по проблеме угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Приведены данные о взаимосвязи факторов риска с нарушениями обмена веществ и иммунными реакциями. Показана роль прегравидарной подготовки в снижении осложнений беременности и улучшении перинатальных исходов. Описаны новые критерии прогнозирования различных осложнений гестационного периода у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе.

Монография предназначена для врачей акушеров-гинекологов, врачей лаборантов, специалистов в области иммунологии, студентов и преподавателей высших учебных заведений.

Книга содержит 33 таблицы, 10 рисунков, 2 схемы. Библиография – 225 названий.

© ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 2020

© ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2020

ISBN 978-5-89085-193-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	5
1.1. Привычное невынашивание беременности: понятие, этиология, патогенез, перинатальные исходы	6
1.2. Факторы риска привычного невынашивания беременности	8
1.3. Иммунологические механизмы привычного невынашивания беременности	12
Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.	21
2.1. Объект и объем исследования	21
2.2. Методы исследования	22
Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ В АНАМНЕЗЕ.	26
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ НА РАННИХ СРОКАХ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ.	35
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ МЕМБРАННОЙ ЭКСПРЕССИИ И СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ МОЛЕКУЛ, РЕГУЛИРУЮЩИХ АПОПТОЗ НА СИСТЕМНОМ УРОВНЕ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ.	47
5.1. Характеристика относительного содержания CD178+ мононуклеарных клеток в периферической крови женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе.	47
5.2. Характеристика сывороточного содержания LIGHT у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе	53
5.3. Характеристика содержания DcR3 в сыворотке крови у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе.	56
Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ МОНОЦИТАМИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ	

БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ.....	62
6.1 Характеристика внутриклеточной продукции TNF- α и IL-10 моноцитами периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе.....	62
6.2 Корреляционные связи между показателями, характеризующими особенности регуляции апоптоза и внутриклеточную продукцию TNF- α и IL-10 моноцитами у женщин исследуемых групп.....	66
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	69
7.1 Обсуждение факторов риска.....	71
7.2 Обсуждение клинических данных.....	78
7.3. Обсуждение иммунологических результатов.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Привычный выкидыш – самопроизвольное прерывание двух и более беременностей в сроке до 22 недель, встречается у 3-5% супружеских пар, а по некоторым данным достигает 20% [4, 5]. Известно, что риск последующего прерывания беременности увеличивается, при этом частота потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, после двух самопроизвольных прерываний – 36-38%, после трех – 40-45%. Большая часть потерь происходит в I триместре гестации [4]. Причины привычного невынашивания беременности различны и зависят от многих факторов, действующих одновременно или последовательно. К ним относят генетические, анатомические, эндокринные, иммунные нарушения, а также нарушения в системе свертывания крови [5-8, 15-17, 24-26]. В последние годы внимание ученых привлекают иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности, которые выявляются в различных звеньях иммунной системы и занимают первое место в этиологии необъяснимых репродуктивных потерь [28-30].

Известно, что женщины с привычным невынашиванием в анамнезе характеризуются осложненным течением последующей беременности (преждевременные роды, гестационный диабет, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар) [3, 4, 22, 29, 33, 39, 42, 45]. Поэтому у женщин с репродуктивными потерями отмечается неблагоприятный для плода исход беременности более чем в половине случаев, что обуславливает высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности [51].

Исследования последних лет показали, что на инвазию трофобласта влияет соотношение факторов, вызывающих апоптоз и предотвращающих его, а также регуляторные внутриклеточные механизмы, участвующие в патогенезе осложнений гестации [49, 54, 57, 58]. Программированная гибель клетки зависит от соотношения про- и антиапоптотических факторов и от регуляторных внутриклеточных механизмов. Поэтому приоритетной задачей, направленной на снижение репродуктивных потерь, детской заболеваемости и смертности, является профилактика невынашивания беременности путем поиска новых скрининговых маркеров, выявляющих доклинические формы патологии и предусматривающие меры, препятствующие ее дальнейшему распространению [4, 9, 10]. Своевременная диагностика и разработка алгоритмов прогнозирования гестационных осложнений с учетом этиопатогенеза позволит улучшить перинатальные исходы [9, 10, 61, 66].

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Привычное невынашивание беременности: понятие, этиология, патогенез, перинатальные исходы

По определению Всемирной организации здравоохранения, привычным выкидышем считается 3 и более ранние потери беременности до 20 недель гестации и массой плода до 500 г. Это состояние является своеобразным индикатором неблагополучия репродуктивного здоровья женщины, указывая на наличие в материнском организме факторов, приводящих к отторжению или гибели плода [55].

В настоящее время выделяют две формы привычного невынашивания беременности (ПНБ): первичное – все беременности завершались потерями, и вторичное – наличие медицинских аборт, родов, внематочных беременностей [9, 10]. У женщин, страдающих первичным ПНБ, вероятность потери беременности повышается и составляет 40–45% после третьего самопроизвольного прерывания [6, 7].

Репродуктивные потери беременности остаются одной из важнейших акушерских проблем. По данным ряда авторов до 30% случаев беременностей могут завершиться ее потерей сразу после имплантации и поэтому многие из них остаются недиагностированными [4].

ПНБ представляют собой актуальную проблему современного акушерства и является полиэтиологическим состоянием, которое объединяет различные нарушения как в репродуктивной системе, так и в других системах организма женщины. Этиология невынашивания беременности многообразна и зависит от различных факторов. Некоторые из них приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его адекватного развития [1, 32, 33]. Среди основных причин ранних потерь беременности выделяют генетические факторы [12, 47, 52, 57, 62, 67, 69, 75, 100], инфекции, передаваемые преимущественно половым путем [44, 55], аномалии развития матки, гиперпластические процессы, внутриматочные синехии, миома матки [55, 65], эндокринные нарушения (гиперандрогения, недостаточность прогестерона, патология щитовидной железы [20, 23, 164, 181, 186, 207, 208]), иммунные нарушения [2, 3, 6, 8, 71] (рисунок 1.1.1). В настоящее время в качестве возможных этиологических факторов прерывания беременности рассматриваются гипергомоцистеинемия, гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, ожирение, неудовлетворительные показатели спермограммы [50, 84, 142, 170, 172, 176, 199, 200, 205]. Несмотря на значительный интерес исследователей к изучению причин данной патологии в 50% случаев этиология остается неустановленной [55, 58], и в ее основе, по-видимому, лежат нарушения иммунитета [48, 58].

На формирование фетоплацентарной системы оказывают негативное влияние алиментарный фактор, окружающая среда, вредные привычки, прием

лекарственных препаратов, наличие генитальных и экстрагенитальных заболеваний [1, 4, 11, 13, 14, 35-38]. Нарушение механизмов имплантации и плацентации, вызванное одновременным или последовательным влиянием повреждающих факторов, ведет к широкому спектру осложнений беременности: неразвивающейся беременности, самопроизвольному выкидышу, преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, задержке внутриутробного роста плода, перинатальным потерям [22, 51, 58]. Известно, что чувствительность внутриутробно развивающегося организма к повреждающим факторам тем выше, чем меньше срок гестации. Для нормального течения беременности необходимыми условиями являются: морфологическая, функциональная и структурная состоятельность органов репродуктивной системы, адекватная продукция гормонов, соответствие перестройки эндометрия развитию эмбриона, отсутствие нарушений системы гемостаза, а также иммунологических конфликтов [88, 89, 91, 92]. Любые факторы, подрывающие это равновесие, приводят к невынашиванию беременности [7, 8, 17, 21, 25, 26, 28-30, 42, 43, 49, 51, 54, 58, 60, 62, 64, 65, 67-69].

Рисунок 1.1.1. Основные причины привычного невынашивания беременности.



В настоящее время ученые пришли к заключению, что, как правило, не существует единой причины, приводящей к ПНБ. Наблюдаются сочетания разных факторов, приводящих к срыву компенсаторных механизмов, участвующих в защите эмбриона от отторжения организмом матери [55].

Прерывание беременности с последующим выскабливанием полости матки являются причиной развития воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, спаечного процесса, гормональных нарушений и

бесплодия [20, 23, 25, 55]. У женщин с ПНБ наблюдается высокая частота хронического эндометрита, антибактериальное и противовоспалительное лечение которого улучшает репродуктивные исходы [27, 61, 98, 104]. При этом, в большинстве случаев обследование и лечение осуществляется во время беременности, что не всегда приводит к своевременной диагностике и лечению выявленных нарушений [55, 78, 79]. Поэтому у таких пациенток в 51% случаев отмечается неблагоприятный исход беременности, обуславливая высокий уровень перинатальной патологии и смертности [51]. Основным фактором, приводящим к ранним потерям, является дисбаланс фетоплацентарного комплекса [64, 70], а при пролонгировании беременности проявляется развитием плацентарной недостаточности (ПН), которая наблюдается в 47,1–84,8% случаев среди данной группы беременных. Угроза прерывания беременности, является как причиной, так и следствием развившейся ПН и приводит к развитию хронической гипоксии, синдрому задержки роста плода, рождению ребенка с низкой массой тела [51, 55].

В последние годы внимание уделяется оценке отдаленных последствий ПНБ. Доказано, что для женщин с репродуктивными потерями в анамнезе характерно как осложненное течение последующей беременности (угроза прерывания, развитие ПН, преждевременные роды, гестационный диабет, синдром задержки роста плода [51, 91], преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар [55]), но и послеродового периода, связанного с высоким риском тромбэмболических осложнений [93, 149, 152, 156, 179], а также развитие у ребенка сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, тромбоз эмболия в более позднем возрасте, атопический дерматит, заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка, жировая дистрофия печени), двусторонняя нейросенсорная тугоухость [90, 152].

В сложившейся ситуации демографического кризиса в нашей стране становится актуальным создание благоприятных условий для сохранения репродуктивного здоровья женщины, а также своевременного решения вопросов рационального ведения беременности и родов у данной категории пациенток [51, 66, 77, 96].

1.2. Факторы риска привычного невынашивания беременности

Для решения проблемы невынашивания беременности одним из рациональных направлений является выявление факторов риска. Это позволит разработать новые методы ведения беременных, использовать различные профилактические и лечебные мероприятия, обеспечить междисциплинарный подход [4, 55].

В настоящее время доказано, что факторами риска ПНБ являются возраст женщины и мужчины старше 35 лет [1, 201], алиментарный фактор [13, 37], социально-бытовые условия [38], курение [36], стресс [18].

Выявлено, что употребление алкоголя, низкий уровень образования, курение, неустроенное семейное положение, неблагоприятные профессиональные факторы, высокий паритет, низкий социальный статус повышают риск невынашивания беременности [1, 35-38, 135, 204]. Также условия труда оказывают негативное влияние на течение беременности. Имеется взаимосвязь между преждевременным прерыванием беременности с наличием профессиональных вредностей даже при обеспечении облегченного труда в период гестации. Так, ПНБ чаще наблюдается у женщин, чей труд связан с физическими нагрузками и, сочетающих труд с учебой [80, 147, 178].

Особенности пищевого поведения также являются фактором риска ПНБ. Немалая доля женщин не придерживается принципов рационального питания [1, 13, 37], что во время беременности приводит к увеличению частоты осложнений гестационного периода (преэклампсия, невынашивание, задержке роста плода), родов (аномалии родовой деятельности, родовой травматизм), патологии новорожденного, гипогалактии в послеродовом периоде. Нарушения пищевого поведения с ранних сроков гестации приводит к развитию таких осложнений гестации, как анемия, при которой риск преждевременных родов возрастает до 65,6% [72, 221]. При беременности имеет значение не только количественный и качественный состав продуктов питания, а также регулярность приемов пищи. Недостаточное употребление рыбы, мяса, овощей, фруктов может быть причиной низкого веса новорожденного, фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности [72]. Доказано, что достаточное употребление рыбы беременными женщинами снижает риск преждевременных родов, а недостаточное употребление мяса, яиц, молочных продуктов может быть причиной развития преэклампсии, неалкогольной жировой болезни печени, острого жирового гепатоза, врожденных дефектов развития [19, 158], в том числе дефектов нервной трубки [193]. Таким образом, нарушения пищевого поведения на ранних сроках гестации могут приводить к угрозе прерывания, рвоте беременных, фетоплацентарной недостаточности, повышают риск врожденных пороков развития, перинатальной смертности [4, 55].

Недостаточное обеспечение витаминами также неблагоприятно сказывается на здоровье матери и ребенка, снижая устойчивость к инфекционным заболеваниям, являясь одной из причин недоношенности, врожденных аномалий развития, гипотрофии при рождении [37, 72, 193, 221]. Нарушение питания при беременности ведет к отдаленным последствиям для потомства, что связано с увеличением риска заболеваемости хроническими воспалительными заболеваниями, появлением различных аллергических состояний, снижением когнитивных функций.

Одним из факторов риска ранних потерь беременности является семейный анамнез по самопроизвольным выкидышам. Установлено, что в

семейном анамнезе среди пар, где происходили самопроизвольные выкидыши, спонтанный аборт наблюдался до 3 раз чаще в сравнении с общей популяцией [166, 177].

Эндометриоз, воспалительные заболевания органов репродуктивной и мочевыделительной системы также являются причиной изучаемой патологии [96]. У женщин с ПНБ персистенция различных микроорганизмов в эндометрии наблюдается в 86,7% случаев и служит причиной иммунных нарушений. Смешанная вирусная инфекция (энтеровирусы, вирус простого герпеса (ВПГ)), цитомегаловирус, вирусы Коксаки А и В) встречается у женщин с ПНБ чаще, чем у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией [96, 98]. Установлено, что хронический эндометрит у женщин с ПНБ выше в сравнении с женщинами с одним выкидышем, при наличии в анамнезе одних своевременных родов [98].

Врожденные и приобретенные аномалии половых органов в виде двурогой и седловидной матки, полипов эндометрия, миомы матки, внутриматочных синехий, внутриматочной перегородки, диагностированных во время гистероскопии, являются факторами риска ПНБ [160-162, 213].

Любые выявленные нарушения обуславливают необходимость привлечения к данной категории пациенток специалистов различного профиля, проведения научно-просветительской работы с ранних сроков гестации, а в некоторых случаях на этапе прегравидарной подготовки [27].

ПНБ оказывает влияние не только на рождаемость, перинатальную и раннюю детскую смертность, а также имеет психосоциальный аспект, поскольку ранние потери беременности, рождение нездорового ребенка или его смерть являются тяжелой психологической травмой, приводящей к боязни женщины последующей беременности [18]. На данный момент нарушения в репродуктивной системе женского организма, особенно, синдром потери плода, рассматривают как важнейшую общемедицинскую и социальную проблему, находящуюся под пристальным наблюдением ведущих научных школ мира [77, 96, 115].

Ряд исследователей акцентирует внимание на психоэмоциональных факторах в развитии ПНБ [99]. Большое количество работ рассматривает значимость эмоциональных факторов в развитии различных осложнений беременности [169]. Установлено, что пациентки с угрозой прерывания беременности отличаются усилением астенических эмоций, снижающих активность личности, таких как впечатлительность, ранимость, робость, пессимизм [175]. Чаще нарушались внутрисемейные, профессиональные отношения, снижалась межличностная социальная поддержка, по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. У женщин с угрозой прерывания беременности выявлена склонность к экзальтированности, нейротизму, изменению самооценки, системы ценностей. ПНБ выступает ограничителем поведения, способствует большей выраженности агрессии [210]. Данные нарушения оказывают негативное влияние на течение

беременности и родов [169, 175, 210]. Установлено улучшение показателей по шкале тревоги и депрессии у женщин с ПНБ после проведения психологической терапии [99]. При анкетировании семейных пар с ПНБ обнаружено частое развитие соматических заболеваний, боязнь последующей беременности, ухудшение отношений между супругами, что приводит к психологическому стрессу [210]. Поэтому, психологическую поддержку и лечебные мероприятия нужно проводить с целью укрепления внутрисемейных отношений и подготовки к последующей беременности, которая связана со страхом очередной неудачи [143]. Установлено, что у женщин с ПНБ выявлялись низкий уровень психического и физического здоровья, повышенный уровень тревоги [99]. Другими исследователями выявлено, женщины с ПНБ имеют более высокий уровень тревоги, депрессии и стресса по сравнению с мужчинами [99]. Известно, что женщины с одним выкидышем в анамнезе отмечали эмоциональную устойчивость, психологическую стабильность, уверенность в благоприятном исходе последующей беременности, тогда как женщины с ПНБ были эмоционально нестабильны, чувствовали неуверенность в благоприятном исходе настоящей беременности и страдали депрессивными расстройствами [210]. Обнаружено, что уровень депрессии у женщин с одним спонтанным абортom был сопоставим с данным показателем у пациенток с внематочной беременностью [168], в то время как у женщин с вторичным ПНБ уровень депрессии возрастал с увеличением числа последующих выкидышей.

Пациентки с угрозой прерывания отмечают хронический стресс, обусловленный неблагоприятными жилищными условиями, недостаточной материальной обеспеченностью, психоэмоциональным напряжением [143, 169]. Воздействие хронических стрессорных факторов приводит к различным невротическим расстройствам, высокой тревожности, психической ригидности, астенизации организма [99, 132, 169, 175].

В свою очередь, как нами уже было отмечено, психосоциальный стресс может приводить к развитию угрозы прерывания, влияя на процессы формирования материнской адаптации к беременности. Таким образом, порочный круг замыкается [175].

Стресс, являясь одним из этиологических факторов рецидивирующих потерь беременности [175], снижает продукцию прогестерона и ведет к нарушению иммунной толерантности материнского организма являясь причиной отторжения плода [175]. При этом стресс связан с невынашиванием беременности в течение 3 недель после зачатия: увеличивается вероятность выкидыша в 2,7 раза, что связано с повышением уровня кортизола у матери выше нормальных значений [186].

При воздействии стрессового фактора активируется перекисное окисление липидов. Считается, что в данном случае медиатором служит нейропептид, субстанция Р (SP), выделяющаяся нервными окончаниями и

приводящая к увеличению выработки фактора некроза опухоли α (TNF- α) иммунокомпетентными клетками маточно-плацентарного компартмента [132]. Подобно стрессу, инъекция SP повышала частоту репродуктивных потерь за счет стимуляции выработки TNF- α децидуальными лимфоцитами [132]. Так как макрофаги вносят значительный вклад в синтез плацентарного TNF- α , а SP способен модулировать их функции, можно предположить, что абортотропный эффект этих клеток обусловлен индукцией воспалительного ответа, точно также как это происходит при стрессе [99, 132, 169, 175].

Полученные экспериментальные данные сформировали представление о том, что для индукции преждевременного отторжения эмбриона необходимо два типа воздействующих сигналов: триггерные, например стресс или эндотоксин и примирующие, например, цитокины интерферон γ (IFN- γ), TNF- α [132].

1.3. Иммунологические механизмы привычного невынашивания беременности

В настоящее время внимание ученых привлекают иммунные механизмы самопроизвольного прерывания беременности, которые в половине случаев проявляются патологическими изменениями на различных уровнях иммунной системы и неадекватной реакцией материнского организма на антигены отца [29].

На ранних сроках гестации среди иммунных факторов, приводящих к потере беременности, выделяют аллоиммунные, когда иммунный ответ направлен против плода [53, 71]. К ним относят совместимость по главному комплексу гистосовместимости, нарушения в клеточно-опосредуемом иммунном механизме, в частности в Т-хелперном звене [46]. Другие факторы – аутоиммунные, когда иммунный материнский ответ направлен против собственных клеток и тканей. К этой группе факторов относится антифосфолипидный синдром (АФС), антитела (АТ) к β -хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), АТ к прогестерону, тиреоидным гормонам [22, 42, 58, 68, 102, 207, 208].

Антифосфолипидные АТ, волчаночный антикоагулянт (ВА), антиспермальные АТ, антитиреоидные АТ и другие иммунологические факторы [20, 78, 79, 88] способствуют репродуктивной дисфункции в виде ПНБ и своевременное выявление и коррекция данных состояний выполняет важную роль в лечении угрозы прерывания беременности [27-29].

Известно, что имплантация, инвазия, плацентация должны находиться под иммунологическим контролем. Кроме того, соблюдение баланса провоспалительных и противовоспалительных, ангиогенных и антиангиогенных, проапоптотических и антиапоптотических факторов в плаценте обеспечивается адекватным взаимодействием клеток иммунной

системы и влиянием различных цитокинов [49, 56, 59] определяя полноценную плацентацию [57, 60].

Существование двух классов лимфоцитов, продуцирующих различные цитокины – Т-хелперы 1-го (Th1) и Т-хелперы 2-го (Th2) – известно с середины 80-х годов 19 века. Th1 продуцируют IFN- γ , интерлейкин-2 (IL-2), TNF- α , являющиеся провоспалительными цитокинами [131]. Тогда как Th2 вырабатывают IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, являющиеся противовоспалительными цитокинами [95, 105, 118]. Дифференцировка клеток Th1 из предшественника Т-хелперов (Th0) индуцируется IL-12, синтезирующимся макрофагами и дендритными клетками как реакция на антигенную стимуляцию. Клетки Th2 дифференцируются под действием IL-4, продуцирующегося базофилами и тучными клетками. Th1-клетки играют важную роль в формировании реакций клеточного иммунитета, которые направлены против вирусных и внутриклеточных патогенов и участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [165]. Th2-клетки отвечают за реакции гуморального иммунитета, поддерживают пролиферацию и дифференцировку В-клеток, элиминацию внеклеточных патогенов и участвуют в формировании аллергических реакций немедленного типа [105, 106].

В прошлом столетии стало известно, что беременность представляет собой «Th2-феномен»: материнские Th1-клетки, отвечающие за цитотоксические реакции, ингибируются при беременности, что предотвращает отторжение плода. При этом количество клеток Th2-клеток увеличивается [133].

Несмотря на существование данной гипотезы в современной литературе, согласно которой Th2-девиация является основным механизмом защиты плода от материнских негативных реакций, нет достаточных оснований считать, что для полноценного развития беременности выработка провоспалительных цитокинов не значима [105]. Местное окружение материнско-фетального комплекса, представленное Th2-цитокинами, необходимо как для регуляции инвазивного роста, так и для дифференцировки трофобласта [153] и формирования альтернативно активированных макрофагов (M2). M2 в свою очередь являются основными источниками факторов роста и цитокинов, поддерживающих необходимый баланс Th1- и Th2-клеток у плацентарного ложа, а также способствуют выработке Th2-типа цитокинов Т-лимфоцитами [122, 173]. Известно, что макрофаги не только реализуют свои функции как фагоциты и антигенпредставляющие клетки, но и принимают активное участие в имплантации, инвазии, плацентации и ангиогенезе [121]. Макрофаги, которые выполняют эти функции, не активируются в классическом смысле, и соответственно не вызывают деструктивные процессы.

Макрофаги известны как высококомбинированные многофункциональные клетки. Впервые они были открыты И. И. Мечниковым как клетки, основной функцией которых являлся фагоцитоз. При беременности на участке имплантации макрофаги представляют собой главный клеточный компонент

[211]. Ими богаты фиброзная и децидуальная ткани, имеющие непосредственный контакт с плацентой, а также мезенхимальная строма [211]. При физиологическом течении беременности децидуальная оболочка населяется лейкоцитами, при этом макрофаги составляют до 30% децидуальных лейкоцитов на участке имплантации и сохраняются на протяжении всей беременности [108, 110]. Как представители врожденной иммунной системы они играют важную роль не только в защите материнского организма от инфекций, а также в фетоматеринских взаимоотношениях. Хотя при беременности доминирует 2-й тип иммунного ответа, имплантация и инвазия подразумевает наличие провоспалительного окружения. Известно, что имплантация бластоцисты в эндометрий возможна за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов [174], а супрессия данного воспалительного ответа приводит к дефектам имплантации. Макрофаги и моноциты играют существенную роль в защите материнского организма от патогенов, участвуют в различных типах воспалительных процессов, а также являются антигенпрезентирующими клетками [197].

Общеизвестно, что трофобласт использует различные растворимые факторы и взаимодействия, тем самым определяя цитокиновый профиль децидуальных макрофагов [211]. Исследования показали, что трофобластные клетки на ранних сроках гестации ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , моноцитами крови [211].

Для объяснения причин ранних репродуктивных потерь на клеточно-тканевом уровне в настоящее время предложены следующие механизмы: избыточная активность иммунокомпетентных клеток, негативно влияющая на инвазивный трофобласт; повреждающее действие цитокинов на клетки трофобласта; а также сосудистые эффекты ряда цитокинов, приводящие к нарушению маточно-плацентарного кровотока [202].

Имеются утверждения, что у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе выявляется преобладание провоспалительных цитокинов, что приводит к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, изменениям в системе свертывания крови способствуя неполноценной инвазии и плацентации [202].

Установлено, увеличение уровня сывороточного TNF- α с ранних сроков беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе по сравнению с женщинами с первичным выкидышем в анамнезе [209]. В других исследованиях выявлено, что полиморфизм TNF- α не имеет связи с риском репродуктивных потерь [222].

В последние годы доказано, что в развитии осложнений беременности существенную роль играет нарушение процессов апоптоза фетоплацентарного комплекса [81-83, 85, 195].

Морфологически апоптоз проявляется сморщиванием и конденсацией ядра, изменениями цитоплазматической мембраны. Апоптотические клетки

подвергаются фагоцитозу, тем самым препятствуя формированию иммунного ответа на внутриклеточные компоненты [157].

Процессы апоптоза могут быть структурно разделены на три независимых этапа: инициация (каскад протеинокиназ), эффекторная фаза (активация каспаз и нуклеаз) и деградация. При этом индукторами апоптоза являются и внешние (внеклеточные) сигналы, и внутренние (внутриклеточные) факторы. Сигналы воспринимаются рецептором и последовательно передаются молекулам-посредникам различного порядка, достигая ядра, где происходит включение программы клеточной гибели за счет активации «летальных» генов и супрессии генов, блокирующих реализацию этой программы. Во время эффекторной фазы различные иницирующие пути объединяются в общий путь апоптоза. За эффекторной следует фаза деградации клетки, которая характеризуется деструкцией клеточного материала [59, 110, 157].

Инициаторная фаза апоптоза также может осуществляться путем активации «рецепторов смерти». Наиболее детально изучена последовательность событий, приводящих к апоптозу в результате взаимодействия белков из семейства TNF со специфическими рецепторами.

Изучены два пути реализации эффекторной фазы: внешний – рецептор-зависимый сигнальный путь, связанный с участием рецепторов клеточной гибели и внутренний – митохондриальный путь [151, 157].

Развитие эффекторной фазы по внешнему пути происходит за счет связывания рецептора со специфическим лигандом с последующей агрегацией рецептора и образованием мультимолекулярного комплекса протеинов, который активирует прокаспазы, после олигомеризации которые переходят в активную форму. Они вызывают расщепление антиапоптотических белков из группы bcl-2, протеолиз ингибитора дезоксирибонуклеидазы, фрагментацию и нарушение цитоскелета клетки [203].

Митохондриальный или внутренний путь характеризуется взаимодействием между каспазами, проапоптотическими факторами из семейства bcl-2 (Bax и Bad), цитохромом C, apoptosis inducing factor (AIF), которые высвобождаются митохондриями [157]. Достаточное количество белков bcl-2 экспрессируется на внешней митохондриальной мембране постоянно, выполняя функцию защиты клеток от апоптоза за счет поддержания в инактивированном состоянии проапоптотического белкового комплекса, в составе которого находится прокаспаза-9, адаптер apoptotic protease activating factor-1 (Araf-1), AIF, цитохром C и другие факторы. В семействе белков bcl-2 также имеется группа апоптоз-опосредующих факторов. Для перехода клетки в режим апоптоза необходимо связывание bcl-2, нейтрализуя его ингибирующее действие [124]. Такое взаимодействие может осуществляться любым проапоптотическим фактором из группы bcl-2 [113, 124, 151]. В итоге повышается проницаемость митохондриальной мембраны, высвобождается в цитоплазму цитохром C, связывание которого с Araf-1 ведет к активации каспазы-9, которая в последующем активирует каспазу-3 [116]. При реализации

эффекторной фазы митохондриального пути апоптоза обычно наблюдается увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, что приводит к активации клеточных протеаз и эндонуклеаз, участвующих в фазе деградации [85, 122].

Функции каспаз регулируются семейством протеинов, обозначенным как inhibitor of apoptosis proteins (IAP). Некоторые из них (X-IAP) ингибируют протеиназную активность каспазы-9. Также они могут блокировать протеолитическую активность каспазы-3 и -7, предотвращая развитие каспазного каскада. Другие (с-FLIP), взаимодействуя с каспазой-8, блокируют активацию каспазного каскада как следствие взаимодействия TNF-рецепторов с их лигандами [85].

Возможность вступления клеток в апоптоз также контролируется семейством белков bcl-2. Избыточная экспрессия bcl-xL и bcl-2 увеличивает выживаемость клеток, индуцированных к апоптозу. Bcl-2 взаимодействуя с Araf-1 и каспазой-9, блокирует дальнейшую передачу апоптотического сигнала. В противоположность ему протоонкоген Вах являясь проапоптотическим, вызывает выход каспаз и цитохрома С из митохондрий, инициируя апоптоз [157].

Белки семейства bcl-2 или, подобно Bcl-2, блокируют апоптоз, или, подобно Вах, инициируют его. Соотношение блокирующих и стимулирующих факторов (Bcl-2/Вах, Bcl-xL/Bcl-xS), регулирует восприимчивость клеток к апоптозу [113, 124]. Угнетающее действие Bcl-2 на апоптоз возможно заключается в блокаде выхода цитохрома С из митохондрий, что является ключевым звеном в реализации сигнала смерти [122].

В настоящее время указывается на антиапоптотическую активность ядерного фактора nuclear factor kappa B (NF-κB), что объясняется его способностью усиливать транскрипцию генов, экспрессирующих белки группы IAP, а также экспрессию антиапоптотических белков из семейства bcl-2.

Основная роль индукторов апоптоза отводится лигандам из семейства TNF (TNF-α, CD178, Trail, Tweak, LTα, LTβ, 4-1BBL, LIGHT), которые экспрессируются трофобластом, стромой, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами [120, 134, 216, 224]. Наиболее хорошо изучен апоптоз в результате взаимодействия белков системы CD95-CD178, для которой неизвестны другие функции, кроме как индукции апоптоза клетки.

Fas (CD95, APO-1) – мембранный белок, который имеет в своей структуре цитоплазматический, трансмембранный и внеклеточный домены [83]. В цитоплазматическом домене есть гомологичный домен, необходимый для реализации передачи сигнала смерти. При этом внутриклеточная часть рецептора связана с клеточными ферментами, вызывающими биохимические изменения в молекулах белковых регуляторов. Fas также экспрессируется на поверхности различных клеток: на тимоцитах, активированных Т- и В-лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах, миелоидных клетках [56, 87, 110, 120]. Данный рецептор активируется соответствующим антигеном – Fas-лигандом (FasL, APO-1L, CD178), который является индуктором апоптоза.

FasL экспрессируется на натуральных киллерах и активированных Т-лимфоцитах [83, 108, 110, 120, 127, 129, 224].

Несмотря на значительное число экспериментальных работ, в литературе отсутствуют данные о процессах регуляции апоптоза на системном уровне у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках и репродуктивными потерями в анамнезе.

В иммунной системе CD95 и CD178 вовлечены в регуляцию иммунных механизмов и цитотоксичность, опосредованную Т-лимфоцитами. CD95 в основном экспрессируется зрелыми Т-лимфоцитами, увеличиваясь после активации CD178, делая Т-клетки более чувствительными к апоптозу. Поэтому, секреция CD178 трофобластом является одним из механизмов, с помощью которого трофобласт способен защитить себя от материнского иммунного распознавания [108, 110]. При этом, апоптоз, опосредованный CD95-CD178-системой, может быть связан с материнской иммунотолерантностью к плоду [108].

Клетки, вступившие в апоптоз, обнаруживаются и в материнской, и в плодовой зоне плаценты в течение физиологической беременности. Наличие данных клеток ассоциировано с различными стадиями развития плаценты, таких как инвазия трофобласта, трансформация спиральных артерий, дифференцировка трофобласта [194].

На ранних сроках гестации апоптоз стромальных клеток эндометрия освобождает место для растущего плодного яйца, они экспрессируют CD95 [120, 194].

В небольшом количестве на поверхности трофобласта также экспрессируется CD95, но данный путь активации апоптоза в нем заблокирован [108], однако, в присутствии IFN- γ и TNF- α чувствительность трофобласта повышается к индукции апоптоза через систему CD95 – CD178 [108, 110]. Установлено, что самопроизвольные выкидыши сопровождаются увеличением экспрессии CD95 во вневорсинчатом трофобласте и CD178 на децидуальных лимфоцитах [108, 110].

Провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , способны увеличивать экспрессию CD95 на поверхности клеток трофобласта и эндотелиальных клеток. Экспрессирующие на своей поверхности CD178 активированные макрофаги, способны инициировать апоптоз этих клеток, приводя к досрочному прерыванию беременности [108, 110].

Взаимодействие CD95 – CD178 приводит к апоптозу гладкомышечных клеток во время инвазии вневорсинчатого трофобласта в мышечный слой спиральных артерий, приводя к их гестационной трансформации [194]. Макрофаги, экспрессирующие на своей мембране CD178, инициируют апоптоз гладкомышечных и эндотелиальных клеток спиральных артерий, экспрессирующих CD95 [194]. Фибриноидные изменения стенки данных артерий ведут к их расширению, обеспечивая необходимый кровоток в плаценте, независимо от воздействия сосудосуживающих факторов.

Другим путем индукции апоптоза является взаимодействие LIGHT с его специфическими рецепторами. LIGHT – член суперсемейства TNF и представляет трансмембранный протеин II типа, продуцируемый дендритными клетками, моноцитами, гранулоцитами, активированными Т-клетками [117, 216].

В качестве специфических функциональных рецепторов LIGHT известны herpes virus entry mediator (HVEM) и lymphotoxin β receptor (LT β R), экспрессирующиеся на активированных Т-клетках, моноцитах, гранулоцитах, дендритных клетках [216]. Взаимодействие LIGHT с LT β R ведет к апоптозу LT β R+ клеток, а связывание LIGHT с HVEM-позитивными клетками приводит к активации и пролиферации Т-лимфоцитов, что играет ключевую роль в защите клеток от инфекционных агентов [216].

Доказано, что LIGHT является основным фактором при таких заболеваниях, как гепатит [127], бронхиальная астма [97], ревматоидный артрит [184], болезнь Крона [185, 196]. LIGHT и его рецепторы экспрессируются на клетках трофобласта и эндотелиальных клетках [117].

Растворимый фактор decoy receptor 3 (DcR3) является другим рецептором LIGHT. Известно, что DcR3 относится к классу «рецепторов-ловушек», таким образом, при связывании его с LIGHT DcR3 нейтрализует его биологический эффект, приводя к угнетению проведения апоптоз-индуцирующего сигнала, опосредованного LIGHT [220]. DcR3 также являясь членом суперсемейства TNF- α не имеет трансмембранного домена. Лигандами к DcR3 кроме LIGHT является CD178, а также ингибитор роста сосудистого эндотелия (VEGI) [107]. DcR3, находясь в растворимой форме, угнетает взаимодействие лигандов со специфическими рецепторами, ингибируя их биологическую активность. Поэтому, растворимый DcR3 может индуцировать запуск апоптоза по Fas-пути [184]. Также, DcR3 способен блокировать провоспалительный эффект, вызванный FasL и VEGI [184].

Участие DcR3 достаточно детально изучено при колоректальном раке, опухолях молочной железы, раке яичника, печени, поджелудочной железы, почек, различных воспалительных и аутоиммунных процессах [107, 109, 119, 136, 139, 146, 184, 223]. Однако механизмы регуляции апоптоза через систему LIGHT и DcR3 при беременности к настоящему моменту изучены недостаточно.

В единичных работах установлено, что DcR3 экспрессируются на клетках цито- и синцитиотрофобласта, эндотелиальных клетках [220]. Имеются предположения что DcR3 возможно участвует в защите трофобластных клеток от апоптоза, индуцированного LIGHT [220]. Особенности системной и местной продукции LIGHT выявлены при беременности, осложненной преэклампсией. Установлено, что развитие преэклампсии связано с увеличением уровня LIGHT в периферической крови и в ткани плаценты [220]. Однако сведения о его системной продукции при угрозе прерывания беременности в литературе отсутствуют.

Клетки трофобласта, участвуя в инвазивном процессе, демонстрируют частичное функциональное сходство со опухолевыми клетками. Если по каким-либо причинам процесс апоптоза клеток инвазирующего трофобласта не ограничивается, то в зависимости от степени нарушения развивается пузырьный занос или хорионкарцинома [53]. Наоборот, ранний спонтанный выкидыш, преэклампсия, синдром задержки роста плода имеют аналогичные патогенетические механизмы, ассоциированные с недостаточной трофобластической инвазией [53, 216].

Во время имплантации, инвазии и плацентации макрофаги фагоцитируют апоптотические клетки, тем самым, предупреждая освобождение проиммуногенного и провоспалительного внутриклеточного содержимого, образующегося в результате инвазии трофобласта и трансформации спиральных артерий [108, 110, 211]. Трофобластные клетки из-за аллогенной природы плаценты являются резервуаром белков, несущих признаки антигенной чужеродности для иммунной системы матери, при освобождении которых в результате гибели клеток происходит усиление иммунного ответа, направленного против эмбриона [211]. Кроме того, избыточный уровень апоптотических клеток зачастую приводит к невозможности полного очищения макрофагами маточно-плацентарного компартмента от клеточного детрита, поэтому апоптотические клетки подвергаются вторичному некрозу, угнетая дифференцировку трофобластных клеток [211]. Поэтому избыточный апоптоз трофобласта способен инициировать системный воспалительный ответ, усугубляя процессы имплантации, инвазии и плацентации [194, 206]. Считается, что при физиологической беременности фагоцитоз апоптотических клеток угнетает функции моноцитов и макрофагов, за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-12, TNF- α и IFN- γ) и увеличения секреции иммуносупрессивных цитокинов (IL-10, IL-6, IL-1Ra) [108, 110]. Возможность макрофагов влиять на гибель клеток регулируется степенью поглощения апоптотических клеток [110]. Например, макрофаги, стимулированные IFN- γ , липополисахаридами (ЛПС) или TNF- α , вызывают апоптоз клеток и при их поглощении процесс индукции апоптоза угнетается. При имплантации эмбриона стромальные клетки эндометрия, обычно, подвергаются апоптозу с формированием противовоспалительного микроокружения, повышая выработку цитокинов Th2-типа и угнетая провоспалительные процессы на протяжении всей беременности. Это возможно переключением макрофагов на синтез таких цитокинов как IL-10, IL-4, IL-6 при фагоцитировании клеток плаценты или стенки матки, вступивших в апоптоз. Таким образом, удаление апоптотических клеток на участке имплантации, осуществляемое моноцитами и макрофагами, способствует благополучному существованию плаценты на протяжении всего гестационного периода, что объясняет «бесконфликтное» взаимодействие макрофагов и клеток трофобласта в зоне имплантации.

В дополнение к вышесказанному, макрофаги защищают трофобласт от инфекционных агентов. Сложность заключается в том, что этот ответ нуждается

в тщательном регулировании, чтобы предотвратить повреждение плаценты, что происходит в случае инфицирования. Способность макрофагов продуцировать провоспалительные цитокины в ответ на бактериальные продукты – ЛПС – контролируется клетками трофобласта на ранних сроках гестации. Низкие концентрации ЛПС не оказывают негативного влияния на беременность. Трофобласт сам может ограничивать воспалительный ответ макрофагов, изменяя профиль продуцируемых ими цитокинов. В экспериментальных работах показано, что высокие концентрации ЛПС приводят к выкидышу из-за высвобождения токсичных эмбриональных веществ и TNF- α макрофагами для защиты материнского организма от тяжелой инфекции в ущерб развития беременности [53, 54].

Исследования последних лет, доказали, что механизмы апоптоза клеток трофобласта играют существенную роль в патогенезе осложнений гестационного периода. В то же время физиологических факторы-индукторы и ингибиторы апоптоза в организме свидетельствуют о том, что запрограммированная гибель клетки зависит от соотношения про- и антиапоптотических факторов и от регуляторных внутриклеточных механизмов [81]. Поэтому приоритетной задачей, направленной на снижение репродуктивных потерь, детской заболеваемости и смертности, является профилактика невынашивания беременности путем поиска новых скрининговых маркеров, выявляющих доклинические формы патологии и предусматривающие меры, препятствующие ее дальнейшему распространению. Своевременная диагностика и разработка алгоритмов прогнозирования гестационных осложнений с учетом этиопатогенеза позволит улучшить перинатальные исходы [77, 104, 115].

Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

2.1. Объект и объем исследования

В условиях клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и женских консультаций г. Иванова проанкетировано 411 женщин, клинически обследовано – 124, иммунологические тесты проведены у 80 беременных в I триместре гестации. Наблюдение за женщинами велось в течение всей беременности и послеродовом периоде, также оценивалось состояние новорожденных.

Формирование клинических групп проводилось в зависимости от наличия на момент включения в исследование признаков угрозы прерывания беременности и исходов гестации. К признакам угрожающего выкидыша относили: боль внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, признаки отслойки плаценты по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Выделены следующие группы:

1-я группа (основная): 211 женщин с клиникой угрозы прерывания текущей беременности в ранние сроки и привычным невынашиванием в анамнезе обследованы методом анкетирования, 88 из них обследованы клинически, в том числе 50 – с использованием иммунологических методов:

группа сравнения 1 – 44 женщины, получавшие при планировании настоящей беременности прегравидарную подготовку с использованием препаратов прогестерона, а также антибактериальной, иммуномодулирующей терапии;

группа сравнения 2 – 44 женщины, не получавшие прегравидарную подготовку при планировании настоящей беременности;

2-я группа (контрольная): 200 женщин без угрозы прерывания беременности на ранних сроках и привычного невынашивания обследованы методом анкетирования, 36 из них – клинически, 30 – иммунологически.

Критерии включения: возраст 18–40 лет; признаки угрозы прерывания беременности на ранних сроках у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе; одноплодная беременность.

Критерии исключения: беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; аномалии развития матки; экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; многоплодная беременность; острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр.

Проводилось изучение медико-социальных особенностей беременных на основании добровольного информированного согласия методом анкетирования с использованием специальной карты, включающей характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных факторов, особенности пищевого поведения, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, оценку медицинской информированности и активности.

С целью оценки медицинской информированности использовали тестирование по изменению образа жизни при наступлении беременности, анкета включала 10 вопросов. Каждый правильный ответ оценивался в 10%. Далее проводилась суммарная оценка медицинской информированности.

С целью определения психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) использовали тест отношения беременных, который содержал три блока утверждений, отражающих отношение женщины к себе при наступлении беременности; отношения женщины в формирующейся системе «мать – дитя»; отношение беременной к взаимодействию с ней окружающих. В каждом блоке было представлено три раздела, содержащие утверждения, отражающие различные аспекты отношений беременных. В каждом разделе было представлено пять утверждений, которые соответствовали пяти вариантам ПКГД. Женщине предлагалось выбрать одно из них, наиболее соответствующее ее отношениям и переживаниям. С целью определения ПКГД привлекался психолог.

Обследование проводили в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 февраля 2013 г. № 1273н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности».

2.2. Методы исследования

Иммунологические методы

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, которую забирали из локтевой вены у беременных в I триместре гестации. Кровь помещали в две центрифужные пробирки: в первой содержался 2,7%-ный раствор ЭДТА из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора, вторая – сухая центрифужная.

Взятый биологический материал в течение 10 минут доставляли в лабораторию клинической иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Часть биологического материала (кровь в растворе ЭДТА) сразу подвергалась исследованию, другая часть (сыворотка венозной крови для проведения иммуноферментного анализа (ИФА)) хранилась до проведения исследования при температуре -20°C .

Выделение мононуклеарных клеток

Выделение обогащенной популяции мононуклеарных клеток из периферической крови осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования при 1500 оборотах в минуту в течение 40 минут в градиенте плотности фиколл-урографина ($d = 1,078$). Выделенные обогащенные популяции лимфоцитов и моноцитов дважды отмывали в Среде 199, доводили концентрацию клеток до 1×10^6 кл./мл и использовали в дальнейшем для проведения иммунологических исследований.

Проведение проточной цитофлуориметрии

Мембранную экспрессию рецепторов и внутриклеточный синтез цитокинов моноцитами определяли с помощью моноклональных антител (мАТ) методом двухцветной проточной цитофлуориметрии на приборе «FACScanto II», «Becton Dickinson», USA .

В качестве флюорохромной метки использовали флюоресцин изотиоционат (FITC) и фикоэритрин (PE). В исследовании применяли следующие мАТ: конъюгированные с FITC анти-CD14 антитела («Beckman Coulter», France), конъюгированные с PE анти-CD45 антитела («eBioscience», USA), анти-CD178 антитела («eBioscience», USA). Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика. При проведении проточной цитометрии клетки использовали в конечной концентрации 1×10^6 кл./мл. К 50 мкл суспензии клеток в концентрации 1×10^6 кл./мл добавляли 20 мкл мАТ, меченных FITC или PE, инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 30 минут, затем клетки отмывали в 1 мл фосфатного буфера, содержащего 0,1%-ный азид натрия и фиксировали в соответствии со стандартной процедурой.

Анализ неспецифического окрашивания осуществляли с помощью Simultest Control (мышинные IgG1-FITC + IgG2a-PE) («Becton Dickinson», USA). Для наложения оптимального окна дискриминации (гейта) для лимфоцитов и моноцитов на точечном графике прямого и бокового светорассеяния клетки метили анти-CD14 мАТ (FITC) и анти-CD45 мАТ (PE). При анализе моноцитарный гейт включал не менее 93–96% клеток с фенотипом CD45+CD14+, лимфоцитарный гейт – не менее 99% клеток с фенотипом CD45+CD14-.

При оценке внутриклеточной продукции цитокинов моноцитами крови предварительно проводили процедуру фиксации и пермеабилзации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора «IntraPrep Permeabilization Reagent» («Beckman Coulter», France). В каждом образце анализировалось не менее 10 000 клеток. Внутриклеточную продукцию цитокинов оценивали с

помощью следующих мАТ: конъюгированные с PE анти-human-IL-10 антитела и анти-human-TNF α антитела («eBioscience», USA).

Анализ результатов проводили в программе «FACSDiva» («Becton Dickinson», USA).

Проведение иммуноферментного анализа

Для исследования сывороточного содержания LIGHT, DcR3 кровь в количестве 3 мл забирали в сухую центрифужную пробирку до полного свертывания в течение 10–15 минут. Сгусток крови обводили по стенке пробирки длинной иглой и центрифугировали при 1500 оборотах в минуту в течение 10 минут. Отделившуюся от сгустка сыворотку разливали в пробирки типа Эппендорф и хранили до проведения исследования в холодильнике при температуре -20°C .

Содержание LIGHT, DcR3 в сыворотке крови определяли методом ИФА на микропланшетном ридере «Multiscan EX Labsystems» (Finland) с использованием коммерческих тест-систем («Nucultbiotech», Netherlands и «Ray Bio», USA). Анализ проводился в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Предел чувствительности тест-систем для LIGHT составил 15,0, для DcR3 – 0,3 пг/мл.

Определение уровня иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G к *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein – Barr virus*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в периферической крови производилось методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Количественное определение содержания ВА, АТ к кардиолипину, фосфатидилсерину, β_2 -гликопротеину в сыворотке крови осуществлялось методом ИФА («БиоХимМак», Россия) с использованием автоматического ридера «EL-808» (USA). Качественное определение наличия АТ к ХГЧ в сыворотке крови проводили методом ИФА с применением набора реагентов фирмы «Диатех-ЭМ» (Россия).

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка и равенства дисперсий, определенного с помощью критерия Левина. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, выполнялся подсчет медианы, верхней и нижней квартили (Me (Q1; Q3)). Проверку статистических гипотез об

отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, Вальда – Вольфовица. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точечный критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимали равным 0,05. Проводили расчет относительного риска (ОР) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ). Для оценки диагностических методов вычисляли и анализировали следующие характеристики: чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата теста, прогностическую ценность отрицательного результата теста, диагностическую точность метода. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата теста были оценены при помощи ROC-анализа с вычислением площади под ROC-кривой (AUC – Area under ROC-curve, пер. с англ.). Диагностическая точность метода рассчитывалась по общепринятой формуле как доля истинных результатов среди всех результатов и выражалась в процентах. Для статистической обработки использовали «Statistica for Windows 10.0», «Microsoft Excel 2018», «MedCalc» и «OpenEpi».

Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ В АНАМНЕЗЕ

Для уточнения факторов риска угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания мы провели сопоставление основной группы пациенток с женщинами контрольной группы.

Сравнительный анализ показал, что медиана возраста женщин основной группы превышала медиану возраста женщин контрольной группы: 32 (28; 35) и 26 (24; 30) лет соответственно, $p < 0,001$. Анализ распределения беременных по возрасту выявил, что большая часть женщин основной группы (57,4%) находилась в возрасте старше 30 лет, тогда как в контрольной значительная часть пациенток (76,0%) – в возрасте менее 30 лет. При этом женщины основной группы чаще относились к позднему репродуктивному возрасту (старше 35 лет), что в 5 раз чаще по сравнению с контрольной группой (23,3 и 5,0%, $p < 0,001$).

Медиана возраста отца будущего ребенка в основной группе была также выше и составила 33 (30; 38) года, тогда как в контрольной – 29 (26; 34) лет, $p < 0,001$. При анализе распределения мужей опрошенных женщин по возрасту выявлено, что каждый третий мужчина (33,1%) основной группы женщин был старше 35 лет, что в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой (33,1 и 18,5%, $p = 0,01$). При этом в группе контроля большая часть (81,5%) мужчин была в возрасте менее 35 лет.

При оценке антропометрических показателей нами выявлено, что медиана массы тела проанкетированных основной группы составила 63 (58–70) кг и превысила медиану массы тела женщин контрольной группы – 60 (53–65,25) кг ($p < 0,001$). Медиана индекса массы тела (ИМТ) пациенток основной группы была также выше по сравнению с контрольной и составила соответственно 23,2 (20,8; 26,4) и 21,9 (19,7; 24,1) кг/м² ($p < 0,001$). Выявлено, что в основной группе число женщин с избыточной массой тела превышало данный показатель группы контроля (23,7 и 15,0%, $p = 0,035$).

Нами выявлено менее продолжительное время до вступления в брак женщин основной группы (женщины контрольной группы чаще были знакомы с супругом от 2 до 3 лет до вступления в брак (8,3 и 21,0%, $p < 0,001$)). Возраст вступления в брак пациенток основной группы был больше по сравнению с женщинами группы контроля и составил соответственно 25 (22–29) и 23 (21–25) года, $p < 0,001$. Уровень образования проанкетированных был практически одинаковым. Женщины основной группы в 64,9% случаев указали на высшее образование, в 28,4% – на среднее специальное, в 5,7% – на среднее, тогда как женщины контрольной в 57,0% случаев имели высшее образование, в 31,5% – среднее специальное, в 11,5% – среднее. При этом женщины с ПНБ в анамнезе по сравнению с женщинами контрольной группы чаще указывали на занятость интеллектуальным трудом (59,2 и 29,5%, $p < 0,001$), тогда как женщины

контрольной чаще имели рабочие профессии (25,6 и 46,0%, $p < 0,001$) и были учащимися (0,5 и 5,5%, $p = 0,006$).

Пациентки основной группы в 42,7% случаев отмечали влияние на рабочем месте таких негативных физических факторов, как недостаточное освещение, вибрация, ионизирующее излучение, перепады температуры или шум. Частое нервно-психическое напряжение на рабочем месте испытывали 43,1% ($p < 0,001$) проанкетированных основной группы, контакт с пылью и химическими веществами имели 27,0%, физически тяжелую работу и вынужденное положение – 19,5%. При этом длительность работы в условиях влияния неблагоприятных факторов пациенток основной группы была больше и составила 8 (5–11) лет по сравнению с женщинами группы контроля 4,5 (2–6) года ($p < 0,001$).

Свои материально-бытовые условия оценили как хорошие 63,5% проанкетированных женщин основной группы и 64,0% – контрольной, как удовлетворительные – 35,6 и 34,5% и как плохие – 0,9 и 1,5% соответственно, статистически значимых различий данных показателей нами выявлено не было. Женщины основной группы чаще проживали в отдельной квартире (73,9 и 63,0%, $p = 0,022$) со всеми удобствами (92,4 и 84,5%, $p = 0,018$) по сравнению с женщинами группы контроля. При этом женщины контрольной группы чаще проживали совместно с другими членами семьи (25,1 и 40,5%, $p = 0,001$), в квартирах с частичными удобствами (7,1 и 14,0%, $p = 0,034$). Уровень дохода на одного члена семьи у проанкетированных женщин основной группы чаще превышал 15 000 рублей (41,7 и 31,0%, $p = 0,031$). Жилая площадь на одного члена семьи была больше 12 м² у пациенток с угрозой прерывания (64,9 и 41,5%, $p < 0,001$). Значительная часть женщин (84,8 и 63,5%, $p < 0,001$) основной группы имела личный транспорт.

При анализе пищевого поведения выявлено, что женщины исследуемых групп принимали пищу менее чем за 2 часа до сна (51,2 и 50,5%, $p > 0,05$). Несмотря на то что пациентки основной группы чаще употребляли в пищу свежие овощи (42,7 и 29,5%, $p = 0,007$), более редко употребляли сладкое (35,6 и 25,5%, $p = 0,035$), жареную пищу (6,2 и 1,5%, $p = 0,028$) и использовали растительное масло при приготовлении блюд (91,0 и 97,0%, $p = 0,019$) по сравнению с женщинами контрольной группы, обращает внимание более частое употребление алкогольных напитков пациентками основной группы (36,5 и 12,0%, $p < 0,001$). В одинаковой степени женщины исследуемых групп не занимались физическими упражнениями при беременности (86,7 и 90,0%, $p > 0,05$).

Частота рождения женщин доношенными в обеих группах была одинаковой и составила соответственно 94,0 и 93,8%. Возраст наступления менархе у женщин исследуемых групп не различался, составив соответственно 13 (12–14) и 13 (12–14) лет. Кроме того, у значительной части женщин основной группы регулярный характер менструальной функции установился сразу, что чаще по сравнению с женщинами группы контроля (61,1 и 46,0%, $p = 0,003$).

Средняя длительность менструального цикла у женщин основной группы была больше по сравнению с контрольной и составила соответственно 28,8 (1,28) и 27,9 (1,06) дня, $p = 0,001$. Длительность менструаций у женщин обеих групп не имела статистически значимых различий (5 (4,5–6) и 5 (5–6) дней, $p > 0,05$). Нарушения менструальной функции ювенильного периода у исследуемых обеих групп наблюдались с одинаковой частотой (34,6 и 29,0%, $p > 0,05$).

Анализ половой функции выявил, что возраст начала половой жизни у пациенток основной группы составил 18 (17–19) лет, контрольной – 18 (17–18,5) лет ($p > 0,05$). При этом начали половую жизнь до вступления в брак 84,4% пациенток основной группы и 93,5% опрошенных контрольной ($p = 0,005$). По количеству половых партнеров женщины обеих групп не различались 2 (1–3) и 2 (1–3) ($p > 0,05$). В группе контроля отмечалось более длительное время до наступления первой беременности от начала половой жизни – 3 (2–6) и 5 (3–7) лет, $p = 0,004$.

Анализ репродуктивной функции показал, что в среднем на одну пациентку основной группы приходилось 4 (3–5) беременности, тогда как на одну женщину из группы контроля – 2 (1–3) ($p < 0,001$). Медицинские аборт у женщин исследуемых групп наблюдались с одинаковой частотой (27,5 и 30,5%, $p > 0,05$). Самопроизвольные выкидыши чаще происходили у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля (57,3 и 11,5%, $p < 0,001$). У женщин основной группы чаще наблюдалась неразвивающаяся (62,1 и 0,0%, $p < 0,001$), а также внематочная (3,8 и 0,0%, $p = 0,015$) беременность. По числу как своевременных, так и преждевременных родов в анамнезе женщины исследуемых групп были сопоставимы ($p > 0,05$). Анализ методов контрацепции установил, что 63,5% женщин основной группы и 63,0% контрольной не предохранялись. Одинаково редко женщины обеих групп применяли гормональные (3,8 и 3,5%), внутриматочные (0,0 и 1,0%), барьерные (21,8 и 19,0%) методы контрацепции ($p > 0,05$).

Чаще женщины группы контроля считали, что нет необходимости в прегравидарной подготовке, и не готовились к зачатию (24,2% – в основной, 55,0% – в контрольной, $p < 0,001$). Женщины с репродуктивными потерями в анамнезе при планировании беременности чаще проходили обследование (54,5 и 20,5%, $p < 0,001$) и лечение (56,9 и 12,0%, $p < 0,001$) по сравнению с женщинами группы контроля. При этом проанкетированные основной группы планировали беременность за 9 (6–12) месяцев, тогда как в группе контроля – за 5 (2–8) месяцев ($p < 0,001$). Пациентки основной группы вставали на учет в женскую консультацию в сроке 6 (5–7) недель, тогда как беременные из группы контроля – в 6 (5–8) недель, $p = 0,007$.

Проведенное нами исследование выявило связь угрозы прерывания беременности ранних сроков и ПНБ в анамнезе с повторным браком, возрастом вступления в брак старше 25 лет, интеллектуальным трудом, воздействием нервно-психического напряжения, употреблением алкоголя при беременности, отягощенной наследственностью по материнской линии, в том числе

самопроизвольным выкидышем, мертворождением, внематочной беременностью, ИППП, микоплазменной инфекцией, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, эндометриозом, миомой матки, оперативными вмешательствами на органах репродуктивной системы, в том числе по поводу бесплодия, миомы матки, наличием соматических заболеваний, в том числе хронического гастрита, сочетанием экстрагенитальных заболеваний (рисунок 3.1). Полученные результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Факторы риска угрозы прерывания ранних сроков и привычного невынашивания.

Показатель	Основная группа n=211	Контрольная группа n=200	Относительный риск
Возраст женщин 31-35 лет, абс. (%)	72 (34,1)	38 (19)	1,42 (95% ДИ 1,18–1,7)
Возраст женщин 36-40 лет, абс. (%)	49 (23,3)	10 (5)	1,81 (95% ДИ 1,54–2,12)
Возраст отца будущего ребенка 31-35 лет, абс. (%)	78 (37)	42 (21)	1,42 (95% ДИ 1,19–1,7)
Возраст отца будущего ребенка 36-40 лет, абс. (%)	49 (23,2)	26 (13)	1,36 (95% ДИ 1,11–1,65)
Избыточная масса тела (25,0–29,9 кг/м ²), абс. (%)	50 (23,7)	30 (15)	1,29 (95% ДИ 1,05–1,57)
Повторный брак, абс. (%)	40 (19)	6 (3)	1,86 (95% ДИ 1,59–2,17)
Возраст вступления в брак старше 25 лет,	99 (49,7)	54 (32,1)	1,39 (95% ДИ 1,15–1,67)
Служащие, абс. (%)	125 (59,2)	59 (29,5)	1,79 (95% ДИ 1,48–2,18)
Воздействие нервно-психического напряжения, абс. (%)	91 (43,1)	54 (27)	1,39 (95% ДИ 1,16–1,67)
Употребление алкоголя до и во время беременности, абс. (%)	77 (36,5)	24 (12)	1,76 (95% ДИ 1,49–2,09)
Отягощенная наследственность по материнской линии, абс. (%)	43 (20,4)	18 (9)	1,47 (95% ДИ 1,21–1,77)
Самопроизвольные выкидыши по материнской линии, абс. (%)	36 (17,1)	17 (8,5)	1,39 (95% ДИ 1,12–1,72)

Мертворождения по материнской линии, абс. (%)	7 (3,3%)	0 (0)	1,98 (95% ДИ 1,8–2,18)
Внематочная беременность в анамнезе, абс. (%)	8 (3,8)	0 (0)	1,99 (95% ДИ 1,8–2,19)
Наличие в анамнезе инфекций, передаваемых преимущественно половым путем, абс. (%)	81 (38,4)	37 (18,5)	1,55 (95% ДИ 1,3–1,85)
Микоплазменная инфекция, абс. (%)	15 (7,1)	2 (1)	1,77 (95% ДИ 1,45–2,17)
Острый/хронический сальпингоофорит, абс. (%)	34 (16,1)	9 (4,5)	1,64 (95% ДИ 1,36–1,98)
Острый/хронический эндометрит, абс. (%)	33 (15,6)	0 (0)	2,12 (95% ДИ 1,91–2,36)
Эндометриоз, абс. (%)	36 (17,1)	11 (5,5)	1,59 (95% ДИ 1,32–1,93)
Миома матки, абс. (%)	27 (12,8)	7 (3,5)	1,63 (95% ДИ 1,33–1,99)
Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, абс. (%)	82 (38,9)	36 (18)	1,58 (95% ДИ 1,32–1,88)
По поводу трубно-перитонеального бесплодия, абс. (%)	16 (7,6)	5 (2,5)	1,52 (95% ДИ 1,18–1,97)
По поводу миомы матки, абс. (%)	9 (4,3)	0 (0)	1,99 (95% ДИ 1,81–2,19)
Наличие соматических заболеваний, абс. (%)	127 (60,2)	94 (47)	1,3 (95% ДИ 1,07–1,58)
Сочетание экстрагенитальных заболеваний, абс. (%)	40 (19)	13 (6,5)	1,58 (95% ДИ 1,31–1,91)
Хронический гастрит, абс. (%)	33 (15,6)	17 (8,5)	1,34 (95% ДИ 1,07–1,68)

При изучении медицинской активности установлено, что чаще в качестве источника информации о состоянии своего здоровья 77,7% женщин основной группы используют рекомендации медицинских работников, тогда как в контрольной – 64,5% ($p = 0,004$) и полностью выполняют их назначения (91,9% – в основной, 82,0% – в контрольной, $p = 0,004$). Установлено, что 49,8% женщин с ПНБ в анамнезе чаще обращались к врачу сразу при ухудшении здоровья, тогда как в контрольной – только 39,0% ($p = 0,036$). Значительная часть проанкетированных основной группы (52,1%) не занимаются самолечением по сравнению с женщинами контрольной (38,5%, $p = 0,007$) и

реже применяют симптоматическое лечение по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности (29,9 и 40,5%, $p = 0,031$).

