

---

---

## Обзор литературы

---

---

УДК 618.39-021.3

DOI 10.52246/1606-8157\_2021\_26\_2\_30

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Е. В. Григушкина**<sup>1</sup>,  
**А. И. Малышкина**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,  
**Н. Ю. Сотникова**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,  
**И. Е. Таланова**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Н. В. Крошкина**<sup>1</sup>, кандидат биологических наук

<sup>1</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

**РЕЗЮМЕ** Представлен анализ современных представлений об этиологии и патогенезе привычного невынашивания беременности, при этом особое внимание уделяется механизмам врожденного иммунитета, который играет ведущую роль в формировании и поддержании иммунологического равновесия в системе мать – плацента – плод.

**Ключевые слова:** беременность, привычное невынашивание беременности, врожденный иммунитет, моноциты, макрофаги

\* Ответственный за переписку (corresponding author): kozelkovaelena@yandex.ru

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), частота которого составляет от 3 до 5 %, по-прежнему остается одной из основных проблем современного акушерства [1–3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит женщин к категории пациенток с ПНБ при наличии в анамнезе трёх и более самопроизвольных прерываний беременности подряд в сроке до 22 недель [4–6]. В настоящее время большинство специалистов считают, что целесообразно начинать обследование супружеской пары с проведением последующей прегравидарной подготовки при наличии у женщины двух последовательных выкидышей от одного супруга [5, 7].

По данным мировой литературы, риск прерывания последующей беременности после первого выкидыша возникает в 13–17 % случаев, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, после двух самопроизвольных прерываний – в 36–38 %, а после трех достигает 40–45 % [1, 4, 8]. Разработаны многочисленные методы диагностики и лечения данной патологии, однако ее частота не имеет тенденции к снижению. Максимальное число самопроизвольных выкидышей происходит в первом триместре, что составляет 81 %, причем 38 % из них – в сроке гестации 7–8 недель [9]. Ранний выкидыш в сроке 4–5 недель, частота которого составляет 8 % от всех беременностей, нередко остается нераспоз-

нанным и расценивается как идиопатическое бесплодие. Также важно осознавать, что каждая неудачная беременность наносит женщине психологическую травму, а последствия самого прерывания и проведение инвазивных процедур негативно сказываются на состоянии репродуктивной системы в целом [10]. Происходит усугубление тех патологических процессов, которые приводят к невынашиванию, что еще больше затрудняет решение данной проблемы [10].

Причины ПНБ чрезвычайно многообразны [1]. В большинстве случаев имеется сочетание нескольких факторов, действующих одновременно или последовательно и в итоге приводящих к самопроизвольному выкидышу [1]. Среди них одни являются предрасполагающими, которые ведут к прерыванию беременности, вызывая изменения плодного яйца, а другие – разрешающими, которые нарушают связь плодного яйца с материнским организмом.

Согласно данным литературы, ведущими причинами невынашивания беременности являются генетические, эндокринные, иммунологические (ауто-, алло-иммунные) нарушения, инфекционный фактор, изменения системы гемостаза, аномалии развития матки [11–12]. Однако до 50 % случаев не имеют объяснимой этиологии и составляют группу идиопатического ПНБ [13].

К генетическим причинам ПНБ относятся хромосомные аномалии, генные мутации и наследственная предрасположенность [14]. Установлено, что до 95 % хромосомных и геномных мутаций приводят к прерыванию беременности на разных сроках, чаще всего в первом триместре. Согласно литературным данным, хромосомные aberrации у эмбриона могут возникать под действием разнообразных химических (мутагены), физических (облучение, перепады температуры) и биологических (бактериальные и вирусные инфекции) факторов [15]. По происхождению повреждающие факторы разделяют на экзогенные и эндогенные. Механизм их действия проявляется вследствие изменения обменных процессов, нарушений функций генов дезактивации токсических метаболитов (свободные радикалы, перекисное окисление) или генов репарации ДНК, под влиянием стресса, гормонального дисбаланса и нарушений системы гомеостаза. К экзогенным факторам относят курение, прием лекарственных препаратов [16]. Среди факторов эндогенной природы наиболее важными являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы, в частности аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет [16, 29].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, различные хромосомные патологии были выявлены у 50 % абортусов в первом триместре, у 25–30 % плодов в сроке гестации до 18 недель, и у 7 % плодов в сроке после 20 недель беременности [17, 18]. При цитогенетическом исследовании эмбрионов в половине случаев встречаются полные трисомии аутосом, в 24 % случаев – X-моносомия, в 17,4 % – полиплоидии, в основном триплоидии [16]. При обследовании супружеских пар с ПНБ и проведении цитогенетического анализа частота выявления хромосомных аномалий у супругов составляет 3–8 % [16]. Наиболее распространены транслокации, инверсии, добавочные хромосомы, мозаицизм и другие [17–19]. При наличии хромосомных aberrаций в супружеских парах в 80 % случаев беременность, осложненная угрозой прерывания, заканчивается самопроизвольным выкидышем, несмотря на проводимую сохраняющую терапию [16].