При оценке по тесту информированности выявлено, что уровень информированности у женщин основной группы составил 85,5%, в контрольной – 92,3% ($p < 0,001$). При оценке психологического состояния статистически значимых различий частоты различных вариантов ПКГД не выявлено. Однако наблюдалась тенденция к снижению оптимального (70,8 и 75,8%), увеличению эйфорического (25,5 и 21,5%), гипогестогнозического (3,2 и 0,5%) компонентов гестационной доминанты у женщин основной группы по сравнению с контрольной. Медицинская активность, информированность, психологическое состояние женщин исследуемых групп представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Медицинская активность и информированность женщин исследуемых групп

Показатель/Группа	Основная группа n = 211	Контрольная группа n = 200	p-значение
Медицинские работники как источник информации	164 (77,7%)	129 (64,5%)	0,004
Знакомые как источник информации	34 (16,1%)	52 (26%)	0,019
Обращение к врачу сразу при ухудшении состояния здоровья	105 (49,8%)	78 (39%)	0,036
Полностью выполняют рекомендации врача	194 (91,9%)	164 (82%)	0,004
Не занимаются самолечением	110 (52,1%)	77 (38,5%)	0,007
Используют симптоматическое лечение	63 (29,9%)	81 (40,5%)	0,031
Ничего не предпринимали при планировании беременности	51 (24,2%)	110 (55%)	<0,001
Обследование при планировании беременности	115 (54,5%)	41 (20,5%)	<0,001
Лечение при планировании беременности	120 (56,9%)	24 (12%)	<0,001
Планирование беременности за, мес.	9 (6–12)	5 (2–8)	<0,001
Постановка на учет при данной беременности, нед.	6 (5–7)	6 (5–8)	0,007
Медицинская информированность, %	90 (80–100)	90 (90–100)	<0,001

Вариант ПКГД, абс. (%):			
оптимальный	131 (70,8%)	141 (75,8%)	>0,05
эйфорический	47 (25,4%)	40 (21,5%)	>0,05
гипогестогнозический	6 (3,2%)	1 (0,5%)	>0,05
тревожный	4 (2,2%)	4 (2,2%)	>0,05
депрессивный	0 (0%)	0 (0%)	>0,05

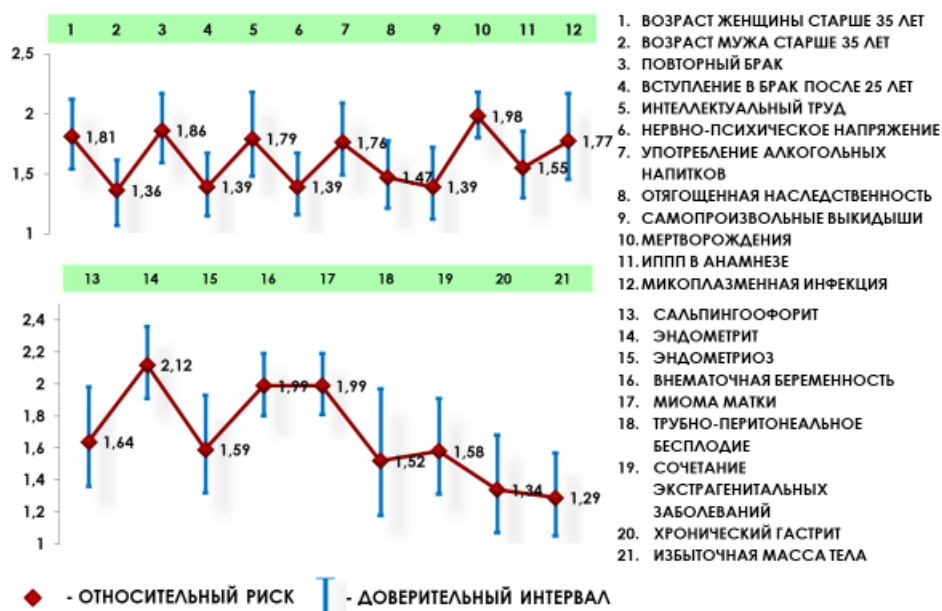
Нами проведено ранжирование факторов риска угрозы прерывания ранних сроков и привычного невынашивания. Результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Характеристика данных ранжирования факторов риска угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания

Факторы риска	Относительный риск	Ранг
Острый/хронический эндометрит в анамнезе	2,12 (95% ДИ 1,91–2,36)	I
Оперативное вмешательство по поводу миомы матки в анамнезе	1,99 (95% ДИ 1,81–2,19)	II
Внематочная беременность в анамнезе	1,99 (95% ДИ 1,8–2,19)	III
Отягощенная наследственность по материнской линии по мертворождению	1,98 (95% ДИ 1,8–2,18)	IV
Повторный брак	1,86 (95% ДИ 1,59–2,17)	V
Возраст женщины старше 35 лет	1,81 (95% ДИ 1,54–2,12)	VI
Занятость интеллектуальным трудом	1,79 (95% ДИ 1,48–2,18)	VII
Микоплазменная инфекция в анамнезе	1,77 (95% ДИ 1,45–2,17)	VIII
Употребление алкогольных напитков до и во время беременности	1,76 (95% ДИ 1,49–2,09)	IX
Острый/хронический сальпингоофорит в анамнезе	1,64 (95% ДИ 1,36–1,98)	X
Миома матки	1,63 (95% ДИ 1,33–1,99)	XI
Эндометриоз	1,59 (95% ДИ 1,32–1,93)	XII
Оперативное вмешательство в анамнезе	1,58 (95% ДИ 1,32–1,88)	XIII
Сочетанная экстрагенитальная патология	1,58 (95% ДИ 1,31–1,91)	XIV

Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в анамнезе	1,55 (95% ДИ 1,30–1,85)	XV
Оперативное вмешательство по поводу трубно-перитонеального бесплодия	1,52 (95% ДИ 1,18–1,97)	XVI
Возраст женщины 31–35 лет	1,42 (95% ДИ 1,18–1,7)	XVII
Возраст мужа 31–35 лет	1,42 (95% ДИ 1,19–1,70)	XVIII
Воздействие нервно-психического напряжения в ходе профессиональной деятельности	1,39 (95% ДИ 1,16–1,67)	XIX
Возраст вступления в брак старше 25 лет	1,39 (95% ДИ 1,15–1,67)	XX
Отягощенная наследственность по материнской линии по самопроизвольным выкидышам	1,39 (95% ДИ 1,12–1,72)	XXI
Возраст мужа старше 35 лет	1,36 (95% ДИ 1,11–1,65)	XXII
Хронический гастрит	1,34 (95% ДИ 1,07–1,68)	XXIII
Избыточная масса тела женщины	1,29 (95% ДИ 1,05–1,57)	XXIV

Рисунок 3.1. Факторы риска угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания.



Нами выявлено, что факторами риска угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания являются возраст женщин и мужчин старше 30 лет, повторный брак, возраст вступления в брак старше 25 лет, занятость женщин интеллектуальным трудом, нервно-психическое

напряжение в ходе профессиональной деятельности, употребление алкогольных напитков до и во время беременности, наследственная предрасположенность по невынашиванию по материнской линии, в частности по самопроизвольным выкидышам, мертворождению, наличие в анамнезе внематочной беременности, ИППП, в том числе микоплазменной инфекции, наличие воспалительных заболеваний органов малого таза (сальпингоофорит, эндометрит), эндометриоза, оперативных вмешательств по поводу миомы матки, трубно-перитонеального бесплодия, что, с одной стороны, может являться причиной невынашивания, а с другой – быть следствием более полного клинико-диагностического обследования женщин с данной патологией.

Женщины с ПНБ в анамнезе чаще имели экстрагенитальные заболевания, такие как хронический гастрит, избыточную массу тела, сочетанную соматическую патологию. Выявлено, что наиболее значимыми факторами риска угрозы прерывания беременности на ранних сроках и ПНБ в анамнезе являются наличие острого/хронического эндометрита (ОР = 2,12), оперативного вмешательства по поводу миомы матки (ОР = 1,99), внематочная беременность в анамнезе (ОР = 1,99), отягощенная наследственность по материнской линии по мертворождению (ОР = 1,98), повторный брак (ОР = 1,86), возраст женщины старше 35 лет (ОР = 1,81), занятость интеллектуальным трудом (ОР = 1,79).

Пациентки основной группы чаще обращались к медицинским работникам сразу при ухудшении состояния здоровья и полностью выполняли их рекомендации. Женщины с ПНБ в анамнезе чаще проходили обследование и лечение при планировании настоящей беременности, раньше вставали на учет в женскую консультацию, что обусловлено наличием репродуктивных потерь в анамнезе. Однако пациентки основной группы имели более низкую информированность об изменении образа жизни при наступлении беременности. Нами выявлена тенденция к снижению оптимального, увеличению гипогестогнозического и эйфорического компонентов гестационной доминанты у женщин основной группы по сравнению с контрольной.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ НА РАННИХ СРОКАХ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

Нами было проведено клинико-лабораторное обследование 124 женщин. Были выделены следующие группы:

- Основная группа – пациентки с угрозой прерывания беременности в сроке 5-12 недель гестации и привычным невынашиванием в анамнезе (n = 88):
 - подгруппа 1 – женщины с прегравидарной подготовкой при планировании настоящей беременности (n = 44);
 - подгруппа 2 – женщины без прегравидарной подготовки при планировании настоящей беременности (n = 44);
- Контрольная группа – беременные без признаков угрозы прерывания на момент обследования и отсутствием привычного невынашивания в анамнезе (n = 36).

В качестве прегравидарной подготовки применялся комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий прием препаратов прогестерона, противовоспалительное, антибактериальное, иммуномодулирующее лечение. Ввиду часто повышенного уровня тревоги и депрессии пациенток с привычным невынашиванием, особенно при наличии острой симптоматики угрозы прерывания беременности, при выборе препаратов прогестерона отдавалось предпочтение капсулам микронизированного прогестерона (Утрожестан 200-600 мг/сут) для вагинального и перорально применения с прегравидарного этапа и на ранних сроках беременности. За счет наличия альфа метаболитов, обладающих анксиолитическими эффектами, достигается не только необходимый гестагенный терапевтический эффект купирования симптомов угрозы, но и наблюдается нормализация психоэмоционального статуса пациентки, что играет особо важную роль в лечении данного состояния.

Все пациентки основной группы при поступлении в стационар имели клинические признаки угрозы прерывания. При этом угрожающий выкидыш наблюдался у 64,8% женщин, начавшийся выкидыш – у 35,2%. Отслойка плодного яйца по УЗИ была диагностирована у 13,9%. Клиническая картина угрозы прерывания в основной группе женщин представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Клиническая и инструментальная характеристика угрозы прерывания беременности у женщин основной группы при поступлении в стационар

Показатель	Основная группа (n = 88)	Контрольная группа (n = 36)	p-значение
Угрожающий выкидыш, абс. (%)	57 (64,8)	0 (0)	<0,001
Начавшийся выкидыш, абс.	31 (35,2)	0 (0)	<0,001

(%)			
Отслойка плодного яйца по УЗИ, абс. (%)	12 (13,9)	0 (0)	<0,001

p – значение между основной и контрольной группами.

При оценке антропометрических показателей выявлено, что ИМТ в основной группе женщин превышал данный показатель в контрольной группе. Окружность талии в основной группе также превысила данный показатель в контрольной и составила соответственно 83 (78; 90) и 77 (70,5; 81,5) см (p = 0,001). При этом число женщин, окружность талии которых соответствовала 80 см и более было большим среди беременных с привычным невынашиванием в анамнезе (67,2 и 38,9%; ОР – 1,56; 95% ДИ 1,1–2,23, p = 0,007). Отношение окружности талии к окружности бедер в основной группе также превышало данный показатель при сравнении с женщинами с неосложненным течением беременности. Число женщин, у которых данный показатель соответствовал значению более 0,8, было большим в основной группе (78,7 и 47,2%; ОР – 1,82; 95% ДИ 1,17–2,83, p = 0,002). Характеристика антропометрических показателей представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Характеристика антропометрических показателей у женщин исследуемых групп в первом триместре беременности

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	p- значен ие
ИМТ, кг/м ²	23,67 (21,35; 27,03)	21,01 (19,49; 23,0)	<0,001
Окружность талии, см	83 (78; 90)	77 (70,5; 81,5)	0,001
Окружность талии ≥ 80 см, абс. (%)	41 (67,2)	14 (38,9)	0,007
Относительный риск	1,56 (95% ДИ 1,1–2,23)	–	–
Окружность бедер, см	98 (90; 103)	95,5 (92; 100)	>0,05
Окружность талии/окружность бедер	0,86 (0,05)	0,8 (0,06)	<0,001
Окружность талии/окружность бедер > 0,8, абс. (%)	48 (78,7)	17 (47,2)	0,002
Относительный риск	1,82 (95% ДИ 1,17–2,83)	–	–

p – значение между основной и контрольной группами.

Оценка лабораторных показателей в I триместре гестации показала статистически значимое повышение уровня глюкозы в венозной плазме натощак у женщин основной группы (4,97 (0,55) и 4,05 (0,57) ммоль/л,

$p < 0,001$). Характеристика уровня гликемии у женщин исследуемых групп в первом триместре представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Характеристика уровня гликемии у женщин исследуемых групп в первом триместре беременности

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	р-значение
Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л	4,97 (0,55)	4,05 (0,57)	<0,001

р – значение между основной и контрольной группами.

Нами выявлены более высокие показатели АСТ – 31,5 (24; 40) и 23 (21; 25) ед./л ($p < 0,001$), протромбинового индекса – 111 (100; 126)% и 107,5 (101,5; 109,5)% ($p < 0,001$) у женщин в основной группе по сравнению с контрольной. Полученные результаты представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. Характеристика лабораторных показателей в первом триместре беременности у женщин обследованных групп

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	р-значение
Гемоглобин, г/л	134 (126; 142)	131,5 (123,5; 135,5)	>0,05
Тромбоциты, 10^9 /л	226 (206; 267)	265 (216; 321)	>0,05
Общий белок, г/л	69 (65; 71)	69 (66; 73)	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,79 (0,89)	4,53 (0,65)	>0,05
Креатинин, ммоль/л	60,33 (15,1)	61,4 (11,6)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	3,37 (2,4; 3,76)	3,2 (2,43; 3,65)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	10,15 (8,2; 13,3)	11,9 (9,7; 13,9)	>0,05
Билирубин связанный, мкмоль/л	3,5 (3,0; 7,3)	3,4 (2,9; 3,5)	>0,05
Аланинаминотрансфераза за, Ед/л	23 (16; 31)	23,5 (19; 30)	>0,05
АСТ, Ед/л	31,5 (24; 40)	23 (21; 25)	<0,001
АЧТВ, секунды	34,74 (2,4)	34,08 (1,9)	>0,05
Протромбиновый индекс, %	111 (100; 126)	107,5 (101,5; 109,5)	<0,001
Фибриноген, г/л	3,43 (2,96; 3,98)	3,4 (2,80; 3,76)	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	73,3 (19,0; 88,9)	78,65 (67; 84)	>0,05

p – значение между основной и контрольной группами.

Пациенткам основной группы было проведено лабораторное обследование с целью выявления причины угрозы прерывания беременности и включающее оценку уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), серологических маркеров антифосфолипидного синдрома, АТ к ХГЧ. Нами выявлено, что повышенный уровень 17-ОНР определялся у 18 (20,4%), АТ к ХГЧ – у 12 (13,6%), антифосфолипидный синдром – у 5 (5,7%) женщин. Полученные результаты представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Показатели лабораторного обследования женщин основной группы

Показатель	Основная группа n = 88
Гиперандрогенемия 0,6–2,3 нг/мл, абс. (%)	18 (20,4)
Антифосфолипидный синдром <5 МЕ/мл, абс. (%)	5 (5,7)
Положительный тест на волчаночный антикоагулянт, абс. (%)	3 (3,4)
Положительный тест на антитела к ХГЧ, абс. (%)	12 (13,6)

Для оценки инфекционного статуса проведено иммунологическое исследование методом твердофазного ИФА и определение Ig классов А, М, G к *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein – Barr virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*. Выявлено, что в основной группе женщин по сравнению с контрольной чаще определялись маркеры острого инфицирования (64,8 и 44,4%; ОР – 1,29; 95% ДИ 1,0–1,65, p = 0,039), IgA к *Mycoplasma hominis* (14,8 и 2,8%; ОР – 1,36; 95% ДИ 1,12–1,65, p = 0,023).

При этом у женщин основной группы чаще выявлялись маркеры острого бактериального микст-инфицирования (6,8 и 0,0%; ОР – 1,44; 95% ДИ 1,28–1,62, p = 0,009). IgG к изучаемым возбудителям также чаще определялись у женщин основной группы (97,7 и 77,8%; ОР – 3,77; 95% ДИ 1,09–13,1, p < 0,001). Маркеры перенесенной бактериальной (76,1 и 66,7%), микоплазменной (28,7 и 17,1%), герпетической (94,9 и 83,3%) инфекции в основной группе определялись чаще по сравнению с контрольной, однако статистически значимых различий изучаемых показателей не выявлено. Полученные результаты представлены в таблицах 4.6 и 4.7.

Таблица 4.6. Частота выявления маркеров острого инфицирования (IgA, IgM) к возбудителям урогенитальных инфекций при обследовании

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	p-значени е
Маркеры острого	57 (64,8)	16 (44,4)	0,039

инфицирования, абс. (%)			
Относительный риск	1,29 (95% ДИ 1,0–1,65)	–	–
Маркеры острого бактериального инфицирования, абс. (%)	31 (35,2)	8 (22,2)	>0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i> IgM, абс. (%)	10 (11)	5 (13,9)	>0,05
<i>Ureaplasma urealyticum</i> IgA, абс. (%)	11 (12,5)	2 (5,6)	>0,05
<i>Mycoplasma hominis</i> IgA, абс. (%)	13 (14,8)	1 (2,8)	0,023
Относительный риск, абс. (%)	1,36 (95% ДИ 1,12–1,65)	–	–
<i>Toxoplasma gondii</i> IgM, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	>0,05
Маркеры острого вирусного инфицирования, абс. (%)	35 (39,8)	16 (44,4)	>0,05
<i>Herpes simplex virus</i> 1,2 IgM, абс. (%)	24 (27,3)	11 (30,6)	>0,05
<i>Cytomegalovirus</i> IgM, абс. (%)	18 (20,5)	6 (16,7)	>0,05
<i>Epstein – Barr virus</i> IgM к VCA, абс. (%)	7 (7,9)	6 (16,7)	>0,05
Маркеры острого вирусно- бактериального инфицирования, абс. (%)	9 (10,2)	8 (22,2)	>0,05

p – значение между основной и контрольной группами.

Таблица 4.7. Частота выявления маркеров острого инфицирования (IgA, IgM) к возбудителям бактериальных и вирусных инфекций при обследовании

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	p- значение
Маркеры острой бактериальной моноинфекции, абс. (%)	25 (28,4)	8 (22,2)	>0,05
Маркеры острой бактериальной микст-инфекции, абс. (%)	6 (6,8)	0 (0)	0,009
Относительный риск	1,44 (95% ДИ 1,28–1,62)	–	–
Маркеры острой вирусной моноинфекции, абс. (%)	22 (25,0)	9 (25,0)	>0,05
Маркеры острой вирусной микст-	13 (14,8)	7 (19,4)	>0,05

инфекции, абс. (%)			
--------------------	--	--	--

p – значение между основной и контрольной группами.

Нами также выявлено статистически значимое увеличение частоты перенесенной вирусной инфекции в основной группе женщин по сравнению с контрольной (77,1% и 33,3%; ОР - 1,7; 95% ДИ 1,23–2,36, p<0,001).

Нами также выявлено, что в основной группе чаще наблюдаются маркеры перенесенной бактериальной микст-инфекции (47,7% и 27,8%; ОР – 1,26; 95% ДИ 1,02–1,58, p = 0,038), вирусного микст-инфицирования (59% и 14,8%; ОР – 1,55; 95% ДИ 1,23–1,95, p < 0,001), вирусно-бактериального инфицирования (54,2% и 18,5%; ОР – 1,42; 95% ДИ 1,15–1,76, p < 0,001).

При анализе течения беременности у женщин основной группы чаще по сравнению с контрольной наблюдался угрожающий поздний выкидыш (42,9% и 2,8%, p < 0,001), а также угрожающие преждевременные роды (32,9% и 11,1%, p = 0,007) (рисунок 4.1). Характеристика течения беременности у женщин основной группы представлена в таблице 4.8.

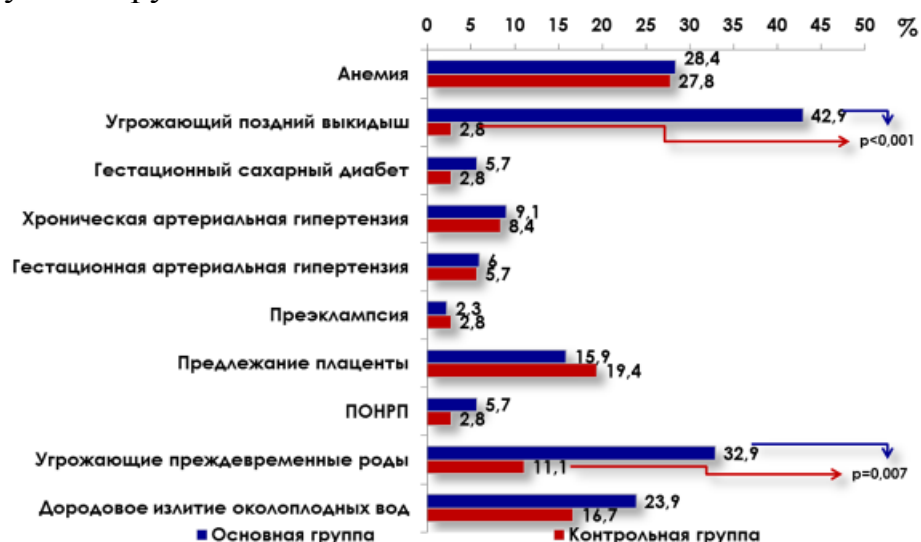
Таблица 4.8. Течение беременности у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием в анамнезе

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	p-значение
Угрожающий поздний выкидыш, абс. (%)	36 (42,9)	1 (2,8)	<0,001
Рвота беременных, абс. (%)	1 (1,1)	1 (2,8)	>0,05
Анемия, абс. (%)	25 (28,4)	10 (27,8)	>0,05
Гестационный диабет, абс. (%)	5 (5,7)	1 (2,8)	–
Гестационный пиелонефрит, абс. (%)	3 (3,3)	3 (8,3)	>0,05
Обострение хронического пиелонефрита, абс. (%)	0 (0)	1 (2,8)	–
Острые респираторные заболевания, абс. (%)	7 (7,9)	6 (16,7)	>0,05
Отеки, вызванные беременностью, абс. (%)	11 (12,5)	10 (27,8)	>0,05
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	4 (6,0)	2 (5,7)	>0,05
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	8 (9,1)	3 (8,4)	>0,05
Преэклампсия, абс. (%)	2 (2,3)	1 (2,8)	>0,05
Эклампсия, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	>0,05
Предлежание плаценты, абс. (%)	14 (15,9)	7 (19,4)	>0,05

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, абс. (%)	5 (5,7)	1 (2,8)	>0,05
Плацентарная недостаточность, абс. (%)	12 (13,6)	8 (22,2)	>0,05
Синдром задержки роста плода, абс. (%)	4 (4,6)	3 (8,3)	>0,05
Угрожающие преждевременные роды, абс. (%)	29 (32,9)	4 (11,1)	0,007
Дородовое излитие околоплодных вод, абс. (%)	21 (23,9)	6 (16,7)	>0,05

p – значение между основной и контрольной группами.

Рисунок 4.1. Анализ течения беременности и родов у женщин исследуемых групп.



Анализ исходов беременности показал, что преждевременные роды чаще наблюдались в основной группе (25,4% и 0,0%, $p < 0,001$), тогда как своевременные роды – в контрольной (74,6% и 100,0%, $p < 0,001$), при этом срок своевременных родов у женщин основной группы был меньше, чем данный показатель – в контрольной (38,9 (0,94) и 39,4 (1,0), $p = 0,025$). Родоразрешение женщин основной группы чаще было путем операции кесарева сечения (55,2% и 31,4%, $p = 0,022$). Показаниями к плановому кесареву сечению в основной группе женщин было наличие рубца на матке после оперативных вмешательств, соматической патологии, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению в основной группе пациенток были респираторный дистресс-синдром плода, развитие в родах клинически узкого таза, аномалий родовой деятельности, отсутствие эффекта от медикаментозного лечения преэклампсии, экстрагенитальной патологии. Показаниями к кесареву сечению в контрольной группе женщин были

респираторный дистресс-синдром плода, развитие в родах клинически узкого таза, дискоординации родовой деятельности. Характеристика исходов беременности у женщин основной группы представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.9. Характеристика исходов беременности у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием в анамнезе

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	p-значение
Поздний выкидыш, абс. (%)	6 (6,8)	1 (2,8)	>0,05
Преждевременные роды (22–37 нед.), абс. (%)	17 (25,4)	0 (0)	<0,001
Очень ранние преждевременные роды (22–27 нед.), абс. (%)	1 (1,1)	0 (0)	>0,05
Ранние преждевременные роды (28–33 нед.), абс. (%)	5 (5,7)	0 (0)	>0,05
Преждевременные роды (34–37 нед.), абс. (%)	11 (12,5)	0 (0)	<0,001
Срок преждевременных родов, недели	33,5 (3,3)	–	–
Число случаев своевременных родов, абс. (%)	50 (74,6)	35 (100)	<0,001
Срок своевременных родов, недели	38,9 (0,94)	39,4 (1,0)	0,025
Слабость родовой деятельности, абс. (%)	1 (1,5)	0 (0)	>0,05
Дискоординация родовой деятельности, абс. (%)	1 (1,5)	1 (2,9)	>0,05
Чрезмерная родовая деятельность, абс. (%)	1 (1,5)	0 (0)	>0,05
Клинически узкий таз, абс. (%)	2 (3)	2 (5,7)	>0,05
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	30 (44,8)	24 (68,6)	0,022
Роды путем операции кесарева сечения, абс. (%)	37 (55,2)	11 (31,4)	0,022

p – значение между основной и контрольной группами.

При анализе состояния новорожденных статистически значимых различий роста и массы тела при рождении при своевременных и при преждевременных родах не выявлено. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой (7,2 (1,4) и 7,7 (0,52) балла, $p = 0,022$) и на пятой (8,2 (1,4) и 8,7 (0,52) балла, $p = 0,017$) минутах после рождения была выше в группе контроля. У детей основной группы женщин чаще наблюдался респираторный дистресс-синдром (10,4% и 0,0%, $p = 0,002$), конъюгационная желтуха (23,9% и 8,6%, $p = 0,043$), большая длительность пребывания новорожденных в родильном доме (6,7 (3,4) и 5,2 (1,1) дней, $p = 0,001$). Новорожденные у женщин основной группы чаще проходили лечение в условиях детской реанимации (6,0% и 0,0%, $p = 0,02$). Характеристика

состояния новорожденных у женщин исследуемых групп представлена в таблице 4.10.

Таблица 4.10. Характеристика состояния новорожденных у женщин исследуемых групп

Показатель	Основная группа n = 88	Контрольная группа n = 36	р-значение
Средний рост новорожденных при преждевременных родах, см	44,9 (3,5)	–	–
Средняя масса тела новорожденных при преждевременных родах, г	2262,0 (550,9)	–	–
Средний рост новорожденных при своевременных родах, см	51,7 (2,1)	51,9 (2,2)	>0,05
Средняя масса тела новорожденных при своевременных родах, г	3391,0 (376,9)	3436,0 (447,3)	>0,05
Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте	7,2 (1,4)	7,7 (0,52)	0,022
Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на 5 минуте	8,20 (1,4)	8,70 (0,52)	0,017
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	7 (10,4)	0 (0)	0,002
Врожденный порок развития, абс. (%)	4 (6,0)	1 (2,9)	>0,05
Родовая травма, абс. (%)	3 (4,5)	1 (2,9)	>0,05
Перинатальное поражение центральной нервной системы, абс. (%)	21 (31,4)	5 (14,3)	>0,05
Церебральная ишемия, абс. (%)	15 (22,4)	4 (11,4)	>0,05
Внутрижелудочковое кровоизлияние, абс. (%)	6 (9,0)	1 (2,9)	>0,05
Врожденная пневмония	1 (1,5)	1 (1,9)	>0,05
Конъюгационная желтуха, абс. (%)	16 (23,9)	3 (8,6)	0,043
Гемолитическая болезнь новорожденных, абс. (%)	1 (1,5)	0 (0)	>0,05
Синдром задержки роста плода, абс. (%)	7 (10,4)	1 (2,9)	>0,05
Перинатальная смертность, абс. (%)	1 (1,5)	0 (0)	>0,05
Лечение в условиях детской реанимации, абс. (%)	4 (6,0)	0 (0)	0,02
Выписка из родильного дома, сутки	6,7 (3,4)	5,2 (1,1)	0,001

p – значение между основной и контрольной группами.

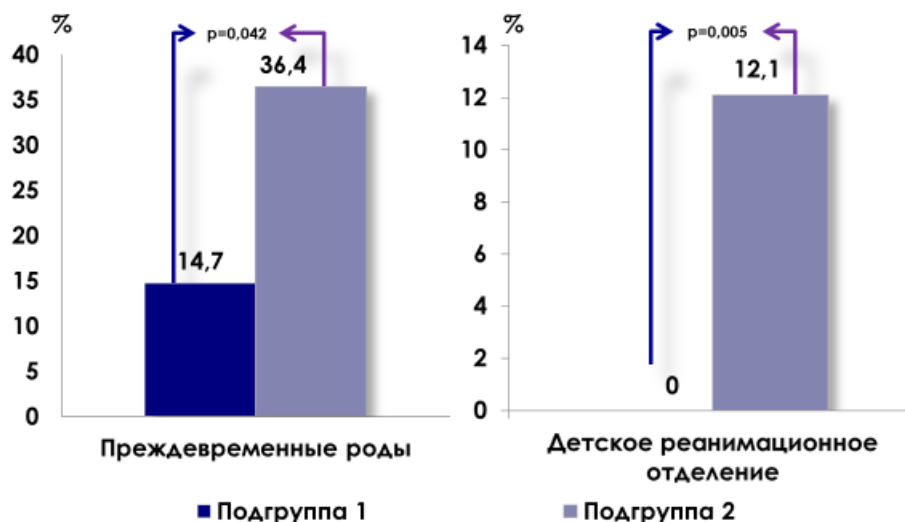
Мы провели сравнительный анализ течения беременности, родов, состояния новорожденных у женщин основной группы в зависимости от проведения у них прегравидарной подготовки при планировании настоящей беременности. Первую подгруппу женщин составили 44 пациентки с угрозой прерывания ранних сроков, привычным невынашиванием в анамнезе и наличием прегравидарной подготовки при планировании настоящей беременности. Вторую подгруппу представили 44 женщины с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием в анамнезе без прегравидарной подготовки. Нами выявлены более высокая частота преждевременных родов (14,7% и 36,4%, $p=0,042$) и частое пребывание новорожденных в условиях детского реанимационного отделения (0,0% и 12,1%, $p = 0,005$) во второй подгруппе женщин (рисунок 4.2). Характеристика течения беременности, родов, состояния новорожденных у женщин основной группы в зависимости от проведения прегравидарной подготовки при планировании настоящей беременности представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11. Характеристика течения беременности, родов, состояния новорожденных у женщин основной группы

Показатель	Подгруппа 1 n = 44	Подгруппа 2 n = 44	p-значение
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	5 (11,4)	9 (20,5)	>0,05
Ретрохориальная гематома, абс. (%)	5 (11,6)	7 (16,3)	>0,05
Анемия, абс. (%)	11 (25)	14 (31,8)	>0,05
Угрожающие преждевременные роды, абс. (%)	13 (29,6)	16 (36,4)	>0,05
Преждевременные роды, абс. (%)	5 (14,7)	12 (36,4)	0,042
Индукцированные преждевременные роды, абс. (%)	1 (2,9)	8 (18,2)	0,013
Дородовое излитие околоплодных вод, абс. (%)	9 (26,5)	12 (36,4)	>0,05
Экстренное кесарево сечение, абс. (%)	6 (17,6)	9 (27,3)	>0,05
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	1 (2,9)	6 (13,6)	>0,05
Лечение в условиях детского реанимационного отделения, абс. (%)	0 (0)	4 (12,1)	0,005

p – значение между 1 и 2 подгруппами женщин основной группы.

Рисунок 4.2. Характеристика течения беременности в зависимости от проведения прегравидарной подготовки.



Таким образом, многообразие выявленных факторов в основной группе могли способствовать развитию угрозы прерывания в первом триместре гестации при ПНБ. У пациенток основной группы выявлены повышенные показатели ИМТ, окружности талии, отношения окружности талии к окружности бедер, уровня глюкозы венозной плазмы натощак в I триместре гестации, что говорит о нарушении углеводного и жирового обменов. Более высокий показатель протромбинового индекса у женщин основной группы указывает на наличие нарушений в системе свертывания крови при наличии репродуктивных потерь в анамнезе. Повышенные показатели АСТ у пациенток основной группы являются возможным объяснением проявления стеатогепатоза. У 20,4% пациенток выявлена гиперандрогенемия, у 13,6% определялись АТ к ХГЧ, у 5,7% – антифосфолипидный синдром.

Большую роль в генезе угрозы прерывания у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе играет инфекционный фактор. При обследовании беременных с ПНБ в анамнезе чаще определялись маркеры острого инфицирования, в частности острой бактериальной микст-инфекции, острой микоплазменной инфекции. Также в основной группе женщин чаще выявлялись маркеры перенесенной бактериальной, вирусной микст-инфекции, вирусно-бактериальной инфекции.

Анализ течения настоящей беременности женщин основной группы выявил более частое развитие угрожающего позднего выкидыша, угрожающих преждевременных родов. При этом чаще отмечались преждевременные роды, а срок родоразрешения при своевременных родах был меньшим, также чаще проводилось кесарево сечение.

Дети у женщин основной группы имели меньшую оценку по шкале Апгар, более высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома, конъюгационной желтухи, они более продолжительное время находились на отделении патологии новорожденных, чаще получали лечение в условиях

детского реанимационного отделения по сравнению с новорожденными женщин контрольной группы. Проведение прегравидарной подготовки при планировании настоящей беременности у женщин с репродуктивными потерями значительно снижает частоту преждевременных родов, в том числе индуцированных, пребывания новорожденных в условиях детского реанимационного отделения и второго этапа выхаживания недоношенных детей.

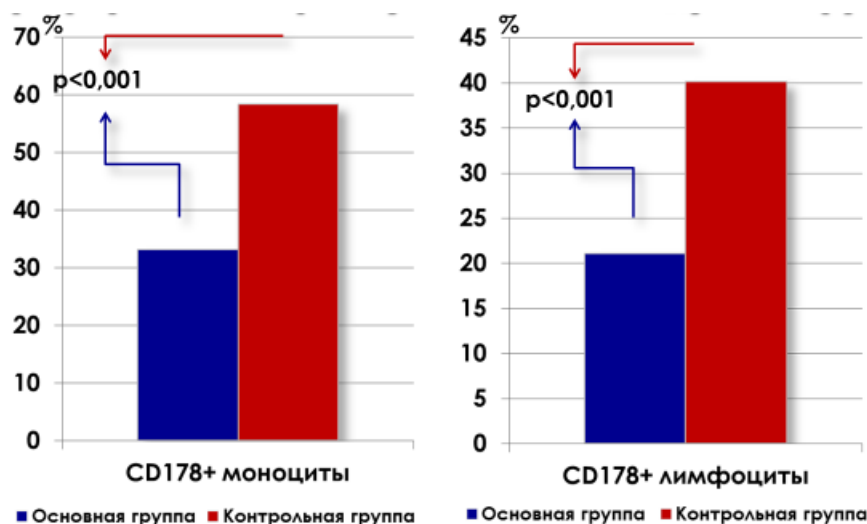
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ МЕМБРАННОЙ ЭКСПРЕССИИ И СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ МОЛЕКУЛ, РЕГУЛИРУЮЩИХ АПОПТОЗ НА СИСТЕМНОМ УРОВНЕ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

5.1. Характеристика относительного содержания CD178+ мононуклеарных клеток в периферической крови женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе

Общеизвестно, что клетки иммунной системы, экспрессирующие на своей поверхности молекулы FasL (CD178), играют немалую роль в индукции апоптоза различных типов клеток организма, несущих на своей мембране Fas молекулы [87, 108]. Наиболее широко экспрессия CD178 молекул представлена в популяции лимфо- и моноцитов. Для уточнения характера регуляции апоптоза при беременности у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе, проведена оценка мембранной экспрессии CD178 молекул лимфоцитами и моноцитами периферической венозной крови пациенток исследуемых групп.

Анализ полученных результатов показал, что относительное содержание CD178+ клеток в популяции как лимфоцитов, так и моноцитов у пациенток основной группы было ниже, чем в контрольной группе, $p < 0,001$ в обоих случаях (рисунок 5.1.1).

Рисунок 5.1.1. Характеристика относительного содержания CD178+ моноцитов и лимфоцитов в периферической крови у женщин исследуемых групп.



Нами также установлены особенности относительного количества CD178+ мононуклеарных клеток в основной группе женщин в зависимости от выраженности симптомов угрозы прерывания, таких как тянущие боли внизу

живота, скудные кровянистые выделения из половых путей при угрожающем выкидыше и выраженные боли и кровянистые выделения половых путей, открытие цервикального канала при начавшемся выкидыше. При сравнении пациенток с начавшимся выкидышем (n=18) с женщинами, имевшими клинику угрожающего выкидыша (n=32), выявлено более низкое содержание CD178+ моноцитов (29,3 (5,2)%; 34,2 (7,3)%, p=0,017) и CD178+ лимфоцитов (11 (6,0)%; 26,9 (6,9)%, p<0,001) соответственно. Полученные результаты представлены в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1. Характеристика мембранной экспрессии CD178 лимфоцитами и моноцитами (%) периферической крови у женщин основной группы в зависимости от выраженности угрозы прерывания М (SD)

Показатель	Начавшийся выкидыш n = 12	Угрожающий выкидыш n = 38	р-значение
CD178+ лимфоциты	11,0 (6,0)	26,9 (6,9)	<0,001
CD178+ моноциты	29,3 (5,2)	34,2 (7,3)	<0,001

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с угрожающим выкидышем.

Для уточнения механизмов апоптоза в развитии угрозы прерывания беременности нами был проведен анализ результатов, характеризующих апоптоз-индуцирующую способность мононуклеарных клеток крови пациенток основной группы в зависимости от течения настоящей беременности. Ретроспективно женщины основной группы (n=50) были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия таких осложнений гестации, как неразвивающаяся беременность ранних сроков, угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды, дородовое излитие околоплодных вод, преждевременные роды, с последующим анализом относительного количества CD178+ моноцитов в данных подгруппах. Принимая во внимание, что у 7 (14%) пациенток основной группы диагностирована замершая беременность ранних сроков, в дальнейшем проводилось наблюдение 43 женщин основной группы.

Мы установили, что у пациенток основной группы с развившимся угрожающим поздним выкидышем, относительное содержание CD178+ моноцитов было ниже аналогичных показателей женщин основной группы, не имевших данных осложнений (p < 0,001). Полученные результаты приведены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2. Относительное количество CD178+ моноцитов (%) в периферической крови в подгруппах женщин основной группы в зависимости от наличия осложнений беременности М (SD)

Осложнения настоящей беременности	Содержание CD178+ моноцитов при настоящей беременности		р-значение
	у женщин с	у женщин без	

	осложнением	осложнения	
Неразвивающаяся беременность в I триместре	33,6 (6,6)% n = 7	32,4 (7,3)% n = 43	>0,05
Угрожающий поздний выкидыш	29,7 (5,2)% n = 30	41,4 (3,8)% n = 13	<0,001
Угрожающие преждевременные роды	31,6 (6,2)% n = 16	32,3 (7,5)% n = 27	>0,05
Дородовое излитие околоплодных вод	31,2 (6,7)% n = 15	32,2 (7,4)% n = 28	>0,05
Преждевременные роды	34,5 (4,3)% n = 9	33,1 (7,5)% n = 34	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы женщин с отсутствием осложнения настоящей беременности.

Анализ относительного содержания CD178+ лимфоцитов у пациенток основной группы в зависимости от осложнений течения настоящей беременности, не выявил статистически значимых изменений ($p > 0,05$ во всех случаях).

Обращает внимание выявленный нами результат снижения уровня CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у беременных основной группы с развившимся угрожающим поздним выкидышем по сравнению с аналогичным показателем у женщин без него. Мы предположили, что данный показатель может быть использован как прогностический критерий развития угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания в I триместре и ПНБ в анамнезе. Мы обследовали 43 беременных с угрозой прерывания на ранних сроках и ПНБ в анамнезе и выявили, что у 31 пациентки относительное количество CD178+ моноцитов было равным или менее 37,7%, при этом у 30 из них развился угрожающий поздний выкидыш. У 12 женщин относительное количество CD178+ моноцитов составило более 37,7%, и беременность у них протекала без признаков угрожающего позднего выкидыша. При этом ROC-анализ показал отличную диагностическую ценность при сравнении подгруппы женщин без угрожающего позднего выкидыша с подгруппой женщин с развившимся угрожающим поздним выкидышем – AUC=0,97 (95% ДИ 0,87-0,99). Чувствительность составила 100% (95% ДИ 88,3-100), специфичность – 92,3% (95% ДИ 63,9-98,7), прогностическая ценность положительного результата – 96,8% (95% ДИ 88-96,8), прогностическая ценность отрицательного результата – 100% (95% ДИ 77,4 – 100), точность – 97,6% (рисунок 5.1.2).

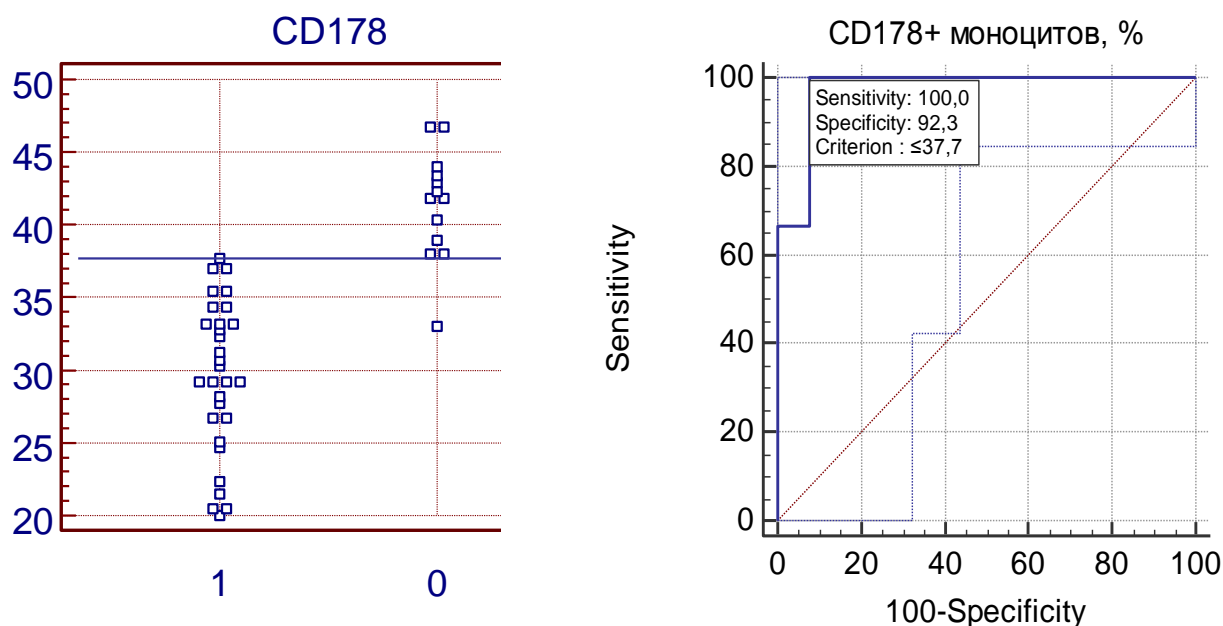


Рисунок 5.1.2. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа угрожающего позднего выкидыша по относительному количеству CD178+ моноцитов в периферической венозной крови у беременных с угрозой прерывания в I триместре и ПНБ в анамнезе (0 – подгруппа женщин без угрожающего позднего выкидыша, 1 – подгруппа женщин с угрожающим поздним выкидышем). Точкой разделения (cut-off), соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза развития угрожающего позднего выкидыша, было значение 37,7%. Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при относительном количестве CD178+ моноцитов $\leq 37,7\%$ прогнозируется развитие угрожающего позднего выкидыша; при относительном количестве CD 178+ моноцитов $> 37,7\%$ прогнозируется отсутствие развития угрожающего позднего выкидыша.

На основании полученных данных нами был разработан «Способ прогнозирования угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе» (Патент RU 2592241 С1, 20.07.2016).

Преимуществами способа являются высокая точность – 97,6%, чувствительность – 100% и специфичность – 92,3%, хорошая воспроизводимость, доступность метода, простота в интерпретации результатов обследования.

Одним из факторов, который и по нашим данным, и по данным других источников играет значимую роль при невынашивании беременности, является инфекция. Для изучения возможной взаимосвязи инфицирования пациенток основной группы с особенностями апоптоз-индуцирующей способности лимфоцитов и моноцитов, мы провели дифференцированный анализ данных в зависимости от наличия у пациенток маркеров бактериального и вирусного инфицирования (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3. Характеристика относительного количества CD178+ моноцитов (%) в основной группе женщин в зависимости от наличия маркеров инфицирования

Исследуемый маркер	Наличие признака	Отсутствие признака	р-значение
Chlamydia trachomatis, IgM	32,0 (6,4) n = 8	33,3 (7,5) n = 42	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgA	35,4 (4,9) n = 7	32,8 (7,5) n = 43	>0,05
Mycoplasma hominis, IgA	31,1 (6,3) n = 7	33,4 (7,5) n = 43	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgM	33,9 (7,6) n = 17	32,7 (7,3) n = 33	>0,05
Cytomegalovirus, IgM	30,7 (8,9) (n = 8)	33,5 (7,0) n = 42	>0,05
Epstein – Barr virus, IgMк VCA	29,3 (8,8) n = 6	33,6 (7,1) n = 44	>0,05
Chlamydia trachomatis, IgG	31,7 (6,5) n = 15	36,9 (6,9) n = 35	0,038
Ureaplasma urealyticum, IgG	34,1 (8,4) n = 14	32,4 (6,4) n = 36	>0,05
Mycoplasma hominis, IgG	32,4 (7,3) n = 12	33,1 (7,3) n = 38	<0,01
Toxoplasma gondii, IgG	33,8 (6,9) n = 25	32,3 (7,8) n = 25	>0,05
Chlamydia pneumoniae, IgG	35,7 (7,2) (n = 7)	34,4 (7,0) (n = 43)	>0,05
Mycoplasma pneumoniae, IgG	33,6 (8,5) (n = 7)	33,4 (7,1) (n = 43)	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgG	33,5 (6,9) (n = 50)	– (n = 0)	–
Cytomegalovirus, IgG	34,3 (6,4) (n = 4)	35,7 (8,3) (n = 46)	>0,05
Epstein – Barr virus, IgG к EA	33,5 (8,9) (n = 5)	32,7 (7,5) (n = 45)	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Нами выявлено, что относительное содержание CD178-позитивных моноцитов было ниже в крови тех пациенток основной группы, у которых были выявлены IgG АТ к Chlamydia trachomatis и Mycoplasma hominis ($p = 0,038$ и $p < 0,01$ соответственно). Взаимосвязи между относительным содержанием

CD178+ моноцитов с другими маркерами бактериального и вирусного инфицирования выявлено нами не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

При оценке взаимосвязей между особенностями инфицирования женщин основной группы и относительным содержанием CD178+ лимфоцитов нами установлено, что содержание CD178-позитивных лимфоцитов было ниже у тех, в крови которых были обнаружены IgM антитела к *Chlamydia trachomatis* и к Epstein – Barr virus ($p = 0,022$ и $p = 0,032$, соответственно). Полученные результаты представлены в таблице 5.1.5.

Таблица 5.1.5. Характеристика относительного количества CD178+ лимфоцитов (%) у женщин основной группы в зависимости от наличия маркеров инфицирования

Исследуемый маркер	Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
<i>Chlamydia trachomatis</i> , IgM	12,3 (10,1) n = 8	22,8 (9,3) n = 42	0,022
<i>Ureaplasma urealyticum</i> , IgA	23,3 (12,3) n = 7	20,7 (9,8) n = 43	>0,05
<i>Mycoplasma hominis</i> , IgA	24,6 (8,3) n = 7	20,5 (10,4) n = 43	>0,05
Epstein – Barr virus, IgM к VCA	14,8 (7,6) n = 8	22,2 (10,2) n = 42	0,032
Cytomegalovirus, IgM	22,2 (9,4) n=5	21,2 (10,3) n = 45	>0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i> , IgG	21,2 (7,6) n = 17	21,9 ± 2,0 n = 33	>0,05
<i>Ureaplasma urealyticum</i> , IgG	22,2 (8,3) n = 15	20,7 (7,6) n = 35	>0,05
<i>Mycoplasma hominis</i> , IgG	21,7 (9,1) n = 14	21,3 (7,9) n = 36	>0,05
<i>Toxoplasma gondii</i> , IgG	21,1 (7,8) n = 15	21,8 (8,8) n = 35	>0,05
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , IgG	22,5 (8,6) n = 12	20,3 (9,2) n = 38	>0,05
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , IgG	21,2 (9,7) n = 10	22,3 (8,5) n = 40	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgG	21,4 (7,8) n = 16	– n = 0	–
Cytomegalovirus, IgG	21,8 (10,4) n = 26	21,1 (16,8) n = 24	>0,05
Epstein – Barr virus, IgG к EA	19,9 (9,8) n = 5	21,8 (8,9) n = 45	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Таким образом, пациентки с угрозой прерывания беременности ранних сроков и ПНБ в анамнезе характеризуются сниженным содержанием в крови CD178+ моноцитов и лимфоцитов, которое максимально выражено у женщин с начавшимся выкидышем. Относительное содержание CD178-позитивных моноцитов снижено у женщин с развившемся в последующем угрожающим поздним выкидышем по сравнению с пациентками без данных осложнений гестационного периода. Присутствие в крови женщин основной группы IgG АТ к *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* связано со значительным угнетением апоптоз-индуцирующей функции моноцитов, тогда как наличие IgM АТ к *Chlamydia trachomatis* и Epstein – Barr virus – с угнетением апоптоз-индуцирующей функции лимфоцитов.

5.2. Характеристика сывороточного содержания LIGHT у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе

По данным научной литературы один из факторов из семейства TNF – LIGHT играет важную роль в запуске апоптоза. Для оценки значимости включения этого пути апоптоза в I триместре гестации мы исследовали содержание LIGHT в сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и ПНБ в анамнезе, а также у женщин с физиологическим течением беременности. Статистически значимых различий в сывороточном содержании положительных значений LIGHT у пациенток исследуемых групп нами выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1. Характеристика содержания LIGHT в сыворотке крови женщин основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа n = 50	Контрольная группа n = 30	p- значение
LIGHT, пг/мл	106,34 (40,4; 288,9)	123,8 (103,3; 185,7)	>0,05

p – значение между основной и контрольной группами.

Для подробной оценки системной продукции LIGHT при угрозе прерывания беременности ранних сроков и физиологического течения беременности мы провели индивидуальный анализ частоты встречаемости положительных (более 15 пг/мл) и отрицательных результатов сывороточного содержания LIGHT у женщин исследуемых групп. Порог равный 15 пг/мл выбран в соответствии с указаниями фирмы-производителя используемой тест-системы. Проанализировав полученные данные, мы выявили, что у женщин контрольной группы чаще встречались положительные результаты (17,2%), чем

у женщин основной группы (6,8%), однако эти различия не были статистически значимыми (рисунок 5.2.1).

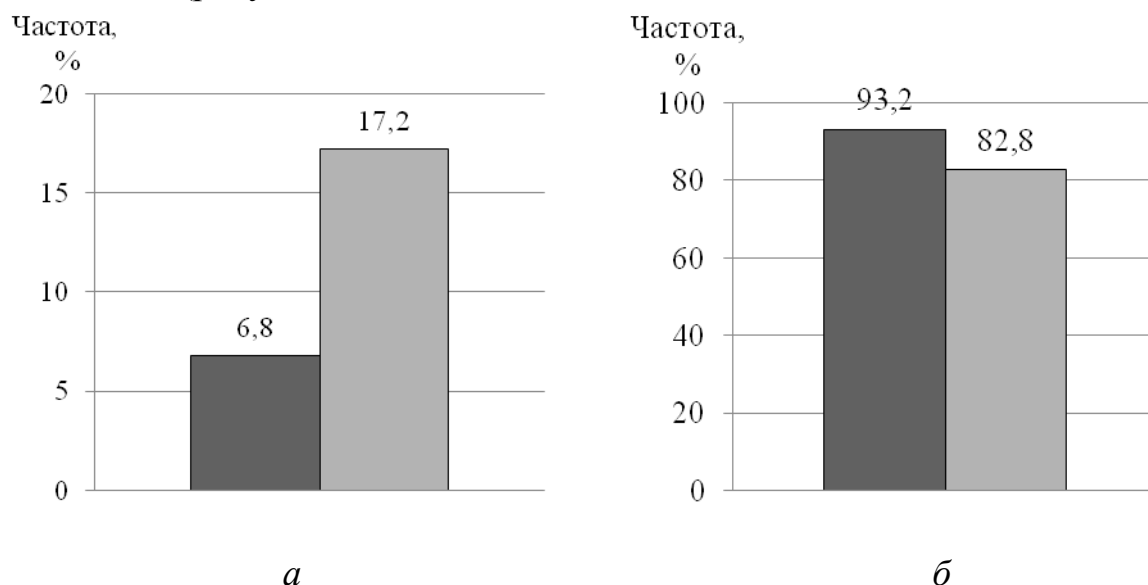


Рисунок 5.2.1. Индивидуальный анализ данных частоты встречаемости положительных (более 15 пг/мл) (а) и отрицательных (б) результатов сывороточного содержания LIGHT: ■ – основная группа, □ – контрольная группа.

С целью уточнения возможной роли LIGHT в развитии осложнений беременности у пациенток основной группы мы провели детальный анализ сывороточного содержания LIGHT в зависимости от выраженности признаков угрозы прерывания и наличия осложнений гестационного периода настоящей беременности (табл. 5.2.2, 5.2.3). Анализ полученных результатов не выявил статистически значимых различий сывороточного содержания LIGHT в зависимости от изучаемых параметров ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 5.2.2. Характеристика сывороточного содержания LIGHT у женщин основной группы в зависимости от выраженности угрозы прерывания М (SD)

Показатель	Начавшийся выкидыш n = 12	Угрожающий выкидыш n = 38	р-значение
LIGHT, пг/мл	1,1 (5,0)	20,4 (79,1)	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с угрожающим выкидышем.

Таблица 5.2.3. Характеристика сывороточного содержания LIGHT (пг/мл) у женщин основной группы в зависимости от течения беременности

Показатель	Наличие признака	Отсутствие признака	р-значение
Анемия	8,7 (35,1) n = 18	12,7 (67,5) n = 32	>0,05

Неразвивающаяся беременность	35,4 (122,5) n = 7	5,3 (23,9) n = 43	>0,05
Угрожающий поздний выкидыш	10,4 (10,2) n = 30	13,5 (8,8) n = 13	>0,05
Угрожающие преждевременные роды	13,0 (37,9) n = 16	10,7 (66,1) n = 27	>0,05
Плацентарная недостаточность	53,1 (125,5) n = 12	0,37 (2,1) n = 31	>0,05
Дородовое излитие околоплодных вод	5,2 (14,7) n = 15	14,2 (69,9) n = 28	>0,05
Преждевременные роды	6,2 (17,0) n = 9	5,4 (27,5) n = 34	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Не выявлено статистически значимых различий содержания LIGHT в сыворотке крови в основной группе женщин в зависимости от наличия маркеров бактериального и вирусного инфицирования (табл. 5.2.4).

Таблица 5.2.4. Особенности сывороточного содержания LIGHT (пг/мл) у женщин основной группы в зависимости от наличия маркеров инфицирования M (SD)

Показатель	Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Chlamydia trachomatis, IgM	8,5 (22,4) n = 7	11,8 (62,1) n = 43	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgA	6,6 (19,8) n = 9	12,3 (63,3) n = 41	>0,05
Mycoplasma hominis, IgA	0,0 (0,0) n = 8	13,2 (63,1) n = 42	>0,05
Herpes simplex virus, 1, 2, IgM	0,0 (0,0) n = 18	16,4 (70,1) n = 32	>0,05
Cytomegalovirus, IgM	6,6 (19,8) n = 9	12,3 (63,4) n = 41	>0,05
Epstein – Barr virus, IgM к VCA	0,0 (0,0) n = 5	12,5 (61,3) n = 45	>0,05
Chlamydia trachomatis, IgG	28,1 (99,9) n = 18	4,3 (24,6) n = 32	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgG	13,5 (70,1) n = 18	1,2 (5,1) n = 32	>0,05
Mycoplasma hominis, IgG	14,8 (67,8) n = 14	1,5 (5,7) n = 36	>0,05
Toxoplasma gondii, IgG	20,3 (85,1) n = 25	5,0 (26,7) n = 25	>0,05

Chlamydia pneumoniae, IgG	14,8 (76,2) n = 9	6,6 (19,8) n = 41	>0,05
Mycoplasma pneumoniae, IgG	15,2 (71,1) n = 8	0,0 (0,0) n = 42	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgG	15,3 (71,1) n = 3	0,0 (0,0) n = 47	>0,05
Cytomegalovirus, IgG	2,4 (10,6) n = 5	2,6 (5,7) n = 45	>0,05
Epstein – Barr virus, IgG к EA	13,9 (66,4) n = 7	3,1 (8,1) n = 43	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Таким образом, угроза прерывания не сопровождается изменениями сывороточного уровня LIGHT. Системная продукция LIGHT не зависит от характера течения беременности у пациенток с ПНБ в анамнезе, а также от особенностей их инфекционного статуса.

5.3. Характеристика содержания DcR3 в сыворотке крови у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе

Установлено, что апоптоз-индуцирующее влияние LIGHT определяется особенностями его связывания со специфическими рецепторами, при этом ряд рецепторов проводит в клетку активирующий сигнал, тогда как другие рецепторы, относящиеся к классу «рецепторов-ловушек», ингибируют действие LIGHT [107]. Одним из таких «рецепторов-ловушек» является DcR3. Для изучения возможной регуляции апоптоза по LIGHT-пути, мы определили содержание DcR3 в сыворотке крови беременных исследуемых групп (табл. 5.3.1). Как видно из полученных данных, мы не выявили статистически значимых различий положительных значений (более 0,3 пг/мл) DcR3 в сыворотке крови у женщин основной и контрольной групп. Однако обращает внимание выраженная тенденция к уменьшению уровня DcR3 в сыворотке крови женщин основной группы ($p > 0,05$).

Таблица 5.3.1. Характеристика содержания DcR3 в сыворотке крови у женщин исследуемых групп

Показатель	Основная группа n = 50	Контрольная группа n = 30	p-значение
DcR3, пг/мл	1,518 (0,579–9,829)	3,837 (0,703–6,886)	>0,05

Для изучения особенностей сывороточного содержания DcR3 у женщин исследуемых групп мы проанализировали частоту встречаемости положительных (более 0,3 пг/мл) и отрицательных результатов сывороточ-

ного содержания DcR3 (рисунок 5.3.1). Порог в 0,3 пг/мл был выбран нами в соответствии с указаниями фирмы-разработчика используемой тест-системы. Положительные результаты были выявлены у 41,4% женщин контрольной группы и у 16,9% пациенток основной. При этом различия были статистически значимыми ($p = 0,018$).

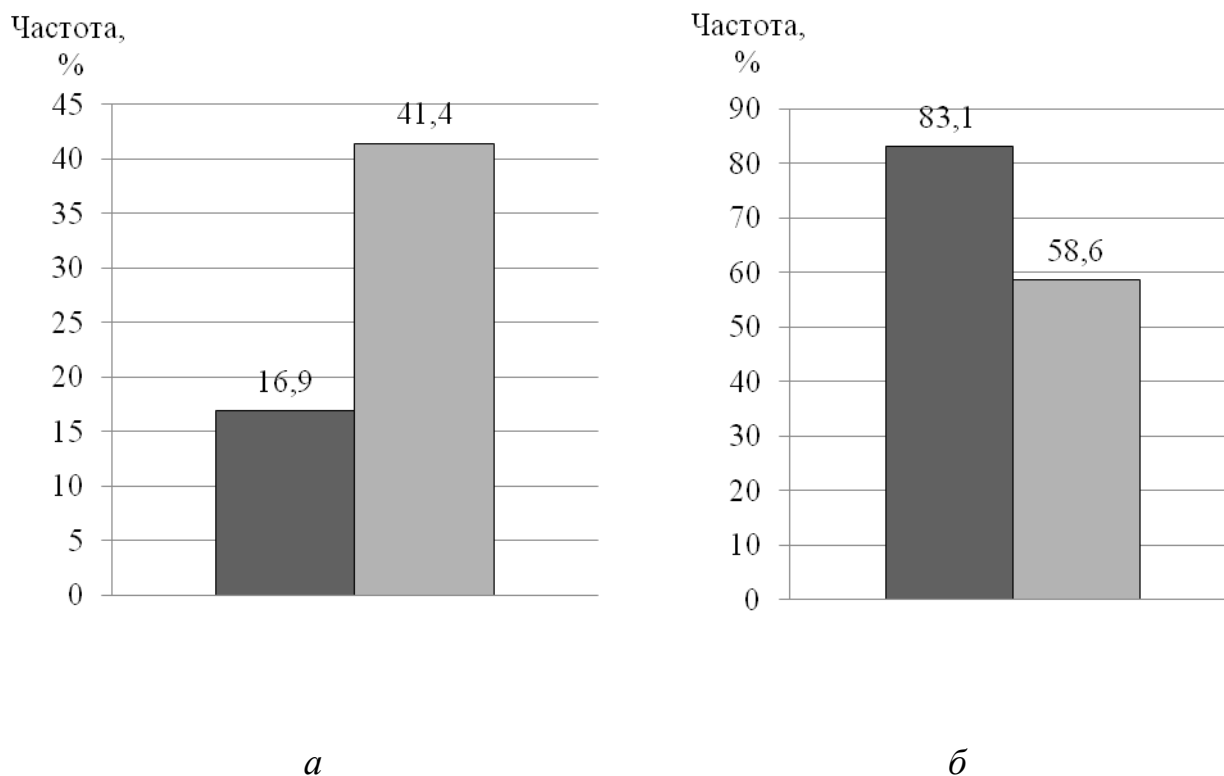


Рис. 5.3.1. Индивидуальный анализ данных частоты встречаемости положительных (более 0,3 пг/мл) (а) и отрицательных (б) результатов сывoroточного содержания DcR3:
 ■ – основная группа, □ – контрольная группа

Нами не было установлено статистически значимых различий сывoroточного содержания DcR3 в зависимости от выраженности признаков угрозы прерывания в основной группе женщин (табл. 5.3.2).

Таблица 5.3.2. Характеристика сывoroточного содержания DcR3у женщин основной группы в зависимости от выраженности угрозы прерывания

Показатель	Начавшийся выкидыш n = 12	Угрожающий выкидыш n = 38	p-значение
DcR3, пг/мл	0,56 (2,3)	0,73 (2,4)	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с угрожающим выкидышем.

Мы проанализировали особенности сывороточного содержания DcR3 у женщин основной группы в зависимости от осложнений гестационного периода и получили следующие результаты, представленные в таблице 5.3.3.

Таблица 5.3.3. Характеристика сывороточного содержания DcR3 (пг/мл) у женщин основной группы в зависимости от течения беременности

Показатель	Наличие признака	Отсутствие признака	р-значение
Анемия	0,56 (2,5) n = 18	0,75 (2,4) n = 32	>0,05
Неразвивающаяся беременность	1,0 (3,3) n = 7	0,6 (2,1) n = 43	>0,05
Угрожающий поздний выкидыш	0,76 (2,1) n = 30	0,65 (2,3) n = 13	>0,05
Угрожающие преждевременные роды	0,74 (2,5) n = 16	0,67 (2,4) n = 27	>0,05
Плацентарная недостаточность	4,7 (3,5) n = 12	0,1 (0,24) n = 31	0,002
Дородовое излитие околоплодных вод	0,87 (2,4) n = 15	0,61 (2,4) n = 28	>0,05
Преждевременные роды	0,28 (0,57) n = 9	0,49 (1,9) n = 34	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Нами установлено, что у женщин с развившейся ПН уровень DcR3 был ниже данного показателя по сравнению с пациентками без признаков ПН ($p = 0,002$). Зависимости сывороточного уровня DcR3 от наличия других осложнений беременности у пациенток основной группы выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

В последующем нами был проанализирован уровень DcR3 у 60 женщин исследуемых групп, доносивших беременность до 22-недельного гестационного срока. Особого внимания заслуживает анализ связи сывороточного уровня DcR3 с развитием ПН. Нами установлено, что у исследуемых групп развитие ПН во второй половине гестации было ассоциировано с более высоким уровнем DcR3, по сравнению с женщинами без ПН независимо от наличия у них в анамнезе ПНБ, $p < 0,001$ (рисунок 5.3.2, табл. 5.3.4).

Рисунок 5.3.2. Особенности сывороточного содержания DcR3 у женщин в первом триместре беременности в зависимости от последующего развития плацентарной недостаточности.

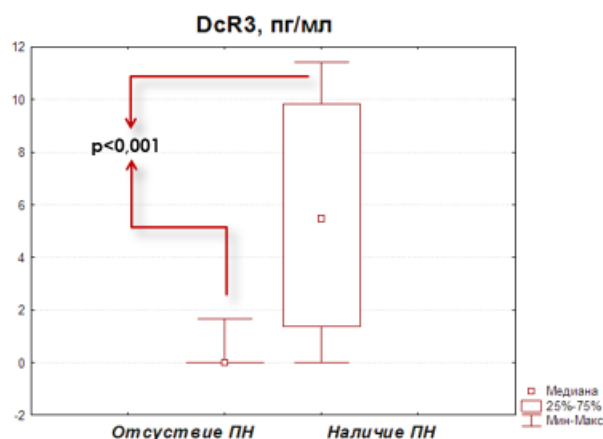


Таблица 5.3.4. Особенности сывороточного содержания DcR3 у женщин с развившейся ПН во второй половине беременности

Показатель	Группа с ПН n = 15	Группа без ПН n = 45	р-значение
DcR3, пг/мл	5,45 (4,1)	0,16 (0,38)	<0,001

Примечание. Значимость различий рассчитана по сравнению с группой без ПН.

Мы предположили, что уровень содержания DcR3 в сыворотке крови в I триместре гестации может быть использован как прогностический критерий развития ПН во второй половине беременности. Для проверки этого предположения мы провели ретроспективный анализ содержания DcR3 в зависимости от наличия или отсутствия ПН во второй половине беременности у 60 женщин, доносивших беременность до 22-недельного срока. У всех определяли уровень DcR3 в сыворотке крови. У 14 пациенток содержание DcR3 было более 0,87 пг/мл. У 12 из них в последующем наблюдалось развитие ПН во второй половине гестации. У 46 уровень DcR3 был равен или менее 0,87 пг/мл. При дальнейшем наблюдении у 43 из них при беременности не наблюдались признаки ПН. При этом ROC-анализ показал хорошую диагностическую ценность при сравнении группы женщин без ПН с группой с ПН – AUC=0,87 (95% ДИ 0,76-0,95). Чувствительность составила 80,0% (95% ДИ 51,9-95,4), специфичность – 95,6% (95% ДИ 84,8-99,3), прогностическая ценность положительного результата – 85,7% (95% ДИ 62,1-97,1), прогностическая ценность отрицательного результата – 93,5% (95% ДИ 86,3 – 96,9) (рисунок 5.3.3). Таким образом, оценка сывороточного уровня DcR3 в I триместре позволяет прогнозировать ПН во второй половине беременности. При значениях этого показателя более 0,87 пг/мл точность составила 91,6%.