В последнее десятилетие появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при ПНБ [20]. Данное состояние представляет собой мультифакторный процесс с вовлечением генетических и негенетических механизмов. Суммируя литературные данные, можно отметить, что повышенный уровень гомоцистеина оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и стимулирует тромбообразование, что приводит к нарушению плацентации и расстройствам фетоплацентарного кровообращения, результатом чего может быть самопроизвольное прерывание беременности [20].

Также гипергомоцистеинемия может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных состояний, в частности, как одна из причин возникновения антифосфолипидного синдрома [20, 21]. Рядом исследователей было отмечено, что увеличение уровня гомоцистеина в крови может быть проявлением полиморфизма генов фолатного обмена [21, 22].

По мнению ряда исследователей, развитие ПНБ может быть связано с экспрессией гена катехоло-метилтрансферазы (COMT), который контролирует метаболизм катехоламинов. Основным ферментом обмена этих веществ является катехоло-метилтрансфераза, при полноценной работе которой происходит поддержание нормальных концентраций катехоламинов. Однако при длительном воздействии неблагоприятных факторов и недостаточности антиоксидантной системы организма возникает состояние гиперкатехоламинемии, которое приводит к гипертонусу миометрия и нарушению маточно-плацентарного кровотока, что неблагоприятно отражается на течении беременности. В ряде исследований установлено, что носительство вариантного аллеля гена COMT (генотип A/A и G/A rs 4680 гена COMT) ассоциировано с ПНБ [23, 24].

Важную роль среди причин ПНБ играют аномалии развития матки, в которых выделяют врожденные аномалии: дву- и однорогая матка, полное удвоение матки, полная и неполная внутриматочная перегородка, а также приобретенные анатомические дефекты: истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии (синдром Ашермана), субмукозная миома матки [25, 26]. Согласно литературным данным, частота распространения аномалий развития половых органов у женщин с ПНБ составляет 10–16 % [27]. Причиной прерывания беременности при внутриматочной перегородке либо при наличии субмукозного узла являются патологическая имплантация плодного яйца, недостаточная васкуляризация и рецепция эндометрия, а также тесные пространственные взаимоотношения в полости матки [27].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, на эндокринные причины ПНБ приходится 8–20 %. К ним относятся недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет [28–30]. По данным мировой литературы, существует взаимосвязь между привычным выкидышем и выявлением субклинического гипотериоза с наличием аутоантител к щитовидной железе [31].

В настоящее время широко дискутируется вопрос об этиологической роли инфекционного фактора в развитии ПНБ [1, 32–34]. По обобщенным данным мировой литературы, одной из причин привычного выкидыша являются латентно и хронически протекающие инфекционно-воспалительные заболевания,

которые в дальнейшем приводят к развитию хронического эндометрита [35]. Согласно результатам исследований, для женщин с ПНБ наиболее характерно наличие сочетанной урогенитальной инфекции, которая наиболее часто протекает в субклинической форме, что усложняет ее своевременную диагностику [36]. По данным отечественных авторов, у 52,5 % пациенток была выявлена смешанная вирусно-бактериальная флора, в 32,5 % случаев причиной была микст-инфекция [32, 37]. Большинство вирусных инфекций способно вызывать повреждения эндотелия сосудов, что приводит к развитию тромбофилических состояний и неадекватному иммунному ответу на развитие беременности. При длительной бессимптомной персистенции вирусно-бактериальной инфекции происходит активация гемостаза и иммунитета на локальном уровне, что непосредственно нарушает процесс формирования и инвазии хориона, следовательно, беременность уже с ранних сроков протекает на фоне хорионита [32]. Данные изменения приводят к прерыванию беременности и формированию ПНБ.