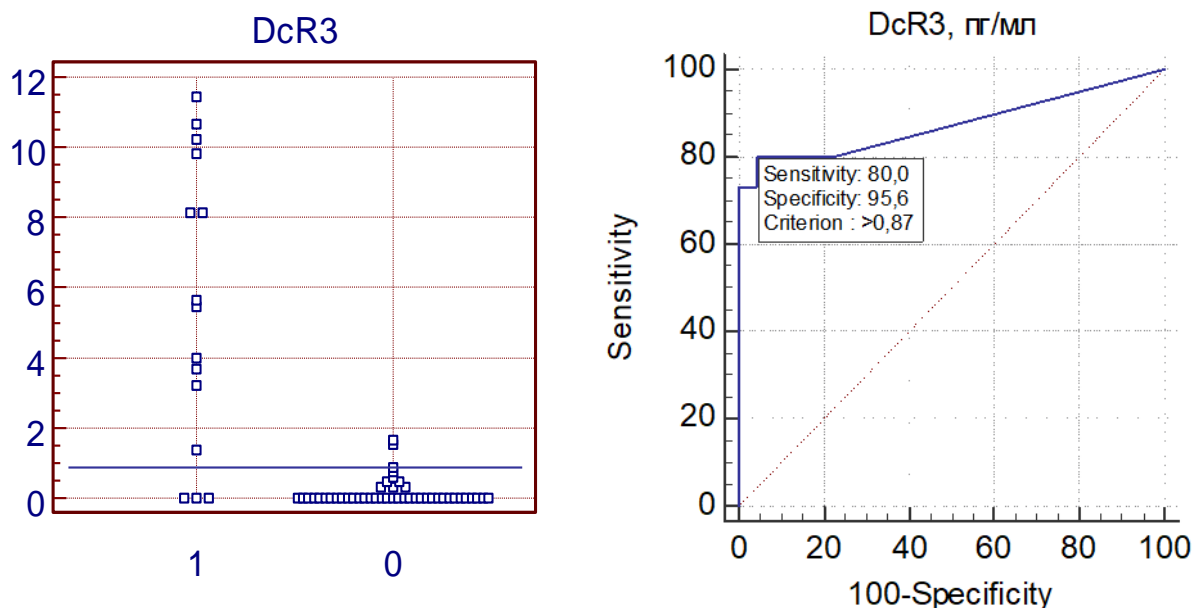


Рисунок. 5.3.3. Оценка диагностической эффективности с помощью ROC-анализа ПН по сывороточному уровню DcR3, (0 – группа женщин без ПН, 1 – группа женщин с ПН). Точкой разделения (cut-off), соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза развития угрожающего позднего выкидыша, было значение 0,87. Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при сывороточном уровне DcR3 > 0,87 прогнозируется развитие ПН; при сывороточном уровне DcR3 ≤ 0,87 прогнозируется отсутствие развития ПН.

На основании полученных данных нами был разработан «Способ прогнозирования развития плацентарной недостаточности во второй половине беременности» (Патент RU 2600791 С1, 27.10.2016).

Преимуществами метода являются: хорошая воспроизводимость, малоинвазивность, доступность выполнения и интерпретации результатов исследования [35].

При анализе связи сывороточного содержания DcR3 и инфекционного статуса пациенток основной группы выявлено повышение данного показателя у женщин, имеющих маркеры острого бактериального инфицирования, а также IgG АТ к *Mycoplasma hominis*, по сравнению с аналогичными показателями пациенток, у которых эти маркеры отсутствовали (табл. 5.3.5).

Таблица 5.3.5. Характеристика сывороточного содержания DcR3 (пг/мл) в основной группе женщин в зависимости от наличия маркеров инфицирования

Показатель	Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Маркеры острого бактериального инфицирования	0,99 (2,1) n = 19	0,03 (0,2) n = 31	0,048
<i>Chlamydia trachomatis</i> , IgM	0,75 (2,5) n = 7	0,23 (0,75) n = 43	>0,05

Ureaplasma urealyticum, IgA	0,77 (2,6) n = 9	0,22 (0,55) n = 41	>0,05
Mycoplasma hominis, IgA	0,78 (2,6) n = 8	0,07 (0,2) n = 42	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgM	0,84 (2,8) n = 18	0,33 (0,8) n = 32	>0,05
Cytomegalovirus, IgM	0,68 (1,1) n = 9	0,68 (2,5) n = 41	>0,05
Epstein – Barr virus, IgM к VCA	0,69 (2,5) n = 5	0,64 (1,4) n = 45	>0,05
Chlamydia trachomatis, IgG	1,3 (3,4) n = 18	0,44 (1,7) n = 32	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgG	0,3 (0,8) n = 18	0,65 (2,4) n = 32	>0,05
Mycoplasma hominis, IgG	0,9 (2,7) n = 14	0,04 (0,2) n = 36	0,044
Toxoplasma gondii, IgG	0,98 (2,9) n = 25	0,48 (1,9) n = 25	>0,05
Chlamydia pneumoniae, IgG	0,35 (0,57) n = 9	0,43 (2,1) n = 41	>0,05
Mycoplasma pneumoniae, IgG	0,0 (0,0) n = 8	0,48 (1,97) n = 42	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgG	0,15 (0,27) n = 3	0,54 (2,0) n = 47	>0,05
Cytomegalovirus, IgG	0,0 (0,0) n = 5	0,48 (1,7) n = 45	>0,05
Epstein – Barr virus, IgG к EA	0,1 (0,3) n = 7	0,86 (2,7) n = 43	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Таким образом, в сыворотке крови женщин контрольной группы чаще, чем у пациенток основной, выявлялось высокое содержание DcR3, и было ассоциировано с развитием ПН во второй половине беременности у женщин исследуемых групп. Выявлена взаимосвязь между высоким сывороточным уровнем DcR3 и наличием маркеров острого бактериального инфицирования и наличием IgG АТ к Mycoplasma hominis у пациенток основной группы.

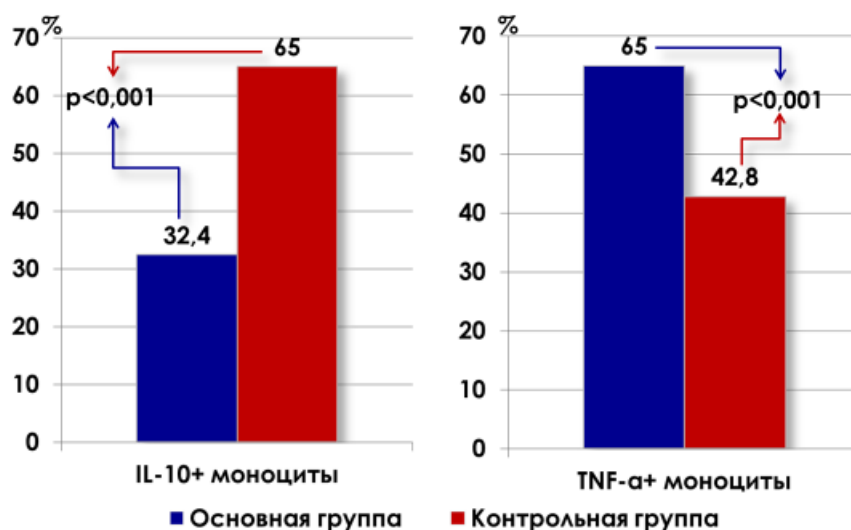
Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ МОНОЦИТАМИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

6.1. Характеристика внутриклеточной продукции TNF- α и IL-10 моноцитами периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе

Общеизвестно, что цитокины выполняют важные функции в регуляции апоптоза. Мы проанализировали внутриклеточную продукцию двух основных цитокинов с про- и противовоспалительным действием. Внутриклеточная продукция цитокинов определялась в популяции моноцитов, поскольку апоптоз-индуцирующая активность моноцитов у женщин основной группы изменялась в значительной степени. Мы оценили относительное количество IL-10+ и TNF- α + моноцитов в периферической венозной крови у женщин с угрозой прерывания ранних сроков и ПНБ в анамнезе. Показатели внутриклеточной продукции IL-10 и TNF- α моноцитами представлены в таблице.

Женщины основной группы характеризовались более высокими показателями внутриклеточной продукции TNF- α , и более низкими – IL-10 в пуле моноцитов по сравнению с аналогичными показателями у женщин контрольной группы, $p < 0,001$ в обоих случаях (рисунок 6.1.1).

Рисунок 6.1.1. Характеристика цитокинпродуцирующей функции моноцитов.



Нами не установлено статистически значимых различий относительного количества TNF- α + и IL-10+ моноцитов в зависимости от

выраженности симптомов угрозы прерывания в основной группе, $p > 0,05$ в обоих случаях (табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.1. Характеристика внутриклеточной продукции IL-10 и TNF- α моноцитами (%) у женщин основной группы в зависимости от выраженности симптомов угрозы прерывания M (SD)

Показатель	Начавшийся выкидыш n = 12	Угрожающий выкидыш n = 38	p-значение
IL-10+ моноциты	32,2 (9,9)	35,0 (12,5)	>0,05
TNF- α + моноциты	65,6 (9,0)	62,9 (9,7)	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с угрожающим выкидышем.

Нами проанализированы особенности внутриклеточной продукции цитокинов моноцитами у женщин основной группы в зависимости от течения гестационного периода. Результаты иммунологического исследования представлены в таблице 6.1.2. Нами выявлено, что показатель IL-10+ моноцитов в основной группе значительно снижен у женщин с анемией ($p = 0,002$). Статистически значимых различий относительного количества TNF- α + моноцитов в зависимости от наличия осложнений гестационного периода в основной группе пациенток не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 6.1.2. Характеристика внутриклеточной продукции IL-10 и TNF- α моноцитами (%) пациенток основной группы в зависимости от наличия осложнений беременности

Показатель	IL-10+ моноциты			TNF- α + моноциты		
	Наличие признака	Отсутствие признака	P-значение	Наличие признака	Отсутствие признака	P-значение
Анемия	28,6 (4,1) n = 18	33,8 (10,6) n = 32	0,002	64,8 (9,0) n = 18	65,1 (9,3) n = 32	>0,05
Неразвивающаяся беременность	31,9 (6,4) n = 7	32,5 (10,1) n = 43	>0,05	65,8 (11,5) n = 7	64,9 (8,8) n = 43	>0,05
Угрожающий поздний выкидыш	31,3 (0,9) n = 30	32,7 (1,1) n = 13	>0,05	65,4 (1,1) n = 30	64,3 (0,9) n = 13	>0,05
Угрожающие преждевременные роды	32,5 (9,2) n = 16	32,4 (9,8) n = 27	>0,05	65,4 (9,2) n = 16	64,9 (9,2) n = 27	>0,05

Плацентарная недостаточность	30,7 (7,1) n = 12	32,7 (9,7) n = 31	>0,0 5	61,7 (8,5) n = 12	65,2 (8,9) n = 31	>0,05
Дородовое излитие околоплодных вод	31,5 (7,6) n = 15	32,7 (10,2) n = 28	>0,0 5	66,3 (9,4) n = 15	64,5 (9,1) n = 28	>0,05
Преждевременные роды	34,3 (7,7) n = 9	31,2 (10,8) n = 34	>0,0 5	67,6 (8,4) n = 9	64,3 (8,9) n = 34	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Мы оценили особенности внутриклеточной продукции IL-10 и TNF- α моноцитами у женщин основной группы в зависимости от инфекционного статуса. Нами установлено, что наличие у пациенток основной группы маркеров IgM к Epstein – Barr virus ассоциировалось со снижением показателя IL-10+ моноцитов по сравнению с параметрами женщин без IgM к Epstein – Barr virus, $p = 0,003$. Взаимосвязи внутриклеточной продукции IL-10 в популяции моноцитов в зависимости от инфекционного статуса у пациенток основной группы представлены в таблице 6.1.3.

Таблица 6.1.3. Показатели относительного количества IL-10+ моноцитов (%) в основной группе женщин в зависимости от наличия маркеров инфицирования

Показатель	Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Chlamydia trachomatis, IgM	34,4 (12,8) n = 9	32,1 (9,1) n = 41	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgA	32,5 (9,9) n = 10	31,8 (7,8) n = 40	>0,05
Mycoplasma hominis, IgA	32,3 (7,7) n = 9	32,4 (9,9) n = 41	>0,05
Herpes simplex virus 1,2, IgM	31,5 (9,9) n = 20	32,7 (9,5) n = 54	>0,05
Chlamydia trachomatis, IgG	29,6 (5,5) n = 20	33,7 (10,2) n = 30	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgG	33,7 (9,2) n = 22	31,7 (9,9) n = 28	>0,05
Mycoplasma hominis, IgG	35,1 (8,6) n = 19	31,3 (9,8) n = 31	>0,05
Toxoplasma gondii, IgG	33,1 (8,7) n = 34	31,7 (10,4) n = 16	>0,05
Chlamydia pneumoniae, IgG	30,9 (5,4) n = 9	34,3 (10,9) n = 41	>0,05

Mycoplasma pneumoniae, IgG	35,7 (7,2) n = 9	32,9 (10,8) n = 41	>0,05
Cytomegalovirus, IgM	31,4 (15,4) n = 15	32,6 (7,6) n = 35	>0,05
Epstein – Barr virus, IgM к VCA	26,0 (3,7) n = 6	32,9 (9,7) n = 44	0,003
Herpes simplex virus 1, 2, IgG	33,5 (10,9) n = 3	37,1 (5,9) n = 47	>0,05
Cytomegalovirus, IgG	33,3 (10,7) n = 5	33,5 (7,0) n = 45	>0,05
Epstein – Barr virus, IgG к EA	28,7 (4,1) (n = 8)	32,7 (9,9) (n = 42)	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Наблюдалась более высокая продукция TNF- α моноцитами у пациенток с IgG АТ к Mycoplasma hominis, $p = 0,026$. Других статистически значимых различий в параметрах внутриклеточной продукции TNF- α моноцитами у пациенток основной группы в зависимости от наличия других маркеров инфицирования мы не выявили, $p > 0,05$ во всех случаях (табл. 6.1.4).

Таблица 6.1.4. Показатели относительного количества TNF- α моноцитов (%) у женщин основной группы в зависимости от инфекционного статуса

Показатель	Наличие признака	Отсутствие признака	p-значение
Chlamydia trachomatis, IgM	65,3 (5,5) n = 8	64,9 (9,6) n = 42	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgA	67,6 (6,7) n = 8	64,6 (9,4) n = 42	>0,05
Mycoplasma hominis, IgA	67,4 (10,5) n = 7	64,7 (8,9) n = 43	>0,05
Herpes simplex virus 1,2, IgM	65,8 (8,8) n = 19	64,6 (9,3) n = 31	>0,05
Cytomegalovirus, IgM	62,6 (9,4) n = 10	65,5 (9,0) n = 40	>0,05
Epstein – Barr virus, IgM к VCA	60,6 (9,6) n = 6	65,5 (9,0) n = 44	>0,05
Chlamydia trachomatis, IgG	64,2 (8,9) n = 17	65,3 (9,4) n = 33	>0,05
Ureaplasma urealyticum, IgG	64,1 (7,3) n = 15	65,5 (9,5) n = 35	>0,05
Mycoplasma hominis, IgG	65,1 (8,6) n = 15	64,7 (11,1) n = 35	0,026

Toxoplasma gondii, IgG	66,4 (9,4) n = 28	63,5 (8,9) n = 22	>0,05
Chlamydia pneumoniae, IgG	68,3 (10,5) n = 8	65,6 (7,8) n = 42	>0,05
Mycoplasma pneumoniae, IgG	68,9 (3,9) n = 7	65,4 (9,3) n = 43	>0,05
Herpes simplex virus 1, 2, IgG	64,8 (8,7) n = 50	– n = 0	–
Cytomegalovirus, IgG	64,3 (8,8) n = 4	69,4 (6,1) n = 46	>0,05
Epstein – Barr virus, IgG к EA	59,8 (9,9) n = 5	65,7 (9,3) n = 45	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана по сравнению с показателями подгруппы с отсутствием признака.

Поэтому, отличительной чертой основной группы женщин является снижение внутриклеточной продукции IL-10 и повышение продукции TNF- α в популяции моноцитов. Значительное угнетение продукции IL-10 моноцитами наблюдалось в основной группе у женщин, имевших анемию и IgM к Epstein – Barr virus. Усиленная продукция моноцитами TNF- α связана с наличием у женщин основной группы IgG АТ к Mycoplasma hominis.

6.2. Корреляционные связи между показателями, характеризующими особенности регуляции апоптоза и внутриклеточную продукцию TNF- α и IL-10 моноцитами у женщин исследуемых групп

Для уточнения характера цитокиновой регуляции апоптоза, реализуемого по FasL- и LIGHT-зависимому пути, нами был проведен корреляционный анализ показателей, характеризующих интенсивность апоптоза и внутриклеточную продукцию цитокинов моноцитами.

Анализ полученных результатов показал, что в основной группе отмечались три статистически значимые корреляционные связи между исследуемыми показателями. Одна положительная связь была выявлена между сывороточным содержанием LIGHT и DcR3 ($r = 0,75$; $p < 0,05$) и две отрицательные корреляционные связи между содержанием LIGHT в сыворотке крови и относительным количеством IL-10⁺ моноцитов ($r = -0,26$, $p < 0,05$), а также между уровнем CD178⁺ лимфоцитов и IL-10⁺ моноцитов ($r = -0,32$, $p = 0,024$) (табл.6.2.1).

Таблица 6.2.1. Характеристика корреляционных связей между показателями апоптоза и внутриклеточной продукции цитокинов в основной группе

Корреляционная связь	Коэффициент корреляции, r	p-значение
CD178+ моноциты – CD178+ лимфоциты	-0,16	>0,05
CD178+ моноциты – LIGHT	-0,14	>0,05
CD178+ моноциты – DcR3	-0,04	>0,05
CD178+ лимфоциты – LIGHT	0,17	>0,05
CD178+ лимфоциты – DcR3	0,04	>0,05
LIGHT – DcR3	0,75	<0,05
CD178+ моноциты – IL-10+ моноциты	0,19	>0,05
CD178+ лимфоциты – IL-10+ моноциты	-0,32	0,024
LIGHT – IL-10+ моноциты	-0,26	<0,05
DcR3 – IL-10+ моноциты	-0,10	>0,05
TNF- α + моноциты – IL-10+ моноциты	0,16	>0,05
CD178+ моноциты – TNF- α + моноциты	0,00	>0,05
CD178+ лимфоциты – TNF- α + моноциты	-0,01	>0,05
LIGHT – TNF- α + моноциты	-0,05	>0,05
DcR3 – TNF- α + моноциты	-0,03	>0,05

Нами не выявлено статистически значимых корреляционных связей между изучаемыми показателями у женщин в контрольной группе (табл. 6.2.2).

Таблица 6.2.2. Характеристика корреляционных связей между показателями апоптоза и внутриклеточной продукции цитокинов в контрольной группе

Корреляционная связь	Коэффициент корреляции, r	p-значение
CD178+ моноциты – CD178+ лимфоциты	-0,26	>0,05
CD178+ моноциты – LIGHT	-0,17	>0,05

CD178+ моноциты – DcR3	-0,01	>0,05
CD178+ лимфоциты – LIGHT	0,11	>0,05
CD178+ лимфоциты – DcR3	0,11	>0,05
LIGHT – DcR3	0,35	>0,05
CD178+ моноциты – IL-10+ моноциты	0,25	>0,05
CD178+ лимфоциты – IL-10+ моноциты	-0,26	>0,05
LIGHT – IL-10+ моноциты	-0,17	>0,05
DcR3 – IL-10+ моноциты	-0,01	>0,05
TNF- α + моноциты – IL-10+ моноциты	0,05	>0,05
CD178+ моноциты – TNF- α + моноциты	-0,07	>0,05
CD178+ лимфоциты – TNF- α + моноциты	0,12	>0,05
LIGHT – TNF- α + моноциты	-0,06	>0,05
DcR3 – TNF- α + моноциты	-0,10	>0,05

Таким образом, в основной группе выявлена положительная корреляционная связь сывороточного содержания LIGHT и DcR3 и отрицательные корреляционные связи между уровнем LIGHT в сыворотке крови и относительным количеством IL-10+ моноцитов и между уровнем CD178+ лимфоцитов и IL-10+ моноцитов.

Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной науке и медицине одной из наиболее значимых проблем, оказывающих негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и обуславливающей высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности, является невынашивание беременности [4, 5]. По разным данным, частота этой патологии, не имеет тенденции к снижению на протяжении многих лет и составляет 10–25% от всех беременностей [4, 55]. Этиология невынашивания беременности разнообразна и зависит от многих факторов. Некоторые из них приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального роста и развития [1, 5-8, 15-17, 24-26, 32, 33]. В последнее время внимание ученых привлекают иммунные механизмы самопроизвольного прерывания беременности, которые в половине случаев проявляются в виде патологических изменений в различных звеньях иммунной системы, а также неадекватной реакцией материнского организма на отцовские антигены [29]. В последние годы исследователи сделали вывод, что в большинстве случаев нет единой причины, приводящей к ПНБ. Наблюдается сочетание различных факторов, при котором происходит срыв компенсаторных механизмов, направленных на защиту эмбриона от отторжения организмом матери [45, 70, 78, 88, 89, 92].

Рациональным направлением, способствующим решению проблемы невынашивания, является выделение среди беременных групп риска и их мониторинг. Это позволит определить новые подходы к ведению беременности, учесть и использовать все возможные профилактические и лечебные мероприятия, обеспечить междисциплинарный подход [61, 77, 96].

В условиях клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России и женских консультаций г. Иванова проанкетировано 411 женщин, 124 обследованы клинически, у 80 женщин проведены иммунологические тесты в I триместре гестации. Наблюдение за исследуемыми группами женщин велось в течение всей беременности и послеродовом периоде, а также оценивалось состояние новорожденного.

Формирование клинических групп проводилось в зависимости от наличия на момент включения в исследование признаков угрозы прерывания беременности и исходов предыдущих беременностей. К признакам угрозы прерывания беременности относили: боль внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, раскрытие наружного зева, признаки отслойки плаценты по данным УЗИ.

Выделены следующие группы:

1 группа (основная): 211 женщин с клиникой угрозы прерывания настоящей беременности в ранние сроки и ПНБ в анамнезе (2 и более самопроизвольных прерываний беременности на ранних сроках подряд)

обследованы методом анкетирования, 88 из них проведено клиническое обследование, 50 – иммунологическое;

2 группа (контрольная): 200 женщин без угрозы прерывания беременности ранних сроков и ПНБ в анамнезе обследованы методом анкетирования, 36 из них проведено клиническое обследование, 30 – иммунологическое.

Критерии включения: возраст 18–40 лет; признаки угрозы прерывания беременности на ранних сроках у женщин с ПНБ в анамнезе; одноплодная беременность.

Критерии исключения: беременность, наступившая в результате ЭКО; аномалии развития матки; экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; многоплодная беременность; острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр.

Проводилось изучение медико-социальных особенностей беременных на основании добровольного информированного согласия методом анкетирования с использованием специальной карты, включающей характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных факторов, особенности пищевого поведения, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, оценку информированности по тесту об изменении образа жизни после наступления беременности, ПКГД, с целью анализа которого привлекался психолог.

Обследование проводили в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 февраля 2013 г. № 1273н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при привычном невынашивании беременности».

Мембранную экспрессию рецепторов и внутриклеточный синтез цитокинов моноцитами и лимфоцитами определяли с помощью МАТ методом двухцветной проточной цитофлуориметрии на приборе «FACScanto II» («Becton Dickinson», USA). В исследовании использовали следующие МАТ: конъюгированные с FITC анти-CD14 АТ («Beckman Coulter», France), конъюгированные с PE анти-CD45 АТ («eBioscience», USA), анти-CD178 антитела («eBioscience», USA).

Внутриклеточную продукцию цитокинов оценивали с помощью следующих МАТ: конъюгированные с PE анти-human-IL-10 АТ и анти-human-TNF- α АТ («eBioscience», USA).

Анализ результатов проводили в программе «FACSDiva» («Becton Dickinson», USA).

Содержание LIGHT, DcR3 в сыворотке крови определяли методом ИФА на микропланшетном ридере «Multiscan EX Labsystems» (Finland) с использованием коммерческой тест-системы («Nycultbiotech», Netherlands). Анализ проводился в соответствии с протоколом фирмы-разработчика.

Определение уровня IgA, IgM, IgG к *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein – Barr virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в периферической крови производилось методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

7.1. Обсуждение факторов риска

Возраст проанкетированных женщин находился в пределах 19–40 лет. Сравнительный анализ показал, что медиана возраста женщин с ПНБ в анамнезе превышала данный показатель у женщин контрольной группы и составила соответственно 32 (28–35) и 26 (24–30) лет ($p < 0,001$). Анализ распределения беременных по возрасту выявил, что большая часть женщин основной группы (57,4%) находилась в возрасте старше 30 лет, тогда как в контрольной значительная часть пациенток (76,0%) – в возрасте менее 30 лет. При этом женщины основной группы чаще относились к позднему репродуктивному возрасту (старше 35 лет), что в 5 раз чаще по сравнению с контрольной группой (23,3 и 5,0%, $p < 0,001$). Несмотря на то, что в позднем репродуктивном возрасте женщина способна к зачатию и деторождению, происходит накопление генных мутаций, гинекологической, соматической и инфекционной патологии, что приводит к осложненному течению беременности и неблагоприятным перинатальным исходам. Поэтому, данные нашей работы согласуются с результатами других исследователей о том, что поздний репродуктивный возраст является фактором риска угрозы прерывания беременности и ПНБ [75, 201].

Возраст отца будущего ребенка находился в пределах 18–57 лет в основной группе и был выше по сравнению с контрольной (33 (30–38); 29 (26–34) лет, $p < 0,001$). При анализе распределения мужей опрошенных женщин по возрасту выявлено, что каждый третий мужчина (33,1%) основной группы женщин был старше 35 лет, что в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой (33,1 и 18,5%, $p = 0,01$). При этом в группе контроля большая часть (81,5%) мужчин была в возрасте менее 35 лет. Несмотря на то, что после 35 лет продолжают процессы сперматогенеза, наблюдается снижение гормональной функции, в частности - продукция тестостерона, способности сперматозоидов к оплодотворению яйцеклетки, наблюдается атрофия предстательной железы, разрастание соединительной ткани, что негативно отражается на показателях спермограммы [170].

При оценке антропометрических показателей нами выявлено, что медиана массы тела проанкетированных основной группы составила 63 (58–70) кг и превысила медиану массы тела женщин контрольной группы – 60 (53–65,25) кг ($p < 0,001$). ИМТ пациенток основной группы был также выше по сравнению с группой контроля и составил соответственно

23,23 (20,82–26,44) и 21,94 (19,72–24,09) кг/м² ($p < 0,001$). Выявлено, что в основной группе число женщин с избыточной массой тела превышало данный показатель группы контроля (23,7 и 15,0%, $p = 0,035$). Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, что ожирение и инсулинорезистентность являются факторами риска ПНБ. При этом возможными патогенетическими механизмами являются: инсулинорезистентность – гиперинсулинемия – гиперандрогения; нарушение секреции/чувствительности лептина – повышение секреции гипоталамо-гипофизарных гормонов – нарушения в стероидогенезе. Как правило, данные лабораторные отклонения не имеют выраженной клинической симптоматики и не приводят к снижению фертильности, однако изменения гормонального фона могут способствовать невынашиванию беременности [91, 200].

Пациентки с ПНБ в анамнезе по сравнению с женщинами группы контроля чаще состояли в повторном браке (18,9 и 3,0% соответственно, $p < 0,001$). Данный показатель может быть связан с мужским фактором, семейной нестабильностью, возможной попыткой женщины выносить ребенка в другом браке. Об этом также свидетельствует менее продолжительное время до вступления в брак женщин основной группы (женщины контрольной группы чаще были знакомы с супругом от 2 до 3 лет до вступления в брак (8,3 и 21,0%, $p < 0,001$)). Возраст вступления в брак пациенток основной группы был больше по сравнению с женщинами группы контроля и составил соответственно 25 (22–29) и 23 (21–25) года ($p < 0,001$). Полученные данные семейного поведения и возрастного состава указывают на большее число половых партнеров, что обуславливает более разнообразные инфекционные заболевания женщин с ПНБ [96, 204].

Уровень образования проанкетированных был практически одинаковым. Женщины основной группы в 64,9% случаев указали на высшее образование, в 28,4% – на среднее специальное, в 5,7% – на среднее, тогда как женщины контрольной в 57,0% случаев имели высшее образование, в 31,5% – среднее специальное, в 11,5% – среднее. При этом женщины с ПНБ в анамнезе по сравнению с контрольной группой чаще указывали на занятость интеллектуальным трудом (59,2 и 29,5%, $p < 0,001$), тогда как женщины контрольной чаще имели рабочие профессии (25,6 и 46,0%, $p < 0,001$) и были учащимися (0,5 и 5,5%, $p = 0,006$). Таким образом, результаты нашей работы согласуются с данными литературы о том, что привычное невынашивание чаще наблюдается у женщин, занимающихся умственным трудом, который подразумевает необходимость переработки большого объема неоднородной информации, мобилизацией внимания, памяти, высокой частотой возникновения стрессовых ситуаций. Для данного вида работы характерна гиподинамия, приводящая к ухудшению реактивности организма, повышению эмоционального напряжения, нарушению обмена веществ, что и находит место у женщин с ПНБ [99].

Пациентки основной группы в 42,7% случаев отмечали влияние на рабочем месте таких негативных физических факторов, как недостаточное освещение, вибрация, ионизирующее излучение, перепады температуры или шум. Частое нервно-психическое напряжение на рабочем месте испытывали 43,1% ($p < 0,001$) проанкетированных основной группы, контакт с пылью и химическими веществами имели 27,0%, физически тяжелую работу и вынужденное положение – 19,5%. При этом длительность работы в условиях влияния неблагоприятных факторов пациенток основной группы была больше и составила 8 (5–11) лет по сравнению с женщинами группы контроля 4,5 (2–6) года ($p < 0,001$). В литературе имеются неоднозначные данные о характере и продолжительности воздействия неблагоприятных профессиональных факторов на течение гестации. Учитывая полученные нами результаты, возможный патогенетический механизм невынашивания беременности в условиях влияния психоэмоционального напряжения объясняется стрессовыми ситуациями [99, 132, 169]. Согласно исследованиям последних лет, стресс снижает выработку прогестерона и усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, что ведет к отторжению плода [132]. Согласно данным других исследований, вероятность выкидыша повышается в 2,7 раза при увеличении уровня кортизола матери выше базального уровня [132]. В соответствии с этими данными в своей работе мы отдавали предпочтение препарату микронизированного прогестерона (Утрожестан) для профилактики привычного невынашивания и терапии угрозы выкидыша в дозе до 600 мг/сут. Стресс, вызванный заболеванием, приводит к падению плазменной концентрации прогестерона, что еще больше усугубляет патологический процесс. Микронизированный прогестерон, обладая хорошим профилем эффективности в терапии спонтанного и привычного выкидыша, после каскада метаболических превращений до своих альфа метаболитов начинает оказывать достаточное анксиолитическое действие, способное прерывать порочный круг на уровне купирования тревоги и депрессии пациентки, что благоприятно отражается на исходе лечения.

Свои материально-бытовые условия оценили как хорошие 63,5% проанкетированных женщин основной группы и 64,0% – контрольной, как удовлетворительные – 35,6 и 34,5% и как плохие – 0,9 и 1,5% соответственно, статистически значимых различий данных показателей нами выявлено не было. Женщины основной группы чаще проживали в отдельной квартире (73,9 и 63,0%, $p = 0,022$) со всеми удобствами (92,4 и 84,5%, $p = 0,018$) по сравнению с женщинами группы контроля. При этом женщины контрольной группы чаще проживали совместно с другими членами семьи (25,1 и 40,5%, $p = 0,001$), в квартирах с частичными удобствами (7,1 и 14,0%, $p = 0,034$). Уровень дохода на одного члена семьи у проанкетированных женщин основной группы чаще превышал 15 000 рублей (41,7 и 31,0%, $p = 0,031$). Жилая площадь на одного члена семьи была больше 12 м² у пациенток с угрозой прерывания (64,9 и 41,5%, $p < 0,001$). Значительная часть женщин (84,8 и 63,5%, $p < 0,001$)

основной группы имела личный транспорт. Возможным объяснением более благоприятных жилищных условий, высокого уровня материальной обеспеченности женщин основной группы является их занятость умственным трудом, более старший возраст самих женщин и их мужей, к моменту достижения которого наблюдается наличие стабильной работы и дохода [80, 178].

При анализе пищевого поведения выявлено, что женщины исследуемых групп принимали пищу менее чем за 2 часа до сна (51,2 и 50,5%, $p > 0,05$), что свидетельствует о нарушении пищевого поведения и явилось причиной избыточной массы тела женщин основной группы [72, 193, 221]. Несмотря на то что пациентки основной группы чаще употребляли в пищу свежие овощи (42,7 и 29,5%, $p = 0,007$), более редко употребляли сладкое (35,6 и 25,5%, $p = 0,035$), жареную пищу (6,2 и 1,5%, $p = 0,028$) и использовали растительное масло при приготовлении блюд (91,0 и 97,0%, $p = 0,019$) по сравнению с женщинами контрольной группы, обращает внимание более частое употребление алкогольных напитков пациентками основной группы (36,5 и 12,0%, $p < 0,001$). Большое количество исследований подтверждает тератогенное влияние алкоголя на плод. Употребление алкогольных напитков ведет к увеличению числа самопроизвольных выкидышей и, соответственно, является фактором риска ПНБ [158].

В одинаковой степени женщины исследуемых групп не занимались физическими упражнениями при беременности (86,7 и 90,0%, $p > 0,05$). Снижение физической нагрузки в сочетании с нарушением пищевого поведения ведет к нарушению углеводного и жирового обмена и усугубляет инсулинорезистентность при беременности [84, 172].

Учитывая многофакторность ПНБ, большое значение имеет изучение семейного анамнеза. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза по материнской линии обнаружена большая частота отягощенной наследственности у пациенток основной группы по сравнению с женщинами группы контроля (20,4 и 9,0%, $p = 0,001$). При этом чаще наблюдались самопроизвольные выкидыши (17,1 и 8,5%, $p = 0,014$) и мертворождения (3,3 и 0,0%, $p = 0,026$) у родственников по материнской линии в основной группе женщин. Частота рождения женщин доношенными в обеих группах была одинаковой и составила соответственно 94,0 и 93,8%. Данные нашей работы согласуются с результатами других исследователей о том, что самопроизвольный выкидыш среди пар, в семейном анамнезе которых наблюдались мертворождения и самопроизвольные выкидыши, наблюдается в 2–3 раза чаще по сравнению с общепопуляционными показателями [166, 177].

Возраст наступления менархе у женщин исследуемых групп не различался, составив соответственно 13 (12–14) и 13 (12–14) лет и сопоставим с показателем в общей популяции [55]. Кроме того, у значительной части женщин основной группы регулярный характер менструальной функции установился сразу, что чаще по сравнению с женщинами группы контроля (61,1 и 46,0%, $p = 0,003$).

Средняя длительность менструального цикла у женщин основной группы была больше по сравнению с контрольной и составила соответственно 28,8 (1,28) и 27,9 (1,06) дня ($p = 0,001$), что может свидетельствовать о гормональных нарушениях у пациенток с ПНБ в анамнезе [205]. Длительность менструаций у женщин обеих групп не имела статистически значимых различий (5 (4,5–6) и 5 (5–6) дней ($p > 0,05$)). Нарушения менструальной функции ювенильного периода у исследуемых обеих групп наблюдались с одинаковой частотой (34,6 и 29,0%, $p > 0,05$).

Анализ половой функции выявил, что возраст начала половой жизни у пациенток основной группы составил 18 (17–19) лет, контрольной – 18 (17–18,5) лет ($p > 0,05$). При этом начали половую жизнь до вступления в брак 84,4% пациенток основной группы и 93,5% опрошенных контрольной ($p = 0,005$). По количеству половых партнеров женщины обеих групп не различались 2 (1–3) и 2 (1–3) ($p > 0,05$). В группе контроля отмечалось более длительное время до наступления первой беременности от начала половой жизни – 3 (2–6) и 5 (3–7) лет ($p = 0,004$).

Анализ репродуктивной функции показал, что в среднем на одну пациентку основной группы приходилось 4 (3–5) беременности, тогда как на одну женщину из группы контроля – 2 (1–3) ($p < 0,001$). Медицинские аборт у женщин исследуемых групп наблюдались с одинаковой частотой (27,5 и 30,5%, $p > 0,05$). Самопроизвольные выкидыши чаще происходили у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля (57,3 и 11,5%, $p < 0,001$). У женщин основной группы чаще наблюдалась неразвивающаяся (62,1 и 0,0%, $p < 0,001$), а также внематочная (3,8 и 0,0%, $p = 0,015$) беременность. Установлено, что прерывание беременности с последующим выскабливанием стенок полости матки являются причиной тяжелых воспалительных заболеваний органов малого таза, спаечного процесса в брюшной полости, относительного дефицита прогестерона и бесплодия [98, 116, 141, 164]. По числу как своевременных, так и преждевременных родов в анамнезе женщины исследуемых групп были сопоставимы ($p > 0,05$).

Отметили наличие в анамнезе ИППП, 38,4% пациенток основной группы и 18,5% – контрольной ($p < 0,001$). Микоплазменная инфекция чаще выявлялась у проанкетированных основной группы по сравнению с контрольной (7,1 и 1,0%, $p = 0,004$). У женщин основной группы в анамнезе чаще выявлялась хламидийная, уреоплазменная и вирусная инфекция (папилломавирусная, герпетическая, цитомегаловирусная), однако статистически значимых различий по данным показателям не было выявлено. В работах последних лет установлено негативное влияние на течение беременности персистирующей патогенной и условно-патогенной флоры: уреоплазменной, микоплазменной, хламидийной инфекции, вируса простого герпеса, цитомегаловируса. Инфекционные заболевания беременных оказывают отрицательное влияние на плод в результате непосредственного воздействия возбудителя, вызывающего первичную эмбриопатию, и в результате поражения плаценты, вызывая ПН [21,

43, 53, 59]. Вирусные заболевания приводят к анэмбрионии, самопроизвольным выкидышам, неразвивающейся беременности, порокам развития плода, внутриутробной инфекции. Кроме того, истинная частота невынашивания беременности, вызванная инфекционным фактором, остается неуточненной, что связано с отсутствием скрининговых исследований, несовпадением частоты инфицированности с клиническими проявлениями заболеваний, латентным течением воспалительного процесса. В итоге большая часть инфекций остается недиагностированной [140, 195].

Анализ методов контрацепции установил, что 63,5% женщин основной группы и 63,0% контрольной не предохранялись. Одинаково редко женщины обеих групп применяли гормональные (3,8 и 3,5%), внутриматочные (0,0 и 1,0%), барьерные (21,8 и 19,0%) методы контрацепции ($p > 0,05$), что ведет к распространению ИППП, и воспалительным заболеваниям репродуктивной системы [32, 41, 60, 64].

При анализе гинекологических заболеваний установлено, что пациентки основной группы по сравнению с контрольной чаще имели острый/хронический сальпингоофорит (16,1 и 4,5%, $p < 0,001$), острый/хронический эндометрит в анамнезе (15,6 и 0,0%, $p < 0,001$). Повышение распространенности воспалительных заболеваний органов малого таза наблюдается во многих странах мира и является следствием различных социальных явлений, таких как миграция населения, урбанизация (проживание в экологически неблагоприятных условиях, стресс), нарушение питания (употребление модифицированных продуктов приводит к иммунным нарушениям пищеварительного тракта, гипо- и авитаминозы снижают резистентность организма к инфекционным заболеваниям, что неблагоприятно влияет на здоровье организма в целом), изменение репродуктивного поведения (раннее начало половой жизни, отсутствие барьерной контрацепции, частая смена половых партнеров, промискуитет, позднее вступление в брак, медицинские аборт). Острое или хроническое воспаление органов репродуктивной системы, как правило, сопровождается значительными изменениями активности иммунной системы как на локальном, так и на системном уровне. Неполюценность защитных систем организма проявляется в изменениях клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижении неспецифической резистентности. Большое значение имеют сенсбилизация организма к клеткам собственных тканей и последующее развитие аутоиммунного процесса, направленного против органов репродуктивной системы. Часто при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза наблюдается развитие патологической гиперергической реакции, которая способствует поддержанию воспалительного процесса (увеличение содержания IgG в сыворотке крови, изменение активности цитокинов и значительное повышение уровней иммуноглобулинов всех классов в тканях пораженных органов). Поэтому хронический эндометрит является одним из ключевых компонентов в патогенезе невынашивания беременности. Ранние

репродуктивные потери, характерные для женщин основной группы, подразумевают структурно-функциональную неполноценность эндометрия в зоне имплантации, обусловленной персистенцией инфекции и аутоиммунными нарушениями, которые остаются ведущими в структуре невынашивания [12, 17, 24, 41].

Эндометриоз (17,1 и 5,5%, $p < 0,001$), миома матки (12,8 и 3,5%, $p = 0,001$) также чаще наблюдались у пациенток основной группы. Выявленные нами ранее предрасполагающие факторы нарушений гормонального, иммунного статуса, негативное влияние внешней среды, инфекционно-воспалительные заболевания, повышают риск данной гинекологической патологии у пациенток с ПНБ в анамнезе [30-38]. Наряду с этим у женщин основной группы чаще имеют место оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы (38,9 и 18,0%, $p < 0,001$), в том числе по поводу внематочной беременности (9,0 и 1,0%, $p < 0,001$), трубно-перитонеального бесплодия (7,6 и 2,5%, $p = 0,034$), миомы матки (4,3 и 0,0%, $p = 0,008$). Оперативные вмешательства по поводу эндометриоза (8,1 и 4,5%), доброкачественных новообразований яичников (5,7 и 3,0%), аномалий развития органов репродуктивной системы (1,4 и 0,0%) чаще наблюдались у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля, однако данные показатели не были статистически значимыми.

В рамках работы нами были проанализированы данные о различных экстрагенитальных заболеваниях у женщин исследуемых групп. Нами выявлено, что пациентки основной группы чаще имели различную соматическую патологию (60,2 и 47,0%, $p = 0,009$). Беременные с репродуктивными потерями в анамнезе по сравнению с женщинами группы контроля чаще указывали на наличие хронического гастрита (15,6 и 8,5%, $p = 0,039$), сочетание различной экстрагенитальной патологии (19,0 и 6,5%, $p < 0,001$), что, возможно, связано с более частыми стрессовыми ситуациями, нарушениями пищевого поведения, употреблением алкогольных напитков. Статистически значимых различий частоты встречаемости других соматических заболеваний не было выявлено. При этом женщины основной группы реже по сравнению с женщинами группы контроля оценивали состояние своего здоровья как хорошее (35,6 и 60,0%, $p < 0,001$) и чаще как удовлетворительное (52,1 и 33,0%, $p < 0,001$). Это объясняется более частой заболеваемостью женщин основной группы инфекционными, гинекологическими и соматическими заболеваниями.

Чаще женщины группы контроля считали, что нет необходимости в прегравидарной подготовке, и не готовились к зачатию (24,2% – в основной, 55,0% – в контрольной, $p < 0,001$). Женщины с репродуктивными потерями в анамнезе при планировании беременности чаще проходили обследование (54,5 и 20,5%, $p < 0,001$) и лечение (56,9 и 12,0%, $p < 0,001$) по сравнению с женщинами группы контроля. При этом проанкетированные основной группы планировали беременность за 9 (6–12) месяцев, тогда как в группе контроля – за 5 (2–8) месяцев ($p < 0,001$). Пациентки основной группы вставали на учет в

женскую консультацию в сроке 6 (5-7) недель, тогда как беременные из группы контроля – в 6 (5-8) недель ($p = 0,007$).

7.2. Обсуждение клинических данных

Полное клинико-лабораторное обследование нами было проведено 124 женщинам. Все пациентки основной группы на момент включения в исследование имели клинические признаки угрозы прерывания. При этом угрожающий выкидыш был диагностирован в 64,8% случаев, начавшийся выкидыш – в 35,2%. Отслойка плодного яйца по УЗИ была диагностирована у 11,4% женщин основной группы.

Анализ антропометрических показателей установил, что масса тела и ИМТ пациенток основной группы превышали аналогичные показатели в контрольной, что нами было выявлено ранее. Окружность талии у исследуемых основной группы превысила данный показатель у женщин контрольной группы и составила соответственно 83 (78–90) и 77 (70,5–81,5) см, $p = 0,001$. При этом количество женщин, окружность талии которых соответствовала 80 см и более было большим среди женщин с ПНБ в анамнезе (67,2 и 38,9%, $p = 0,007$). У женщин основной группы отношение окружности талии к окружности бедер превышало изучаемый показатель у женщин с физиологическим течением беременности. Количество беременных с данным показателем, соответствовавшим значению более 0,8, было большим в основной группе женщин (78,7 и 47,2%, $p = 0,002$). Более высокие показатели окружности талии, ИМТ, массы тела, отношения окружности талии к окружности бедер свидетельствуют о нарушении углеводного, жирового обменов, наличии инсулинорезистентности. Нами ранее было установлено, что ожирение и инсулинорезистентность являются факторами риска ПНБ [84, 172, 176].

При анализе лабораторных показателей в ранние сроки беременности выявлено статистически значимое увеличение уровня глюкозы в венозной плазме натощак у женщин основной группы (4,97 (0,55) и 4,05 (0,57) ммоль/л $p < 0,001$). Нарушение толерантности к глюкозе во время беременности является одним из факторов развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, а обусловленные гипергликемией гипоксические повреждения эмбриональных тканей и морфологические нарушения формирующегося фетоплацентарного комплекса повышают риск неблагоприятных исходов. Таким образом, определение уровня гликемии плазмы может быть использовано не только в качестве скринингового теста для выявления нарушений углеводного обмена, но и как предиктор высокого риска невынашивания в ранние сроки беременности, в результате нарушения функционального состояния эндотелия [51].

При оценке лабораторных показателей нами установлены более высокие значения аспартатаминотрансферазы (31,5 (24–40) и 23 (21–25) ед./л ($p < 0,001$) в основной группе, что, вероятно, связано с возможным развитием

стеатогепатоза, доказанными факторами риска развития которого являются нарушение пищевого поведения, гиподинамия, прием алкогольных напитков, нарушение углеводного и жирового обмена, отклонения в гормональном фоне, характерные также для женщин с ПНБ в анамнезе [72, 91, 158, 193, 205, 221]. Повышение протромбинового индекса (111 (100–126) и 107,5 (101,5–109,5)%, $p < 0,001$) у пациенток основной группы по сравнению с контрольной указывает на повышение свертываемости крови, что может иметь связь с наличием вирусного и бактериального инфицирования, антифосфолипидных АТ, вызывающих повреждение клеток эндотелия и мембран тромбоцитов, ингибирующих синтез простагландинов, в результате чего увеличивается адгезия тромбоцитов, уровень тромбоксана, что в целом повышает тромботические риски. Микротромбозы в сосудах формирующегося хориона приводят к его дисфункции, что заканчивается гибелью эмбриона [78, 92, 111, 148, 154].

Пациенткам основной группы нами было проведено комплексное обследование, направленное на установление причины угрозы прерывания беременности и включающее оценку уровня 17-гидроксипрогестерона, АТ к ХГЧ, серологических маркеров антифосфолипидного синдрома, УЗИ. Нами установлено, что гиперандрогения имела место у 18 (20,4%) женщин, антифосфолипидный синдром – у 5 (5,7%). Наличие гиперандрогении у женщин связывают с развитием научно-технического прогресса, повышением физической и психической активности, стрессовыми ситуациями [99, 132]. Нами ранее установлено, что психоэмоциональный стресс, которым характеризуются женщины с угрозой прерывания, является фактором риска рецидивирующих потерь беременности [132], и приводит к абсолютному недостатку прогестерона, формированию дефекта иммунной толерантности у материнского организма, проявляющегося увеличением активности естественных киллеров, снижением продукции противовоспалительных и повышением синтеза провоспалительных цитокинов, что в последующем приводит к нарушению имплантации, инвазии и отторжению эмбриона. Также, гиперандрогения ведет к недостаточности второй фазы цикла, что сопровождается уменьшением уровня прогестерона [102].

Установлено, что антифосфолипидный синдром является возможной причиной угрозы прерывания беременности. Антифосфолипидные АТ – это иммуноглобулины, которые связываются с фосфолипидпротеиновыми комплексами. Их влияние на тромбоциты реализуется тогда, когда отрицательно заряженные фосфолипиды находятся на наружной поверхности мембраны тромбоцитов. Антифосфолипидные АТ вызывают усиление продукции TNF- α , что приводит к нарушению коагуляционного гемостаза маточно-плацентарного кровотока, тромбозу в плаценте и гибели эмбриона. Увеличение продукции TNF- α ведет к редукции желтого тела, снижению выработки прогестерона, цитотоксическому влиянию провоспалительных цитокинов на эмбрион и трофобласт. Также, у женщин с диагностированным

антифосфолипидным синдромом наблюдается уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов [6, 78, 148].

При оценке структуры заболеваемости ИППП, пациентки основной группы чаще указывали на наличие в анамнезе микоплазменной (16,3 и 0,0%, $p = 0,008$), герпетической (18,4 и 0,0%, $p = 0,005$) и цитомегаловирусной (10,2 и 0,0%, $p = 0,036$) инфекций, выявленных методами полимеразной цепной реакции и ИФА. Для установления инфекционного фактора в качестве причины угрозы прерывания и ПНБ в анамнезе нами проводилось иммунологическое исследование методом твердофазного ИФА и оценка содержания IgA, IgM, IgG к *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein – Barr virus*. Нами установлено, что пациентки основной группы по сравнению с группой контроля чаще определяются маркеры острого инфицирования (64,8 и 44,4%, $p = 0,039$), IgA к *Mycoplasma hominis* (14,8 и 2,8%, $p = 0,023$). Также у пациенток с угрозой прерывания беременности и ПНБ в анамнезе чаще по сравнению с контролем выявляются маркеры острой бактериальной микст-инфекции (6,8 и 0,0%, $p = 0,009$). Иммуноглобулины класса G к изучаемым возбудителям чаще определялись у женщин основной группы (97,7 и 77,8%, $p < 0,001$). Маркеры перенесенной бактериальной (76,1 и 66,7%), герпетической (94,9 и 83,3%), микоплазменной (28,7 и 17,1%) инфекции в основной группе женщин выявлялись чаще по сравнению с контролем. Также нами выявлено, что у пациенток основной группы по сравнению с контрольной чаще определялись маркеры перенесенной бактериальной микст-инфекции (47,7 и 27,8%, $p = 0,038$), вирусной микст-инфекции (59,0 и 14,8%, $p < 0,001$), вирусно-бактериальной инфекции (54,2 и 18,5%, $p < 0,001$). При этом статистически значимых различий показателей перенесенной бактериальной и вирусной моноинфекции в исследуемых группах не было выявлено.

Полученные нами результаты согласуются с работами других авторов, согласно которым первое место среди этиологических факторов угрозы прерывания беременности занимает инфекция. В последнее время имеются доказательства о наличии связи неблагоприятных исходов гестации с состоянием микробиоценоза урогенитального тракта. Наличие маркеров смешанного инфицирования рассматривается как возможная причина синергичного влияния патогенов, колонизационной резистентности, заключающейся в неэффективности антибактериальной терапии, что в последующем ведет к персистенции инфекционных агентов [98]. Также, установлено, что персистенция микроорганизмов в эндометрии, не оказывает прямого влияния на плод, а опосредованно через иммунную систему и систему гемостаза является причиной невынашивания, так как под действием инфекционного фактора наблюдается увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, обуславливающее прерывание беременности в ранние сроки. Также

следствием персистенции микроорганизмов в полости матки является хронический эндометрит [12, 17, 24]. Воспаление эндометрия проявляется на уровне трофобласта и децидуальной оболочки и завершается склеротическими изменениями сосудов, что обуславливает нарушение гестационной трансформации спиральных артерий, гипоплазию плаценты, нарушения плодово-плацентарного кровообращения в виде острой или хронической ПН [7, 8, 26, 33, 39, 57]. Кроме того, хронический эндометрит является следствием кюретажа полости матки у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, в результате чего нарушается рецептивность эндометрия, наблюдается относительная прогестероновая недостаточность, цитотоксическое влияние провоспалительных и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов, нарушения иммунологических взаимоотношений маточно-плацентарного комплекса [43, 60].

Анализ проспективного наблюдения показал, что у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля чаще был диагностирован угрожающий поздний выкидыш (42,9 и 2,8%, $p < 0,001$). Угрожающие преждевременные роды отмечались у 32,9% женщин основной группы и у 11,1% – контрольной ($p = 0,007$). При оценке исходов текущей беременности у пациенток исследуемых групп установлено, что неразвивающаяся беременность чаще регистрировалась в основной группе относительно контрольной – у 15,9 и 0,0% соответственно ($p < 0,001$). У 17 (25,4%) женщин основной группы беременность закончилась преждевременными родами, тогда как в контрольной преждевременные роды не наблюдались ($p < 0,001$), при этом чаще в основной группе имели место преждевременные роды в сроке 34–37 недель (12,5 и 0,0%, $p < 0,001$). Осложненное течение текущей беременности у пациенток основной группы связано с установленными нами факторами риска: поздний репродуктивный возраст, репродуктивные потери в анамнезе, стрессовые ситуации, прием алкогольных напитков, урогенитальная инфекция, соматическая патология [99, 158, 165].

При оценке течения родов выявлено, что родоразрешение через естественные родовые пути наблюдалось у 44,8% пациенток основной группы и у 68,6% – контрольной группы ($p = 0,022$). Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар у женщин исследуемых групп на первой минуте составила 7,2 (1,4) и 7,7 (0,52) балла ($p = 0,022$), на пятой минуте – 8,2 (1,4) и 8,7 (0,52) балла ($p = 0,017$) и была выше в группе контроля. При оценке структуры заболеваемости новорожденных установлено, что у детей основной группы женщин чаще по сравнению с контрольной диагностирован респираторный дистресс-синдром (10,4 и 0,0%, $p = 0,002$) и конъюгационная желтуха (23,9 и 8,6%, $p = 0,043$). Отмечалась большая продолжительность пребывания новорожденных у пациенток основной группы в родильном доме (6,7 (3,4) и 5,2 (1,1) суток, $p = 0,001$). Дети у женщин основной группы чаще наблюдались в условиях детской реанимации (6,0 и 0,0%, $p = 0,02$). Перинатальная смертность в основной группе женщин

была выше, чем в контрольной, однако статистически значимых различий выявлено не было (1,5 и 0,0%, $p > 0,05$). Установленные нами неблагоприятные перинатальные исходы возникли в результате различных гестационных осложнений у пациенток с ПНБ в анамнезе [72, 92, 152].

При оценке течения беременности выявлено, что у женщин основной группы, получивших прегравидарную подготовку при планировании настоящей беременности, чаще отмечались своевременные роды (85,3 и 63,6%, $p = 0,042$). Дети таких женщин реже нуждались в наблюдении в условиях детского реанимационного отделения (0,0 и 12,1%, $p = 0,005$) относительно новорожденных пациенток основной группы без прегравидарной подготовки.

Современная концепция профилактики и ранней диагностики осложнений гестации и перинатальной патологии плода направлена на прегравидарный этап («нулевой» триместр) и ранние сроки становления фетоплацентарной системы, поскольку именно в эти периоды начинается «программирование» последующего развития и течения беременности.

В настоящее время общепринятым является реализация ПНБ за счет лютеиновой недостаточности со сниженной продукцией прогестерона или нарушенной гестагенной рецепцией эндометрия. Абсолютная или относительная недостаточность прогестерона приводит к недостаточной децидуальной трансформации эндометрия и повышенной сократительной активности миометрия.

Роль прогестерона для сохранения и прогрессирования беременности определило его место в профилактике и лечении угрозы прерывания. Общеизвестно, что прогестерон способствует секреторной трансформации эндометрия; снижает сократительную активность миометрия, увеличивая потенциал покоя миоцитов; снижает перистальтическую активность маточных труб; увеличивает вязкость цервикальной слизи. Эпоха использования аналогов прогестерона началась после выделения А.Ф. Вутенандт (1934) вещества, обладающего прогестероновой активностью, за что он был удостоен Нобелевской премии, и точной расшифровке структуры прогестерона К.Н. Slotta .

Основным показанием для назначения препаратов натурального и синтетического прогестерона является недостаточность желтого тела, которая обуславливает спорадическое и привычное невынашивание беременности.

Применение препаратов прогестерона обеспечивает, наряду с секреторной трансформацией эндометрия, модуляцию иммунного ответа матери за счет индукции прогестерон-индуцированного блокирующего фактора с последующей продукцией противовоспалительных цитокинов, снижением активности естественных киллеров и лимфокин-активированных клеток. Кроме того, известно, что ПНБ у многих женщин обусловлено наличием хронического эндометрита. Персистенция микроорганизмов характеризуется привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных

киллеров, Т-хелперов и последующим синтезом провоспалительных цитокинов, которые обладают эмбриотоксическим действием, ограничивают инвазию трофобласта, вызывают тромбофилические реакции, приводя к отслойке плодного яйца или развитию первичной плацентарной недостаточности.

Проведение прегравидарной подготовки, включающей использование препаратов прогестерона, а также антибактериальной, иммуномодулирующей терапии, нормализует иммунологические процессы в эндометрии, создает благоприятные условия для последующей имплантации, предотвращает инфекционное поражение эмбриона.

Поэтому использование препаратов прогестерона в качестве прегравидарной подготовки у данной категории женщин находит как клиническое, так и иммунологическое обоснование. Важно отметить, что идентичной натуральному прогестерону по своей структуре молекулой обладает препарат микронизированного прогестерона (Утрожестан). Синтетический прогестерон, имеющий молекулу, отличную от эндогенного прогестерона, обладает и свойствами, отличными от натурального прогестерона.

7.3. Обсуждение иммунологических результатов

В результате иммунологического обследования женщин основной группы нами проведен анализ мембранной экспрессии CD178 (FasL) мононуклеарными клетками периферической венозной крови женщин исследуемых групп в ранние сроки беременности. Нами выявлено, что относительное содержание CD178+ мононуклеарных клеток у женщин основной группы было ниже относительно контрольной группы.

Общеизвестно, что молекула CD178 и его рецептор CD95 (Fas) являются членами суперсемейства фактора некроза опухолей [129]. CD178-позитивные клетки индуцируют апоптоз клеток, на поверхности которых имеется соответствующий рецептор CD95. Fas молекулы экспрессируются на многих типах клеток организма, тогда как CD178 представлен преимущественно на естественных киллерах, активированных лимфоцитах и моноцитах [108, 110, 211]. По CD178-CD95-опосредованному пути происходит апоптоз опухолевых и инфицированных клеток [83, 127].

Данные литературы о характере экспрессии CD178 молекул различными типами клеток во время беременности немногочисленны. Установлено, что при синдроме задержки роста плода увеличивается экспрессия FasL молекул в ткани плаценты, но при сочетании данной патологии с преэклампсией отмечено значительное снижение экспрессии CD178 клетками ворсинчатого трофобласта и эндотелиальными клетками [110]. Увеличение растворимой формы CD178 выявлено при синдроме задержки роста плода также в амниотической жидкости [187]. Сообщается также об отсутствии статистически значимых

различий содержания растворимой формы CD178 при синдроме задержки роста плода [187].

Установлено, что CD178, экспрессируясь на клетках трофобласта, обеспечивает его защиту от атаки со стороны активированных материнских лейкоцитов [108]. Данные литературы о характере экспрессии CD178 молекул при невынашивании беременности неоднозначны. Имеются сведения о том, что при невынашивании беременности экспрессия CD178 децидуальными макрофагами и лимфоцитами повышена [110]. Однако по результатам других работ экспрессия молекулы CD178 в эндометрии у женщин с ПНБ в анамнезе и у женщин без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза сопоставима и даже уменьшается при самопроизвольных выкидышах [108].

В литературе нами не найдено данных, характеризующих экспрессию CD178 молекул мононуклеарными клетками крови женщин с ПНБ в анамнезе. Имеется лишь указание о вовлечении других факторов из семейства TNF в регуляцию апоптоза на системном уровне при различных осложнениях гестации. Так, было выявлено уменьшение содержания растворимой формы фактора TRAIL – фактора, индуцирующего апоптоз при остром пиелонефрите, преэклампсии, ПНБ [120]. Согласно результатам других исследователей, при ПНБ наблюдается увеличение сывороточного содержания TRAIL, в периферической крови новорожденных с хорошими клиническими характеристиками [198]. Поэтому, полученные к настоящему времени результаты различных исследований не позволяют однозначно утверждать о характере системных FasL-зависимых процессов при беременности, осложненной угрозой прерывания у пациенток с ПНБ в анамнезе. Большое число работ свидетельствует об уменьшении активности индукции апоптоза, вызванного факторами из семейства TNF. Поэтому полученные нами данные о низком содержании в периферической крови пациенток с угрозой прерывания CD178+ мононуклеарных клеток согласуются с имеющимися результатами.

Оценка полученных данных об экспрессии CD178 молекул мононуклеарными клетками крови у пациенток основной группы в зависимости от клинических проявлений угрозы прерывания и в зависимости от характера дальнейшего течения гестационного периода показала, что максимально выраженное снижение экспрессии CD178 молекул моноцитами наблюдалось у женщин с наличием признаков начавшегося выкидыша, с угрожающим поздним выкидышем и с ПН. Наиболее выраженное снижение экспрессии CD178 лимфоцитами отмечалось при начавшемся выкидыше. Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженность угнетения апоптоза на системном уровне по CD178-зависимому пути связано с негативными процессами, происходящими в плаценте.

Установлено, что процессы, обусловленные взаимодействием CD95-CD178 молекул, играют значительную роль в регуляции апоптоза в формирующейся плаценте. Известно, что CD178 молекулы способствуют апоптозу гладкомышечных клеток спиральных артерий при инвазии

вневорсинчатого трофобласта во время их трансформации, что является необходимым условием для формирования плаценты и обеспечения питания развивающегося эмбриона [194]. Фибриноидные изменения стенки спиральных артерий ведут к их расширению, обеспечивая достаточный кровоток в плаценте, независимо от воздействия сосудосуживающих факторов [194]. Установлено, что моноциты/макрофаги, экспрессирующие на своей мембране CD178 молекулы, вызывают апоптоз эндотелиальных и гладкомышечных клеток спиральных артерий матки, экспрессирующих на своей поверхности CD95 [194]. Возможно, выявленная нами исходно низкая экспрессия CD178 молекул на поверхности моноцитов крови у пациенток основной группы, в последующем будет определять низкий уровень экспрессии данных молекул децидуальными макрофагами, поскольку пул макрофагов формируется из циркулирующих в крови моноцитов. Все эти процессы могут приводить к нарушениям процессов трансформации спиральных артерий, становления маточно-плацентарного кровотока и преждевременному прерыванию беременности.

Поэтому, выявленное нами снижение мембранной экспрессии молекулы CD178 мононуклеарными клетками периферической крови у пациенток основной группы позволяет нам утверждать об угнетении апоптоз-индуцирующей способности иммунокомпетентных клеток крови при угрозе прерывания, что может неблагоприятно сказываться на процессах трансформации спиральных артерий матки.

На основании полученных нами данных был разработан «Способ прогнозирования угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе», который позволяет по уровню CD178 прогнозировать угрожающий поздний выкидыш [40].

Другим путем индукции апоптоза является взаимодействие LIGHT и его специфических рецепторов. LIGHT – член суперсемейства фактора некроза опухоли, трансмембранный протеин II типа, продуцирующийся моноцитами, гранулоцитами, активированными T-клетками, дендритными клетками [117].

Установлено, что специфическими рецепторами для LIGHT являются HVEM и LT β R, экспрессирующиеся на моноцитах, гранулоцитах, активированных T-клетках, дендритных клетках [216]. Связывание LIGHT с LT β R ведет к апоптозу LT β R+ клеток, а взаимодействие LIGHT с HVEM+ клетками – к активации и пролиферации T-лимфоцитов, что играет ключевую роль в защите клеток от инфекционных агентов [216]. Также известен еще один рецептор LIGHT – растворимый фактор DcR3. Он относится к классу «рецепторов-ловушек» и при связывании с LIGHT нейтрализует его биологический эффект, приводя к угнетению проведения апоптоз-индуцирующего сигнала, вызванного LIGHT [107, 109]. DcR3 – член суперсемейства TNF, не имеет трансмембранного домена. Лигандами DcR3 также являются CD178 и VEGI [139]. DcR3, находясь в растворимой форме,

ингибирует связывание лигандов со специфическими рецепторами, угнетая их биологическое действие. Таким образом, растворимый DcR3 ингибирует индукцию апоптоза по CD178-CD95-пути [146]. Также, DcR3 способен предотвратить провоспалительный эффект, опосредованный VEG1 и CD178 [184].

Влияние DcR3 достаточно детально изучено при опухолях молочной железы, раке яичника, колоректальном раке, опухолях почки, поджелудочной железы, печени, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [107, 109, 119, 136, 139, 146, 223]. При этом особенности регуляции апоптоза опосредованного LIGHT и DcR3 при беременности к настоящему времени недостаточно изучены.

В некоторых работах было установлено, что DcR3 экспрессируются на клетках цито-, синцитиотрофобласта, эндотелии плаценты [220]. Возможно, DcR3 участвует в защите клеток трофобласта от апоптоза, опосредованного LIGHT [220]. Однако исследования о его системной продукции при угрозе прерывания беременности отсутствуют. Системная и локальная продукция LIGHT изучались при преэклампсии. Было выявлено, что развитие этой патологии при беременности связано с повышением уровня LIGHT в периферической крови и в ткани плаценты [220].

Согласно нашим результатам, статистически значимых различий в сывороточном содержании LIGHT и DcR3 у пациенток исследуемых групп не наблюдалось. Повышение сывороточного содержания LIGHT и DcR3 выявлялось преимущественно у женщин группы контроля. Возможно, при физиологическом течении беременности LIGHT и его рецепторы участвуют в индукции процессов апоптоза. Полученные нами результаты, при изучении сывороточного содержания данных показателей у пациенток основной группы, свидетельствуют о меньшей вовлеченности LIGHT и DcR3 в регуляцию апоптоза на системном уровне при угрозе прерывания. Однако необходимо отметить, что нами установлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между показателями сывороточного уровня LIGHT и DcR3 у женщин основной группы. Возможно повышение системной продукции LIGHT при угрозе прерывания сопровождается избыточным уровнем продукции его «рецептора-ловушки», что определяет угнетение процессов апоптоза на системном уровне, опосредованного действием LIGHT.

Также нами было установлено, что повышение содержания DcR3 в сыворотке крови беременных исследуемых групп, связано с развитием ПН. Выявлено, что DcR3 участвует в регуляции ангиогенеза, за счет модуляции активности VEG1 [220]. Видимо, участие DcR3 в формировании ПН определяется именно этим взаимодействием [220]. На основании полученных результатов нами был разработан «Способ прогнозирования развития плацентарной недостаточности во второй половине беременности» [39]. Сущность его состоит в том, что на ранних сроках беременности в сыворотке крови женщин

определяют уровень DcR3 и при его значении более 0,87 пг/мл прогнозируют плацентарную недостаточность во второй половине беременности.

Общеизвестно, что цитокины, синтезируемые клетками иммунной системы, играют значительную роль в регуляции механизмов апоптоза. Установлено, что TNF- α тесно связан с функцией Th1-клеток, а индукция воспалительного ответа приводит к гибели плода и досрочному прерыванию беременности [165, 194], тогда как высокое содержание IL-10 в сыворотке крови предопределяет физиологическое течение беременности [95].

Поэтому в ходе нашей работы мы определили характер внутриклеточной продукции цитокинов IL-10 и TNF- α в популяции моноцитов у пациенток основной группы для уточнения характера регуляции апоптоза цитокинами при угрозе прерывания беременности и ПНБ в анамнезе. Популяция моноцитов была выбрана в качестве объекта для исследования поскольку наиболее выраженные изменения апоптозиндуцирующей активности, зависящие от выраженности клинических симптомов, были выявлены нами именно в популяции моноцитов. Оценка внутриклеточной продукции цитокинов показала, что у пациенток основной группы наблюдались более низкие показатели относительного количества IL-10+ моноцитов относительно данного показателя контрольной группы. При анализе относительного количества TNF- α + моноцитов выявлено его повышение у женщин с угрозой прерывания ранних сроков с ПНБ в анамнезе относительно группы контроля.

Литературные данные подтверждают важную роль TNF- α в регуляции материнского иммунного ответа при беременности. Известно, что TNF- α опосредует воспалительные эффекты других цитокинов, например, IFN- γ , активирующего естественные киллеры, CD8+ лимфоциты, запуская цитотоксические реакции, синтез провоспалительных цитокинов, апоптоз клеток трофобласта, эндотелиальных клеток плаценты, приводя к прерыванию беременности [106, 133]. Увеличение продукции TNF- α , индуцированной инфекционными агентами, также ведет к редукции желтого тела [132]. Известно, что усиление выработки TNF- α определяет направленность иммунного ответа в сторону Th1 типа, являющегося неблагоприятным для развития плода [133]. Возможно, установленное нами повышение относительного количества TNF- α моноцитами указывает на смещение баланса Th1/Th2 в сторону преобладания цитотоксических иммунных реакций. Также, известно, что TNF- α способен индуцировать апоптоз клеток через свой специфический рецептор TNFR1. Установлено, что TNFR1 экспрессируется клетками синцитиотрофобласта в значительных количествах [192]. Поэтому повышенная выработка TNF- α может приводить к усилению апоптоза в формирующейся плаценте, препятствуя ее физиологическому развитию. Вероятно, высокое содержание TNF- α + моноцитов определяет усиление продукции этого цитокина и децидуальными макрофагами, которые, формируются из популяции циркулирующих моноцитов.

Одной из причин ПНБ является стресс [99]. Ранее нами описано, что пациентки с ПНБ в анамнезе характеризуются неблагополучием в семейной жизни, занятостью умственным трудом, влиянием неблагоприятных профессиональных факторов, что ведет к нарушениям психоэмоционального состояния. По литературным данным, под действием стрессовых факторов наблюдается стимуляция выработки TNF- α клетками маточно-плацентарного компартмента, приводя к угрозе прерывания беременности [132]. Также, известно, что абдоминальная жировая ткань продуцирует TNF- α , избытком которой характеризуются пациентки основной группы [192]. что по нашим данным, является одним из факторов риска угрозы прерывания беременности ранних сроков и ПНБ в анамнезе. Таким образом, возможная реализация риска невынашивания в ситуациях, когда женщины подвержены влиянию стрессовых факторов и имеющих избыточную массу тела, может быть обусловлена повышением выработки TNF- α моноцитами под влиянием указанных факторов.

IL-10 – цитокин, непосредственно участвующий в регуляции механизмов апоптоза. Установлено, что IL-10 обеспечивает защиту трофобластных клеток от апоптоза за счет увеличения экспрессии CD178 на их поверхности, предотвращая развитие цитотоксических реакций со стороны лимфоцитов матери в отношении клеток эмбрионального происхождения [95]. Показано также, что уменьшение содержания IL-10+ моноцитов у пациенток основной группы приводит к угнетению апоптоза цитотоксических лимфоцитов, способствуя рецидивированию невынашивания беременности [95]. Полученные нами данные свидетельствуют о существенном уменьшении внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами крови женщин с угрозой невынашивания. Также, в основной группе нами выявлены две отрицательные корреляционные связи между количеством IL-10+ моноцитов и уровнем CD178+ лимфоцитов, а также сывороточным содержанием LIGNT. Эти результаты позволяют предположить вероятность непосредственного участия IL-10 в регуляции как FasL-опосредованной, так и LIGNT-зависимой индукции апоптоза, а сниженный уровень его выработки моноцитами, установленный нами, способен определять нарушение инициации апоптоза по этим путям при угрозе прерывания беременности.

Также установлено, что IL-10, наряду с TGF- β , способствует формированию пула регуляторных T-клеток, которые участвуют в угнетении иммунного ответа [132, 173]. Считается, что с наступлением беременности активность регуляторных T-клеток увеличивается, что является одним из защитных иммунных механизмов, предотвращающих развитие иммунного ответа материнского организма в отношении клеток эмбриона [196]. У женщин с невынашиванием активность регуляторных T-клеток угнетена [173, 196]. Поэтому установленное нами снижение продукции IL-10 моноцитами возможно отражает нарушение активности регуляторных реакций на системном уровне при развитии угрозы прерывания.

Нами также установлена взаимосвязь между особенностями инфицирования пациенток основной группы и характером экспрессии CD178 молекул, внутриклеточной продукции IL-10, TNF- α моноцитами и сывороточным уровнем DcR3.

По нашим результатам, в случаях наличия у женщин маркеров острой бактериальной инфекции наблюдается повышение сывороточного уровня DcR3, при наличии в крови пациенток IgM АТ к *Chlamydia trachomatis* – снижение относительного количества CD178+ лимфоцитов.

В случаях присутствия в крови женщин IgG АТ к инфекционным агентам бактериальной природы (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*) мы отметили снижение CD178+ моноцитов, увеличение уровня TNF- α + моноцитов и сывороточного уровня DcR3.

При наличии у пациенток основной группы маркеров острого инфицирования Epstein – Barr virus наблюдалось снижение относительного количества CD178+ лимфоцитов, IL-10+ моноцитов.

В литературных источниках отсутствуют сведения о влиянии инфекционных агентов на особенности механизмов апоптоза на системном уровне при беременности. Однако полученные нами данные согласуются с описанными результатами, которые свидетельствуют об угнетении апоптоз-индуцирующей функции клеток иммунной системы при наличии инфицирования вне гестационного периода [82, 127].

Установлено, что вирусная инфекция, в частности Epstein – Barr virus, приводит к угнетению апоптоза [34]. Вирус назван в честь английского вирусолога профессора Майкла Энтони Эпштейна и его аспирантки Ивонны Барр, описавших его в 1964 году.

Выявлены различные механизмы, приводящие к нарушению процессов апоптоза, включающиеся при инфицировании Epstein – Barr virus, когда инфицированная клетка продуцирует около 100 генов: в латентную фазу – шесть ядерных антигенов EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, три мембранных протеина LMP-1, -2A и -2B, две ядерных РНК и транскрипционную область BART, кодирующую мРНК Epstein – Barr virus; в активную фазу – BZLF1, BHRF1 и BALF1 [113].

Большая часть функций этих генов изучена. Так, EBNA1 участвует в активации вирусного промоутера, необходим для репликации вируса [137]. EBNA1, EBER и вирусная мРНК способствуют клеточной пролиферации, угнетают апоптоз преимущественно пораженных клеток [137]. Антиапоптотическое действие EBNA1 до конца не изучено. Некоторые исследования установили, что EBNA1 запускает пролиферацию пораженных клеток даже в отсутствие других факторов при наличии вирусного инфицирования [114]. EBER вовлечен участвует в нарушении механизмов апоптоза за счет индукции экспрессии антиапоптотического фактора – Bcl-2 [124].

Другим протеином Epstein – Barr virus является LMP1, который приводит к пролиферации пораженных клеток, модулируя сигналы через TNF-рецептор за счет связывания с STAR1 и STAR2 доменами лиганд-независимым способом [113, 114]. В последующем эти домены связываются с факторами, ассоциированными с TNF-рецепторами (TRAFs) и доменами смерти, ассоциированными с TNF-рецепторами (TRADDs) [137]. Взаимодействие с TRAF и TRADD молекулами индуцирует сигнальный каскад, в результате которого наблюдается активация JNK, NFκB и PI3K пути. Активация этих ключевых сигналов индуцирует клеточный рост и антиапоптотические факторы, включающие Bcl-2 и A20 [124].

В активную фазу вирусные белки также участвуют в регуляции механизмов апоптоза. Например, BARF1 и BZLF1 белки кодирующие вирусные транскрипционные факторы, переводят латентную фазу инфицирования в активную, угнетая экспрессию антиапоптотических протеинов Bcl-2 и Bcl-xL, регуляцию главного комплекса гистосовместимости II типа, связанного с Th2 типа [124]. Известно, что BHRF1 защищает различные клетки от апоптоза, индуцированного внешними стимулами, TNF-α, активированными моноцитами [113]. В конечном итоге антиапоптотические импульсы, запускаемые Epstein – Barr virus, блокируют проведение апоптотического сигнала, препятствуют гибели инфицированных клеток и элиминации вирусного агента [114]. Согласно нашим данным, наличие маркеров IgM Epstein – Barr virus у женщин с невынашиванием ассоциировалось с угнетением апоптоз-индуцирующей функции лимфоцитов. Видимо, в дополнение к уже описанным молекулярным механизмам, включающим в инфицированных Epstein – Barr virus клетках антиапоптотические сигналы, угнетение CD178-опосредованного апоптоза лимфоцитов играет важную роль в инфицировании Epstein – Barr virus женщин с невынашиванием.

В настоящее время считается доказанной важная роль вирусной инфекции, в том числе и Epstein – Barr virus, в патогенезе ПНБ [113, 114, 124], причем, как указывает ряд авторов, чем меньше срок, тем выше вероятность прерывания беременности и формирования пороков развития плода [137]. Установлено, что в случаях инфицирования Epstein – Barr virus, IgG к VCA выявляется у женщин в течение всего гестационного периода, незначительно снижаясь к концу беременности, вызывая нарушение механизмов клеточного и гуморального звеньев иммунитета, приводя к нарушению нормального развития плода [137]. Полученные нами данные о снижении содержания CD178+ лимфоцитов у женщин с угрозой прерывания при наличии IgM Epstein – Barr virus хорошо согласуются с имеющимися данными литературы.

Другой фактор, регулирующий апоптоз, по нашим данным, был вовлечен в регуляцию противoinфекционного ответа у женщин основной группы. Мы выявили, что наличие маркеров острой бактериальной инфекции у женщин с невынашиванием связано с повышением сывороточного содержания DcR3. По данным литературы, увеличение DcR3 выявляется при наличии маркеров

острого или хронического инфицирования. Так, исследования других авторов показали повышение содержания растворимого DcR3 в активную фазу вирусного гепатита В [127], при начальных проявлениях саркомы Капоши [119], геморрагической лихорадке с почечным синдромом [112], активной форме туберкулеза [82], сепсисе [139]. Возможно, повышенная продукция DcR3 угнетает апоптоз и воспалительный процесс, препятствует элиминации инфекционного агента, приводя к хронизации инфекции.

Установленное нами снижение выработки моноцитами противовоспалительного цитокина IL-10 и повышение синтеза моноцитами провоспалительного цитокина TNF- α на фоне бактериального и вирусного инфицирования также хорошо согласуется с литературными данными, поскольку отражают усиление системных воспалительных реакций, при которых, как правило, развивается хронический инфекционный процесс [5, 6, 58].

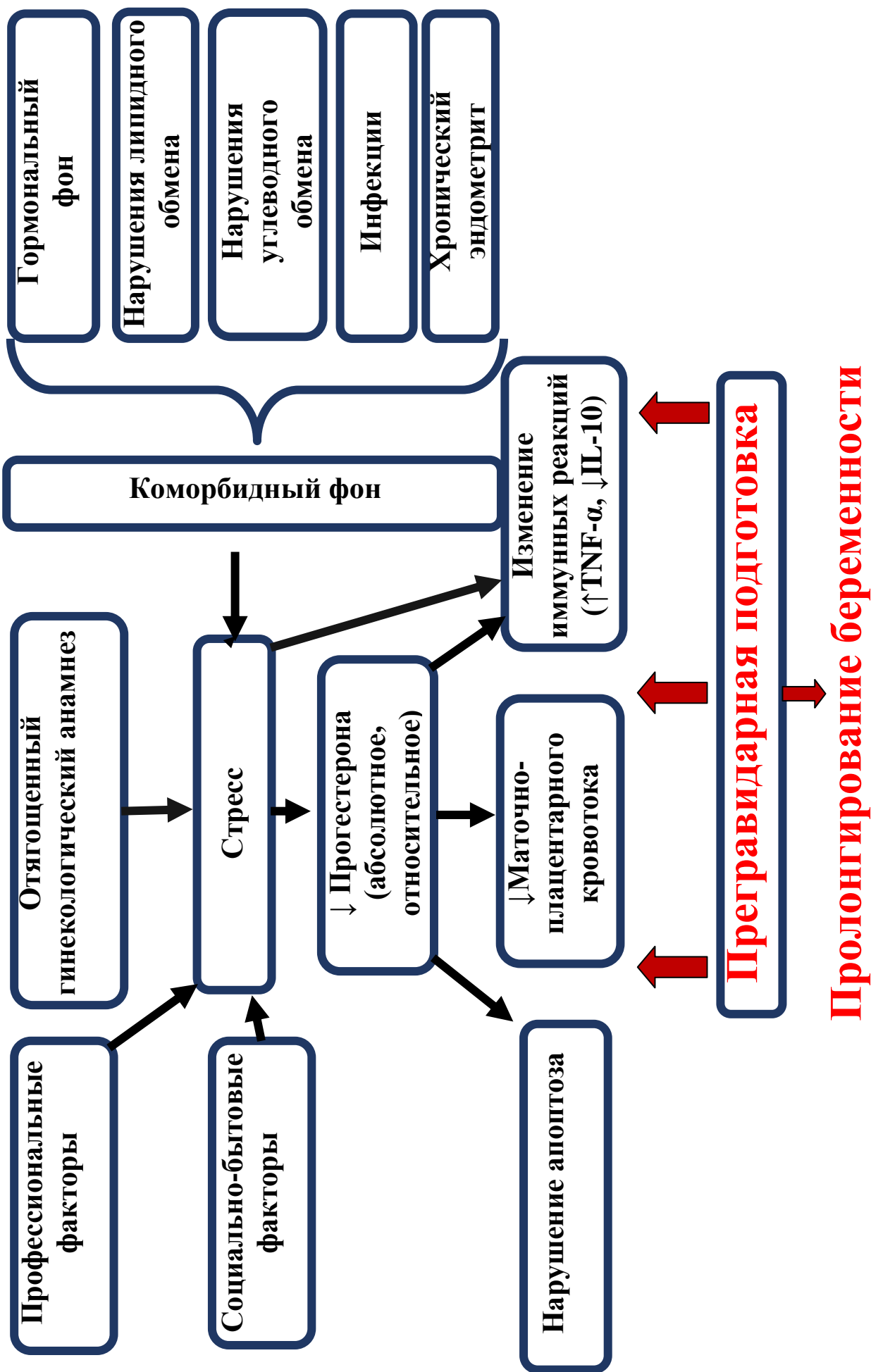
Таким образом, угроза прерывания беременности ранних сроков у женщин с ПНБ в анамнезе связана с угнетением индукции апоптоза на системном уровне по CD178-зависимому пути в результате нарушения апоптозиндуцирующей способности лимфоцитов и моноцитов крови. Прямая зависимость выраженности нарушений угнетения CD178-зависимого апоптоза от клинических проявлений угрозы невынашивания позволяет утверждать о непосредственном вовлечении CD178+ мононуклеарных клеток в иммунные механизмы прерывания беременности ранних сроков. Индукция апоптоза по LIGHT-пути, видимо, не играет существенной роли в механизмах патогенеза невынашивания, однако увеличение сывороточного уровня «рецептора-ловушки» DcR3 в крови женщин с развившейся в последующем ПН свидетельствует о вероятном вовлечении этого фактора в процессы роста и развития плаценты. Угнетение активности проапоптотических реакций у женщин основной группы, возможно, определяется нарушением цитокинового контроля апоптоза, проявляющегося уменьшением продукции моноцитами IL-10 и повышением синтеза ими TNF- α . Выявленная прямая связь между угнетением регуляции апоптоза на системном уровне и наличием у пациенток маркеров бактериального и вирусного инфицирования позволяет говорить о том, что реализация повреждающего воздействия инфекционного фактора при угрозе прерывания беременности происходит на фоне максимально выраженного угнетения апоптоза по FasL-зависимому пути, повышения активности реакций, обусловленных «рецептором-ловушкой» DcR3 и дисбаланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, под влиянием факторов репродуктивного анамнеза, социально-бытовых, профессиональных факторов риска с последующим психоэмоциональным стрессом, при нарушении гормонального фона, липидного, углеводного обменов, наличии урогенитальной инфекции и хронического эндометрита наблюдается уменьшение уровня прогестерона, приводящее к увеличению выработки TNF- α , снижению продукции IL-10,

нарушениям процессов апоптоза, маточно-плацентарного кровотока и гибели эмбриона. Проведение прегравидарной подготовки препаратами прогестерона, а также выявление и коррекция факторов риска, нормализация клинических и лабораторных показателей, противовоспалительное, антибактериальное, иммуномодулирующее лечение, оптимизирует иммунологические процессы в эндометрии, создает благоприятные условия для последующей имплантации, предотвращает инфекционное поражение эмбриона и предупреждает осложнения гестационного периода и неблагоприятные перинатальные исходы.

Суммируя полученные данные, роль прегравидарной подготовки в профилактике угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания можно представить следующей схемой.

Схема 7.3.1.1. Прегавидарная подготовка и пролонгирование беременности.



Таким образом в результате проведенной работы мы сделали следующие выводы: факторами риска угрозы прерывания беременности на ранних сроках и привычного невынашивания являются возраст женщин и мужчин старше 35 лет (OR = 1,81; OR = 1,36), повторный брак (OR = 1,86), возраст вступления в брак старше 25 лет (OR = 1,39), занятость интеллектуальным трудом (OR = 1,79), нервно-психическое воздействие в ходе рабочей деятельности (OR = 1,39), употребление алкогольных напитков до и во время беременности (OR = 1,76), наследственная отягощенность по самопроизвольным выкидышам (OR = 1,39), мертворождению (OR = 1,98), наличие в анамнезе внематочной беременности (OR = 1,99), инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (OR = 1,55), в том числе микоплазменной инфекции (OR = 1,77), острого/хронического сальпингоофорита (OR = 1,64), острого/хронического эндометрита (OR = 2,12), эндометриоза (OR = 1,59), оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы (OR = 1,59), в частности по поводу миомы матки (OR = 1,99), трубно-перитонеального бесплодия (OR = 1,52), хронический гастрит (OR = 1,34), избыточная масса тела (OR = 1,29), сочетание экстрагенитальных заболеваний (OR = 1,58). Также для женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках и привычным невынашиванием в анамнезе характерны более высокая частота осложнений настоящей беременности (неразвивающаяся беременность, угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды), родов (преждевременные роды, оперативное родоразрешение), неблагоприятные перинатальные исходы (недоношенность новорожденных). Для женщин с угрозой прерывания на ранних сроках и привычным невынашиванием в анамнезе при условии проведения прегравидарной подготовки при планировании настоящей беременности характерно снижение частоты преждевременных родов, в том числе индуцированных, и пребывания новорожденных в условиях детского реанимационного отделения и второго этапа выхаживания недоношенных детей. Кроме того, при угрозе прерывания беременности на ранних сроках и привычном невынашивании в анамнезе в периферической крови пациенток снижена апоптозиндуцирующая способность моноцитов и лимфоцитов по сравнению с контрольной группой, при этом максимально выраженное снижение наблюдается у женщин с начавшимся выкидышем. У пациенток с угрозой прерывания беременности на ранних сроках и привычным невынашиванием в анамнезе реализация повреждающего воздействия инфекционного фактора происходит на фоне угнетения апоптозиндуцирующей способности моноцитов и лимфоцитов по FasL-зависимому пути, повышения активности реакций, обусловленных рецептором DcR3, и дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. Снижение относительного количества CD178+ моноцитов (37,7% или менее) в первом триместре гестации у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках и привычным невынашиванием в анамнезе позволяет прогнозировать угрожающий поздний выкидыш. Повышение содержания DcR3 в сыворотке

крови более 0,87 пг/мл у беременных в первом триместре гестации позволяет прогнозировать плацентарную недостаточность во второй половине беременности.

На основании полученных данных мы рекомендуем при планировании и ведении беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе учитывать, что наиболее значимыми факторами риска угрозы прерывания на ранних сроках и привычного невынашивания являются наличие в анамнезе острого/хронического эндометрита (ОР = 2,12), оперативного вмешательства по поводу миомы матки (ОР = 1,99), внематочной беременности (ОР = 1,99), отягощенная наследственность по материнской линии по мертворождению (ОР = 1,98), повторный брак (ОР = 1,86), возраст женщины старше 35 лет (ОР = 1,81), занятость интеллектуальным трудом (ОР = 1,79). Для прогнозирования угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках и привычным невынашиванием в анамнезе рекомендуется определять в периферической венозной крови относительное количество CD178+ моноцитов и при его значении, равном или менее 37,7%, прогнозировать угрожающий поздний выкидыш с точностью 97,6%, чувствительностью 100% и специфичностью 92,3%. Для прогнозирования плацентарной недостаточности во второй половине беременности рекомендуется определять в сыворотке крови женщин в первом триместре гестации содержание DcR3 и при его значениях более 0,87 пг/мл прогнозировать плацентарную недостаточность с точностью 91,6%, чувствительностью 80,0% и специфичностью 95,6%. Для улучшения перинатальных исходов всем женщинам с ПНБ в анамнезе показано проведение прегравидарной подготовки с обязательным использованием препаратов прогестерона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SP	субстанция P
TNF	фактор некроза опухоли
IFN γ	интерферон гамма
IL	интерлейкин
AIF	apoptosis inducing factor
Araf-1	apoptotic protease activating factor-1
IAP	inhibitor of apoptosis proteins
NF- κ B	nuclear factor kappa B
LIGHT	подобный лимфотоксину индуцибельный белок, конкурирующий с гликопротеином D за связывание с HVEM на Т-клетках
LT β R	lymphotoxin β receptor
HVEM	herpes virus entry mediator
DcR3	Decoy receptor 3
VEGI	ингибитор роста сосудистого эндотелия
ЛПС	липополисахариды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ПКГД	психологический компонент гестационной доминанты
мАТ	моноклональные антитела
FITC	флюоресцин изотиоционат
PE	фикоэритрин
Ig	иммуноглобулин
АТ	антитела
ОР	относительный риск
ДИ	доверительный интервал
ROC	кривая операционных характеристик
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передаваемые преимущественно половым путем
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
17-ОНР	17-гидроксипрогестерон
ИФА	иммуноферментный анализ
ПН	плацентарная недостаточность
ПНБ	привычное невынашивание беременности

Список литературы

1. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т. 21. № 4. С. 37-41.
2. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. Характеристика факторов апоптоза у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности. Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 5. С. 259.
3. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 3. С. 35-39.
4. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2018; 800 с.
5. Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Вишнякова П.А., Высоких М.Ю., Марей М.В., Бобров М.Ю. и др. Митохондриальные белки микровезикул плазмы периферической крови как триггеры асептических воспалительных реакций у женщин с угрожающим и привычным выкидышем и физиологическим течением беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 42-8.
6. Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. Провоспалительные факторы митохондриального происхождения в патогенезе привычных выкидышей и ранних преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 5-9.
7. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14 (2): 14-23.
8. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Медицинская иммунология. 2014; 16 (6): 539-550.
9. Гинекология: учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1000 с.
10. Гинекология. Клинические лекции: учебное пособие / В. В. Баринов, В. М. Здановский, О. Ю. Игнатченко [и др.] ; под ред. О. В. Макарова. — М. : Гэотар-Медиа, 2010. — 352 с.
11. Гмошинская, М. В. Изучение пищевого поведения беременных женщин в Москве / М. В. Гмошинская, И. Я. Конь // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 3. — С. 115—118.
12. Гомболевская Н.А., Бурменская О.В., Демура Т.А., Марченко Л.А., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. и др. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в

эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 35–40.

13. Гуркина, Е. Ю. Нарушения питания у беременных женщин. Е. Ю. Гуркина, С. А. Зорина // *Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2011. — № 6. — С. 37—39.

14. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // *Сахарный диабет*. — 2012. — № 4. — С. 4—10.

15. Доброхотова, Ю. Э. Невынашивание беременности. Инфекционные факторы / Ю. Э. Доброхотова. — М., 2011. — 16 с.

16. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 5-10.

17. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 125-32.

18. Добряков, И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. — СПб., 2010. — 234 с.

19. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // *Фарматека*. — 2010. — № 15. — С. 28—33.

20. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М. А. Левкович, В. А. Линде, В. О. Андреева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 8 (1). — С. 10—14.

21. Кан Н.Е., Сироткина Е.А., Тютюнник В.Л., Высоких М.Ю., Курчакова Т.А., Володина М.А. и др. Особенности антиоксидантной защиты беременных в системе «мать-плацента-плод» при внутриутробной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2016; 1: 40-6.

22. Катастрофический антифосфолипидный синдром у беременной с системной красной волчанкой / Т. В. Кирсанова, Н. К. Тетрашвили, А. А. Дьяконова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 5. — С. 97—102.

23. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными ранними потерями беременности в анамнезе / З. С. Ходжаева, Е. В. Мусиенко // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 8. — С. 61—65.

24. Коган Е.А., Гомболевская Н.А., Демура Т.А., Марченко Л.А., Бурменская О.В., Файзуллина Н.М. и др. Роль toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в патогенезе хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2015; 12: 81-88.

25. Комбинированная форма тромбофилии на фоне герпесвирусной инфекции в генезе синдрома привычной потери плода / Т. И. Долгих, С. В.

Баринов, Т. В. Кадцина, Б. Л. Басин // Рос. иммунологический журн. — 2012. — Т. 6, № 2. — С. 49—50.

26. Кометова В.В., Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Маланина Е.Н., Богдасаров А.Ю., Вознесенская Н.В. Особенности содержания плацентарного, тромбоцитарного и сосудистого эндотелиального факторов роста в сыворотке крови у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, ассоциированными с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 74-80.

27. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Титченко Ю.П., Овчинникова В.В. и др. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Учебное пособие. СПб.; 2014. 31 с.

28. Кречетова Л.В., Степанова Е.О., Николаева М.А., Вторушина В.В., Голубева Е.Л., Хачатрян Н.А. и др. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем при предгестационной иммуноцитотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 4: 37-43.

29. Кречетова Л.В., Хачатрян Н.А., Тетрашвили Н.К., Вторушина В.В., Степанова Е.О., Голубева Е.Л. и др. Динамика выработки антиотцовских антилейкоцитарных антител при иммунизации алогичными клетками женщин с привычным выкидышем. *Акушерство и гинекология*. 2015; 3: 16-20.

30. Крошкина, Н. В. Особенности функционального состояния клеток макрофагального ряда у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков / Н. В. Крошкина, А. И. Малышкина, Т. А. Можаяева // Вестн. Уральской медицинской академической науки. — 2010. — № 2 (1). — С. 154—155.

31. Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Особенности сывороточного содержания dcr3 на ранних сроках беременности при привычном невынашивании. *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. № 3. С. 264.

32. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. *Гинекология*. 2016; 18(2): 44-50.

33. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мартынова Н.В. и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 9: 64-71.

34. Малышкина, А.И. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки: дис. ... доктор. мед. наук : 14.00.36 / Малышкина Анна Ивановна. — Москва, 2007. — 254 с.

35. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В., Жолобов Ю.Н., Козырина А.А., Кулиева Е.Ю. и др. Медико-социальная характеристика беременных женщин Иваново. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. Т. 14. № 4. С. 9-12.

36. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В., Жолобов Ю.Н., Козырина А.А., Кулиева Е.Ю. и др. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 6. С. 43-48.

37. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В., Жолобов Ю.Н., Козырина А.А., Кулиева Е.Ю., Назаров С.Б. Особенности пищевого поведения беременных женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 3. С. 73-75.

38. Малышкина А.И., Назарова А.О., Жолобов Ю.Н., Батрак Н.В., Козырина А.А., Кулиева Е.Ю., Назаров С.Б. Социально-гигиеническая характеристика беременных, проживающих в центральной части европейской территории Российской Федерации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 5. С. 32-35.

39. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Способ прогнозирования развития плацентарной недостаточности во второй половине беременности. Патент на изобретение RU 2600791 С1, 27.10.2016. Заявка № 2015120109/15 от 27.05.2015.

40. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Способ прогнозирования угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе. Патент на изобретение RU 2592241 С1, 20.07.2016. Заявка № 2015117959/15 от 13.05.2015.

41. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., Агеева Т.А., Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Омигов В.В., Айдагулова С.В. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 65-73.

42. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркеры акушерского антифосфолипидного синдрома. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 5-12.

43. Милованов А.П. Эмбриохориальная недостаточность: анатомофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы. Архив патологии. 2014; 76(3): 4-8.

44. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса / В. И. Краснопольский, Т. Г. Тареева, В. В. Малиновская [и др.] — М., 2012. — 36 с.

45. Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Павлович С.В., Савельева Н.А., Наговицына М.Н. и др. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 97-106.

46. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы / А. И. Макаров, С. Н. Буянова, О. Г., Иванова, А. П. Линник // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2012. — № 5. — С. 10—16.

47. Пителимова Л.Н., Загороднева Е.А., Гумилевский Б.Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 33-38.

48. Причины невынашивания беременности / И. А. Аполихина, М. Г. Шнейдерман, Т. А. Тетерина, Е. А. Горбунова // *Гинекология*. — 2013. — № 15 (5). — С. 60—65.

49. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М. М. Зиганшина, Л. В. Кречетова, Л. В. Ванько [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 4. — С. 4—9.

50. Прогностическая значимость клинико-anamnestических, микробиологических и биохимических факторов в генезе ранних репродуктивных потерь, не связанных с хромосомными аномалиями плода / И. А. Газиева, И. И. Ремизова, Г. Н. Чистякова [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. — 2014. — № 5. — С. 54—59.

51. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., Базина М.И., Башмакова Н.В., Боровкова Л.В. и др. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2). *Акушерство и гинекология*. 2018; 8: 111-21.

52. Свободная эмбриональная ДНК в плазме крови как предиктор самопроизвольных потерь беременности у женщин с привычным выкидышем / Н. И. Федорова, Н. К. Тетрашвили, Л. З. Файзуллин // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 6. — С. 9—14.

53. Сельков, С. А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С. А. Сельков, Д. И. Соколов // *Журн. акушерства и женских болезней*. — 2010. — Т. LIX, вып. 1. — С. 6—10.

54. Сельков, С. А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С. А. Сельков, О. В. Павлов // *Журн. акушерства и женских болезней*. — 2010. — Т. LIX, вып. 1. — С. 122—129.

55. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. — М. : МИА, 2010. — 536 с.

56. Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Крошкина Н.В., Батрак Н.В. Особенности регуляции fas-зависимого апоптоза при привычном невынашивании беременности ранних сроков. *Российский иммунологический журнал*. 2017. Т. 11(20). № 3. С. 510-512.

57. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Самара: Офорт; 2014. 239 с.

58. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 1. — С. 128—136.

59. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А. и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 3: 11-15.
60. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 64 с.
61. Тетруашвили, Н. К. Программа обследования и предгестационной подготовки пациенток с привычным выкидышем / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 6. — С. 87—91.
62. Трифонова Е.А., Ганьжа О.А., Габидулина Т.В., Девятьярова Л.Л., Сотникова Л.С., Степанов В.А. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных мета-анализов. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 14-20.
63. Трухан, Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта / Д. И. Трухан // *Гастроэнтерология*. — 2014. — № 2. — С. 10—15.
64. Фатеева Н.В., Перетятко Л.П. Морфо-функциональные критерии несостоятельности эндометрия при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(S): 564-565.
65. Хириева П.М., Мартынов С.А., Ежова Л.С., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности эндометрия при внутриматочных синехиях: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 48-54.
66. Ходжаева, З. С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины / З. С. Ходжаева // *Гинекология*. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 12—16.
67. Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К., Бурменская О.В., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в реализации привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3: 5-10.
68. Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Саидов Н.Х., Корнюшина Е.А. и др. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3: 72-7.
69. Шумская Е.И., Якубовский Г.И., Кадыкаова А.И., Гвоздевская Т.О. Анализ цитогенетических факторов привычного невынашивания беременности в Рязанской области за период с 1986 по 2018 гг. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4 (приложение): 100-101.
70. Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3: 54-62.
71. A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors / A. Kokcu, E. Yavuz, H. Celik, D. Bildircin // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2012. — Vol. 286 (5). — P. 1283—1289.

72. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi, R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / R. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi, D. K. Ali, H. M. Tal-khan // *J. Egypt Soc. Parasitol.* — 2013. — Vol. 43 (1). — P. 125—132.
73. Aberrant expression and function of death receptor-3 and death decoy receptor-3 in human cancer / Z. Ge, A. J. Sanders, L. Ye, W. G. Jiang // *Exp. Ther. Med.* — 2011. — Vol. 2 (2). — P. 167—172.
74. Aberrant expression of decoy receptor 3 in human breast cancer: relevance to lymphangiogenesis / Q. Wu, Y. Zheng, D. Chen [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 188 (2). — P. 459—465.
75. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (8). — P. 2297—2303.
76. Aiba, Y. The Role of TL1A and DR3 in Autoimmune and Inflammatory Diseases / Y. Aiba, M. Nakamura // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2. — P. 1—9.
77. Alijotas-Reig, J. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage / J. Alijotas-Reig, C. Garrido-Gimenez // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2013. — Vol. 68 (6). — P. 445—466.
78. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β 2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestational weeks / M. S. Sater, R. R. Finan, F. M. Abu-Hijleh [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2012. — Vol. 163 (2). — P. 170—174.
79. Antitrophoblast antibodies are associated with recurrent miscarriages / N. Rogenhofer, R. Ochsenkühn, V. von Schönfeldt [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97 (2). — P. 361—366.
80. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study / N. Mevorach-Zussman, A. Bolotin, H. Shalev [et al.] // *J. Med. Perinat.* — 2012. — Vol. 40 (5). — P. 495—501.
81. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer / M. Hassan, H. Watari, A. AbuAlmaaty [et al.] // *Biomed Res Int.* — 2014. — Jun; 12.
82. Apoptosis-associated biomarkers in tuberculosis: promising for diagnosis and prognosis prediction / C. C. Shu, M. F. Wu, C. L. Hsu [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2013. — Jan; 28, Vol. 13. — P. 45.
83. Aronin A., Amsili S., Prigozhina T.B. et al. Highly efficient, in-vivo Fas-mediated apoptosis of B-cell lymphoma by hexameric CTLA4-FasL. *J. Hematol. Oncol.* 2014; 7(1): 64.
84. Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a meta-analysis / Z. L. Li, H. F. Xiang, L. H. Cheng [et al.] // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* — 2012. — Vol. 47 (12). — P. 915—919.
85. Bagnoli, M. Cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) signalling: a key regulator of receptor-mediated apoptosis in physiologic context and in cancer / M. Bagnoli, S. Canevari, D. Mezzanzanica // *Int. J. of Biochemistry and Cell Biology.* — 2010. — Vol. 42 (2) — P. 210—213.

86. Bamias, G. The tumor necrosis factor-like cytokine 1A/death receptor 3 cytokine system in intestinal inflammation / G. Bamias, L. G. Jia, F. Cominelli // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 29 (6). — P. 597—602.
87. Banzato P.C.A., Daher S., Traina E., Torloni M.R., Gueuvoghlanian-Silva B.Ya. et al. Fas and Fas-L genotype and expression in patients with recurrent pregnancy loss. *Reprod. Sci.* 2013; 20(9): 1111–1115. doi: 10.1177/1933719113477488.
88. Bansal A. S. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage / A. S. Bansal // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — Nov; 64 (5). — P. 307—315.
89. Bennett, S. A. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link / S. A. Bennett, C. N. Bagot, R. Arya // *Br. J. Haematol.* — 2012. — Vol. 157 (5). — P. 529—542.
90. Bilateral sudden hearing loss following habitual abortion: a case report and review of literature / T. Yin, F. Huang, J. Ren [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 6 (8). — P. 720—723.
91. 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.
92. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes? / L. A. Bradley, G. E. Palomaki, J. Bienstock [et al.] // *Results from a targeted evidence-based review.* — 2012. — Vol. 14 (1). — P. 39—50.
93. Cardiovascular function in women with recurrent miscarriage, preeclampsia and/or intrauterine growth restriction / A. A. Mahendru, T. R. Everett, C. M. McEniery [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2013. — Vol. 26 (4). — P. 351—356.
94. Chang T.Y., Hsu C.Y., Huang P.H., Chiang C.H., Leu H.B., Huang C.C. et al. Usefulness of circulating decoy receptor 3 in predicting coronary artery disease severity and future major adverse cardiovascular events in patients with multivessel coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116(7): 1028–33.
95. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014; 27(5): 253.
96. Check, J. H. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4 — role of infection / J. H. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 37 (4). — P. 252—255.
97. Chen M.H., Kan H.T., Liu C.Y., Yu W.K., Lee S.S., Wang J.H. et al. Serum decoy receptor 3 is a biomarker for disease severity in nonatopic asthma patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 2017; 116(1): 49–56.
98. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Reprod Sci.* — 2014. — Vol. 21 (5). — P. 640—647.

99. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage / Y. Nakano, T. Akechi, T. A. Furukawa, M. Sugiura-Ogasawara // *Psychol. Res. Behav. Manag.* — 2013. — Vol. 6. — P. 37—43.
100. 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 // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2014. — Vol. 40 (1). — P. 109—116.
101. Consecutive repeat miscarriages are likely to occur in the same gestational period / J. Yan, S. H. Saravelos, N. Ma [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2012. — Vol. 24 (6). — P. 634—638.
102. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(22): 2141-8.
103. Coping after recurrent miscarriage: uncertainty and bracing for the worst / H. D. Ockhuijsen, J. Boivin, A. van den Hoogen, N. S. Macklon // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* — 2013. — Vol. 39 (4). — P. 250—256.
104. Coulam, C. B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? / C. B. Coulam, B. Acacio // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67. — P. 296—304.
105. Cytokines in recurrent pregnancy loss / V. Saini, S. Arora, A. Yadav, J. Bhattacharjee // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — Apr. 11. — Vol. 412 (9—10). — P. 702—708.
106. Dambaeva S.V., Lee D.H., Sung N., Chen C.Y., Bao S., Gilman-Sachs A. et al. Recurrent pregnancy loss in women with killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DS1 is associated with an increased HLA-C2 allelic frequency. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(2): 94-103.
107. DcR3 regulates the growth and metastatic potential of SW480 colon cancer cells / W. Yu, Y. C. Xu, Y. Tao [et al.] // *Oncol. Rep.* — 2013. — Vol. 30 (6). — P. 2741—2748.
108. Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express FasL: A potential role for macrophages in trophoblast apoptosis / S. Guenther, T. Vrekoussis, S. Heublein [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13 (7). — P. 9069—9080.
109. Decoy receptor 3 (DcR3) over expression predicts the prognosis and pN2 in pancreatic head carcinoma / J. Zhou, S. Song, D. Li [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 52.
110. Ding J., Yin T., Yan N., Cheng Y., Yang J. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: a potential cause of recurrent miscarriage. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 43(6): 2376–2386.
111. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss / Z. Habibovic, B. Zeybek, C. Sanhal [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 38 (4). — P. 347—350.

112. Elevated serum levels of decoy receptor 3 are associated with disease severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / Y. Dong, D. Shi, M. Li, P. Dai [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* — 2015. — Feb; 3.

113. Epstein — Barr virus evades CD4+ T cell responses in lytic cycle through BZLF1-mediated downregulation of CD74 and the cooperation of vBcl-2 / J. Zuo, W. A. Thomas, T. A. Haigh [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2011. — Dec; 7 (12). — P. 1002455.

114. Epstein — Barr virus reactivation during pregnancy and postpartum: effects of race and racial discrimination / L. M. Christian, J. D. Iams, K. Porter, R. Glaser // *Brain. Behav. Immun.* — 2012. — Nov; 26 (8) — P. 1280—1287.

115. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98 (5). — P. 1103—1111.

116. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss / M. Q. Panzan, R. Mattar, C. C. Maganhin [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2013. — Mar; 167 (1). — P. 47—52.

117. Excess LIGHT contributes to placental impairment, increased secretion of vasoactive factors, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / W. Wang, N. F. Parchim, T. Iriyama [et al.] // *Hypertension.* — 2014. — Mar; 63 (3) — P. 595—606.

118. Expression and significance of IL-10 in human chorionic villi of recurrent spontaneous abortion / J. Li, Y. Yang, Y. A. Zhang [et al.] // *Xi. Bao. Yu. Fen. Zi. Mian. Yi. Xue. Za. Zhi.* — 2011. — Vol. 27 (10). — P. 1065—1067.

119. Expression of DcR3 and its effects in kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected human endothelial cells / S. Yoo, J. Jang, S. Kim [et al.] // *Intervirol.* — 2012. — Vol. 55 (1). — P. 45—52.

120. Fas and FasL expression in placentas complicated with intrauterine growth retardation with and without preeclampsia / J. Rešić Karara, S. Zekić Tomas, J. Marušić [et al.] // *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2015. — Apr 24. — P. 1—6.

121. First trimester miscarriage evaluation / R. B. Lathi, F. K. Gray Hazard, A. Heerema-McKenney [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 463—469.

122. Flusberg, D. A. Surviving apoptosis: life-death signaling in single cells / D. A. Flusberg, P. K. Sorger // *Trends Cell Biol.* — 2015. — Apr; 25.

123. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan / M. Sugiura-Ogasawara, S. Suzuki, Y. Ozaki [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2013. — Vol. 39 (1). — P. 126—131.

124. Fu, Q. Epstein — Barr virus interactions with the Bcl-2 protein family and apoptosis in human tumor cells / Q. Fu, C. He, Z. R. Mao // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* — 2013. — Jan; 14 (1). — P. 8—24.

125. Fukuda K., Miura Y., Maeda T., Hayashi S., Kurosaka M. Interleukin12B is upregulated by decoy receptor 3 in rheumatoid synovial fibroblasts. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13(4): 3647–52.
126. Grieving after early pregnancy loss — a common reality / N. Purandare, G. Ryan, V. Cipriki // *J. Med. Ir.* — 2012. — Vol. 105 (10). — P. 326—328.
127. Hepatitis B virus core protein inhibits Fas-mediated apoptosis of hepatoma cells via regulation of mFas/FasL and sFas expression / W. Liu, Y. T. Lin, X. L. Yan [et al.] // *FASEB J.* — 2015. — Mar; 29 (3) — P. 1113—1123.
128. Howard J.A. Carp, Howard C. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment. 2nd ed. CRC Press; 2014: 339-49.
129. Huang G., Nishimoto K., Yang Y., Kleinerman E.S. Participation of the Fas/FasL signaling pathway and the lung microenvironment in the development of osteosarcoma lung metastases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 804: 203-17.
130. Im J., Kim K., Hergert P., Nho R.S. Idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts become resistant to Fas ligand-dependent apoptosis via the alteration of decoy receptor 3. *J. Pathol.* 2016; 240(1): 25–37.
131. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / K. D. Beaman, E. Ntrivalas, T. M. Mallers [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67 (4). — P. 319—325.
132. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress / J. Kwak-Kim, S. Bao, S. K. Lee [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Aug; 72 (2). — P. 129—140.
133. Immunosuppression with tacrolimus improved reproductive outcome of women with repeated implantation failure and elevated peripheral blood TH1/TH2 cell ratios / K. Nakagawa, J. Kwak-Kim, K. Ota [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2015. — Apr; 73 (4). — P. 353—361.
134. Increased placental expression and maternal serum levels of apoptosis-inducing TRAIL in recurrent miscarriage / K. Rull, K. Tomberg, S. Kõks [et al.] // *Placenta.* — 2013. — Feb; 34 (2) — P. 141—148.
135. Jaleel, R. Paternal factors in spontaneous first trimester miscarriage / R. Jaleel, A. Khan // *Pak. J. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 29 (3). — P. 748—752.
136. Jiang M., Lin X., He R., Lin X., Liang L., Tang R. et al. Decoy receptor 3 (DcR3) as a biomarker of tumor deterioration in female reproductive cancers: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 1850–7.
137. Kalla, M. Human B cells on their route to latent infection-early but transient expression of lytic genes of Epstein — Barr virus / M. Kalla, W. Hammerschmidt // *Eur. J. Cell. Biol.* — 2012. — Jan; 91 (1). — P. 65—69.
138. Khalid, A. S. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic / A. S. Khalid, C. Joyce, K. O' Donoghue // *J. Med. Ir.* — 2013. — Vol. 106 (4). — P. 107—110.
139. Kim, S. Specific elevation of DcR3 in sera of sepsis patients and its potential role as a clinically important biomarker of sepsis / S. Kim, L. Mi, L. Zhang // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Aug; 73 (4) — P. 312—317.

140. Kim C.J., Romero R., Chaemsaihong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4, Suppl.): 53-69.
141. Kitaya K., Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5(2): 485–8.
142. Knowledge and perceived risks in couples undergoing genetic testing after recurrent miscarriage or for poor semen quality / F. Vansenne, M. Goddijn, B. Redeker [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2011. — Vol. 23(4). — P. 525—533.
143. Lachmi-Epstein, A. Psychological and mental aspects and «tender loving care» among women with recurrent pregnancy losses / A. Lachmi-Epstein, M. Mazor, A. Bashiri // *Harefuah.* — 2012. — Vol. 151 (11). — P. 633—654.
144. Lin C.K., Ting C.C., Tsai W.C., Chen Y.W., Hueng D.Y. A tissue microarray study of toll-like receptor 4, decoy receptor 3, and external signal regulated kinase 1/2 expressions in astrocytoma. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(3): 294–300.
145. Liu J., Zhao Z., Zou Y., Zhang M., Zhou Y., Li Y. et al. The expression of death decoy receptor 3 was increased in the patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34(5): 879–85.
146. Liu Y.L., Chen W.T., Lin Y.Y., Lu P.H., Hsieh S.L., Cheng I.H. Amelioration of amyloid-beta-induced deficits by DcR3 in an Alzheimer's disease model. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12(1): 30.
147. Lopez, P. O. Sociodemographic characteristics of mother's population and risk of preterm birth in Chile / P. O. Lopez, G. Breart // *Reprod. Health.* — 2013. — Vol. 10. — P. 26.
148. Martinez-Zamora, M. A. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease / M. A. Martinez-Zamora, R. Cervera, J. Balasch // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 43 (3). — P. 265—274.
149. Martinez-Zamora, M. A. Thromboembolism risk following recurrent miscarriage / M. A. Martinez-Zamora, R. Cervera, J. Balasch // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2013. — Vol. 11 (11). — P. 1503—1513.
150. Maruyama H., Hirayama K., Nagai M., Ebihara I., Shimohata H., Kobayashi M. Serum decoy receptor 3 levels are associated with the disease activity of MPO-ANCA-associated renal vasculitis. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(10): 2469–76.
151. Masayoshi Yamaguchi. The anti-apoptotic effect of regucalcin is mediated through multisingaling pathways / Yamaguchi Masayoshi // *Apoptosis.* — 2013. — Vol. 18 (10). — P. 1145—1153.
152. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari [et al.] // *BJOG.* — 2010. — Vol. 117. — P. 245—257.

153. Matthiesen, L. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm / L. Matthiesen, S. Kalkunte, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67 (4). — P. 334—340.
154. McNamee, K. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update / K. McNamee, F. Dawood, R. Farquharson // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 24 (4). — P. 229—234.
155. Meuleman T., Lashley L.E., Dekkers O.M., van Lith J.M., Claas F.H., Bloemenkamp K.W. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2015; 76(5): 362-73. doi: 10.1016/j.humimm.2015.02.004.
156. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / C. T. Oliver-Williams, E. E. Heydon, G. C. Smith, A. M. Wood // *Hearts.* — 2013. — Vol. 99 (22). — P. 1636—1644.
157. Molecular Mechanisms of Apoptosis and Roles in Cancer Development and Treatment / S. Goldar, M. S. Khaniani, S. M. Derakhshan, B. Baradaran // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* — 2015. — Vol. 16 (6). — P. 2129—2144.
158. Mothers with alcoholic liver disease and the risk for preterm and small-for-gestational-age birth / K. Stokkeland, F. Ebrahim, R. Hulcrantz [et al.] // *Alcohol Alcohol.* — 2013. — Vol. 48 (2). — P. 166—171.
159. Nadeau-Vallée M., Obari D., Palacios J., Brien M.È., Duval C., Chemtob S. et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction.* 2016; 152(6): R277-92.
160. Not every subseptate uterus requires surgical correction to reduce poor reproductive outcome / L. H. Pang, M. J. Li, M. Li [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2011. — Vol. 115 (3). — P. 260—263.
161. Office hysteroscopic findings in patients with two, three and four or more, consecutive miscarriages / B. Seckin, E. Sarikaya, A. S. Oruc [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* — 2012. — Vol. 17 (5). — P. 393—398.
162. Office hysteroscopy study in consecutive miscarriage patients / C. A. Souza, C. Schmitz, V. K. Genro [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2011. — Vol. 57(4). — P. 397—401.
163. Ortel, T. L. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnosing strategies / T. L. Ortel // *Am. J. Hematol.* — 2012. — Vol. 87 (Suppl. 1). — P. 75—81.
164. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity / G. Twig, A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* — 2012. — Vol. 38 (2—3). — P. 275—281.
165. Plasma TNF- α Levels are Higher in Early Pregnancy in Patients with Secondary Compared with Primary Recurrent Miscarriage / Z. M. Piosik, Y. Goegebeur, L. Klitkou [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2013. — Vol. 70 (5). — P. 347—358.
166. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples / S. Miskovic, V. Culic, P. Konjevoda [et

al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2012. — Vol. 161 (2). — P. 182—186.

167. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells / J. Alijotas-Reig, E. Llurba, J. M. Gris // *Placenta*. — 2014. — Apr; 35 (4). — P. 241—248.

168. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss — epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome / E. Shapira, R. Ratzon, I. Shoham-Vardi [et al.] // *J. Med. Perinat.* — 2012. — Vol. 40 (4). — P. 389—396.

169. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss / M. Kagami, T. Maruyama, T. Koizumi [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (3). — P. 787—794.

170. Recurrent miscarriage and the quality of semen and sperm: a case-control study / B. Li, Q. K. Zhou, Z. P. Zhu [et al.] // *Zhonghua. Nan. Ke. Xue.* — 2011. — Vol. 17 (7). — P. 596—600.

171. Recurrent pregnancy loss — evaluation and treatment / A. Bashiri, S. Gete, M. Mazor, M. Gete // *Harefuah*. — 2011. — Vol. 150 (11). — P. 852—875.

172. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance / P. Chakraborty, S. K. Goswami, S. Rajani [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (5).

173. Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage / W. J. Wang, F. J. Liu, H. M. Qu [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2013. — Vol. 99 (1—2). — P. 39—45.

174. Relationship between expression of COX-2, TNF- α , IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage / F. Hua, C. H. Li, H. Wang, H. G. Xu // *Asian Pac. J. Trop. Med.* — 2013. — Vol. 6 (12). — P. 990—994.

175. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage / W. Li, J. Newell-Price, G. L. Jones [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. — 2012. — Vol. 25 (2). — P. 180—189.

176. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance / Y. Wang, H. Zhao, Y. Li [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2011. — Vol. 72 (4). — P. 245—251.

177. Reproductive risk and family income: analysis of the profile of pregnant women / R. B. Xavier, C. B. Jannotti, K. S. da Silva [et al.] // *Cien. Saude. Colet.* — 2013. — Vol. 18 (4). — P. 1161—1171.

178. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China / B. Y. Zhang, Y. S. Wei, J. M. Niu [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2010. — Vol. 108 (2). — P. 135—138.

179. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study / M. A. Martinez-Zamora, S. Peralta, M. Creus [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71 (1). — P. 61—66.

180. Salomon C., Yee S., Scholz-Romero K., Kobayashi M., Vaswani K., Kvaskoff D. et al. Extravillous trophoblast cells-derived exosomes promote vascular smooth muscle cell migration. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 175.

181. Sarkar, D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction / D. Sarkar // *J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16 (Suppl 2). — P. 350—351.
182. Serum decoy receptor 3 is a useful predictor for the active status of chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-negative patients / Y. Hou, P. Xu, X. Lou, D. Liang [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 230 (4). — P. 227—232.
183. Shomer E., Katzenell S., Zipori Y., Rebibo-Sabbah A., Brenner B., Aharon A. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function. *Thromb. Res.* 2016; 137: 141-7.
184. Siakavellas S.I., Sfikakis P.P., Bamias G. The TL1A/DR3/DcR3 pathway in autoimmune rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45(1): 1–8.
185. Slebioda, T. J. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / T. J. Ślebioda, Z. Kmiec // *Mediators Inflamm.* — 2014. — Vol. 325. — P. 129.
186. Smith, M. L. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss / M. L. Smith, D. J. Schust // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 482—490.
187. Soluble Fas and Fas-ligand levels in mid-trimester amniotic fluid and their associations with severe small for gestational age fetuses: a prospective observational study / N. Vrachnis, I. Dalainas, D. Papoutsis [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2013. — Jun; 98 (1—2). — P. 39—44.
188. Soluble fas antigen and soluble fas ligand in intrauterine growth restriction / D. D. Briana, S. Baka, M. Boutsikou [et al.] // *Neonatology.* — 2010. — Vol. 97 (1). — P. 31—35.
189. Soluble TRAIL in normal pregnancy and acute pyelonephritis: a potential explanation for the susceptibility of pregnant women to microbial products and infection / P. Chaemsathong, R. Romero, S. J. Korzeniewski [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2013. — Nov; 26 (16). — P. 1568—1575.
190. Soluble TRAIL is elevated in recurrent miscarriage and inhibits the in vitro adhesion and migration of HTR8 trophoblastic cells / C. Agostinis, R. Bulla, V. Tisato [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Oct; 27 (10). — P. 2941—2947.
191. Submicroscopic infection of placenta by Plasmodium produces Th1/Th2 cytokine imbalance, inflammation and hypoxia in women from north-west Colombia / O. M. Agudelo, B. H. Aristizabal, S. K. Yanow [et al.] // *Malar J.* — 2014. — Mar; 27, Vol. 13. — P. 122.
192. Systemic and local expression levels of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis / Y. Aiba, K. Harada, A. Komori [et al.] // *Liver Int.* — 2014. — Vol. 34 (5). — P. 679—688.
193. Taddese, A. Z. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcome: a systematic review / A. Z. Taddese, T. A. Henok // *Nutr. J.* — 2013. — Vol. 12. — P. 20.
194. Tao H., Liu X., Liu X., Liu W., Wu D., Wang R. et al. LncRNA MEG3 inhibits trophoblast invasion and trophoblast-mediated VSMC loss in uterine spiral artery remodeling. *Mol. Reprod. Dev.* 2019; 86(6): 686-695.

195. Tarek A. Atia. Placental apoptosis in recurrent miscarriage. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017; 33(9): 449-452.
196. Targeted resequencing identifies defective variants of decoy receptor 3 in pediatric-onset inflammatory bowel disease / C. J. Cardinale, Z. Wei, S. Panossian [et al.] // *Genes. Immun.* — 2013. — Vol. 14 (7). — P. 447—452.
197. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss / S. K. Lee, J. Y. Kim, M. Lee [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Apr; 67 (4). — P. 311—318.
198. The circulating levels of TRAIL are extremely low after delivery but rapidly recover in both mothers and newborns / G. Zauli, L. Monasta, L. Vecchi Brumatti [et al.] // *Cytokine.* — 2013. — Oct; 64 (1). — P. 51—53.
199. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals / K. Maryam, Z. Bouzari, Z. Basirat [et al.] // *BMC Res. Notes.* — 2012. — Vol. 5. — P. 133.
200. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo, R. Rai, A. Hameed [et al.] // *J. Family Community Med.* — 2012. — Vol. 19 (3). — P. 167—171.
201. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage / M. Grande, A. Borrell, R. Garcia-Posada [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (10). — P. 3109—3117.
202. The involvement of inflammatory cytokines in the pathogenesis of recurrent miscarriage / S. R. Giannubilo, B. Landi, V. Pozzi [et al.] // *Cytokine.* — 2012. — Vol. 58 (1). — P. 50—56.
203. The modulation of apoptosis by oncogenic viruses / A. M. Fuentes-González, A. Contreras-Paredes, J. Manzo-Merino, M. Lizano // *Viol. J.* — 2013. — Jun; 6, Vol. 10. — P. 182.
204. The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3) / K. Wellings, K. G. Jones, C. H. Mercer [et al.] // *Lancet.* — 2013. — Vol. 382 (9907). — P. 1807—1816.
205. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage / W. Li, N. Ma, S. M. Laird [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2013. — Vol. 33 (3). — P. 285—258.
206. The soluble Decoy Receptor 3 is regulated by a PI3K-dependent mechanism and promotes migration and invasion in renal cell carcinoma / D. Weissinger, K. E. Tagscherer, S. Macher-Goppinger [et al.] // *Mol. Cancer.* — 2013. — Vol. 12 (1). — P. 120.
207. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study / K. Lata, P. Dutta, S. Sridhar [et al.] // *Endocr. Connect.* — 2013. — Vol. 2 (2). — P. 118—124.
208. Thyrotropin receptor autoantibodies and early miscarriages in patients with Hashimoto thyroiditis: a case-control study / K. A. Toulis, D. G. Goulis, K. Tsolakidou [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 29 (8). — P. 793—796.

209. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage / M. M. Zigan-shina, L. V. Krechetova, L. V. Vanko [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 154 (3). — P. 385—387.

210. Toffol, E. Miscarriage and mental health: results of two population-based studies / E. Toffol, P. Koponen, T. Partonen // *Psychiatry Res.* — 2013. — Vol. 205 (1—2). — P. 151—158.

211. Trophoblast debris modulates the expression of immune proteins in macrophages: a key to maternal tolerance of the fetal allograft? / M. H. Abumaree, L. W. Chamley, M. Badri, M. F. El-Muzaini // *J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 94 (2). — P. 131—141.

212. Unexplained first trimester recurrent pregnancy loss and low venous reserves / J. Donckers, R. R. Scholten, W. J. Oyen [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (9). — P. 2613—2618.

213. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano, N. Suzumori // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29 (6). — P. 514—521.

214. Wang, D. Association of serum decoy receptor 3 protein level with the clinicopathologic features of bladder transitional cell carcinoma / D. Wang, J. Wang, G. Chen // *Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* — 2013. — Vol. 33 (12). — P. 1831—1832.

215. Wang, Y. Structural insights of tBid, the caspase-8 activated Bid, and its BH3 domain / Y. Wang, N. Tjandra // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288. — P. 35840—35851.

216. Wang W., Parchim N.F., Iriyama T., Luo R., Zhao C., Liu C. et al. Excess LIGHT contributes to placental impairment increased secretion of vasoactive factors, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *Hypertension.* 2014; 63(3): 595–606.

217. What does a thorough personality questionnaire, the MMPI-2, tell us about psychological aspects of recurrent miscarriage? / M. Jaoul, A. Ozon, I. Marx de Fossey // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 297—304.

218. Wynn, T. A. Shedding light on severe asthma / T. A. Wynn, T. R. Ramalingam // *Nat. Med.* — 2011. — Vol. 17. — P. 547—548.

219. Xiu Z., Shen H., Tian Y., Xia L., Lu J. Serum and synovial fluid levels of tumor necrosis factor-like ligand 1A and decoy receptor 3 in rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2015; 72(2): 185–9.

220. Yeh C.C., Yang M.J., Lussier E.C., Tsai H.W., Lo P.F., Hsieh S.L. et al. Low plasma levels of decoy receptor 3 (DcR3) in the third trimester of pregnancy with preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 58(3): 349–353.

221. Zeisel, S. H. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline / S. H. Zeisel // *Int. J. Womens Health.* — 2013. — Vol. 5. — P. 193—199.

222. Zhang, B. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / B. Zhang, T. Liu, Z. Wang // *Hum. Immunol.* — 2012. — Vol. 73 (5). — P. 574—579.

223. Zhang Y., Huang S., Leng Y., Chen X., Liu T., Wang H. et al. Effect of DcR3-specific siRNA on cell growth suppression and apoptosis induction in glioma cells via affecting ERK and AKT. *Onco. Targets Ther.* 2016; 9: 5195–202. doi: 10.2147/OTT.S108395.

224. Zhang Y., Li D., Zhao X., Song S., Zhang L., Zhu D. et al. Decoy receptor 3 suppresses FasL-induced apoptosis via ERK1/2 activation in pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 463(4): 1144–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.06.074.

225. Zong, L. Death decoy receptor overexpression and increased malignancy risk in colorectal cancer / L. Zong, P. Chen, D. X. Wang // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (15). — P. 4440—4445.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Научное издание

**Наталья Владимировна Батрак
Анна Ивановна Малышкина
Наталья Юрьевна Сотникова
Наталья Владимировна Крошкина**

**ФАКТОРЫ РИСКА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ
И ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ**

Печатается в авторской редакции

Подписано в печать 32.06.2020 г.
Формат 60x84 1/16. Печать офсетная.
Печ. л. 7,5. Усл. печ. л. 6,98.
Тираж 500 экз. Заказ № 19189

Изд. лицензия ЛР № 049975 от 29.06.1999.

АО «Ивановский издательский дом»
153000, г. Иваново, ул. Степанова, 5.
Тел.: (4932) 30-32-37, 30-14-11
E-mail: 30-14-11@rambler.ru

ISBN 978-5-89085-193-2



9785890851932