Одной из ведущих причин самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках являются иммунологические нарушения в системе мать – плацента – плод. Частота их составляет около 80 % (после исключения генетических, анатомических, гормональных причин) [1, 4, 38]. Выделяют аутоиммунные механизмы, при которых иммунный ответ направлен против собственных тканей и приводит к тромбозу сосудов трофобласта, ухудшая его инвазию и повреждая фосфолипиды формирующегося хориона [1, 39]. При аллоиммунных процессах иммунный ответ направлен против тканей плода, что препятствует формированию защитной иммуномодуляции [39].

В группу аутоиммунных факторов включают антифосфолипидный синдром (АФС), наличие антител к прогестерону, к тиреоидным гормонам, к  $\beta$ -хорионическому гонадотропину человека [30, 39].

На первое место в данной группе выходит АФС, который выявляется у 27–42 % пациенток с ПНБ. При отсутствии лечения АФС гибель эмбриона наблюдается у 85–90 % беременных.

Аутоиммунный механизм связан с участием фосфолипидов в запуске антикоагулянтных процессов. Антитела представляют собой иммуноглобулины классов IgA, IgG и IgM и подразделяются на антитела, направленные против нейтральных фосфолипидов, кардиолипидов, анионных фосфолипидов, волчаночного коагулянта [40]. Патогенетическое звено АФС представляет собой изменение процессов фибринолиза и фибринообразования, на фоне которых нарушается имплантация, а также снижается глубина децидуальной инвазии [39, 40]. Первоначально происходит повреждение маточно-плацентарных

сосудов, а затем ворсин хориона [39, 40]. Данные изменения проходят по типу фибриноидного некроза или незавершенной конверсии сосудов, при которой мышечные и соединительнотканые компоненты не выходят за пределы стенок сосудов, напоминающих сосуды поздней лютеиновой фазы [39, 40]. Повреждение ворсин хориона представлено в виде инфарктов, гипо- или аваскуляризации. Ввиду нарушений свёртывающей системы крови образуются тромбозы спиральных артерий, сосудов эмбриона и хориона, а также чрезмерное отложение фибрина на трофобласте [39, 40]. Циркулирующие в крови матери антитела проникают в кровоток плода, где оказывают негативное воздействие на плод [41].

В ряде исследований подчеркивается, что не стоит рассматривать другие обусловленные генетически тромбофилические состояния во время беременности в качестве возможных причин ПНБ. Однако нельзя отрицать их значения в вероятности развития тромботических состояний, в частности в зоне трофобласта. Согласно ACOG Guidance on Thrombophilia in Pregnancy (2018), не рекомендуется проводить женщинам скрининг на врожденные тромбофилии при ПНБ.

К аллоиммунным нарушениям относят наличие у супругов более трех общих антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), низкую концентрацию блокирующих факторов и повышенное содержание клеток – натуральных киллеров (НК), высокое содержание ряда цитокинов на локальном и системном уровнях [42].

При физиологической беременности преобладают механизмы иммуносупрессии и ингибирование цитотоксического иммунного ответа, так как плод является полуаллогенным для матери [43]. Для того чтобы сохранить беременность, иммунная система матери перестраивается как на уровне всего организма, так и в зоне фетоплацентарного комплекса [43]. Хорионический гонадотропин, прогестерон, кортикотропин-рилизинг гормон и ряд других растворимых плацентарных факторов при поступлении в кровоток активируют систему врожденного иммунитета, в частности макрофаги и моноциты, и угнетают активность Т- и В-лимфоцитов [43, 44].

У женщин с ПНБ наблюдаются изменения как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. В последние десятилетия широкое распространение получила гипотеза о важной роли клеток врожденного иммунитета в благоприятном течении беременности [44]. По данным авторов, в первом триместре клетки материнской иммунной системы составляют до 30–40 % всех децидуальных клеток и распределяются следующим образом: децидуальные естественные киллеры (ЕК) – 70 %, макрофаги – 30 %, Т-лимфоциты – до 20 %, дендритные клетки – 2 % [44, 45].

Известно, что в большинстве случаев прерывание беременности опосредуют ЕК и макрофаги [44]. Согласно данным различных авторов, повышенное содержание ЕК в эндометрии при беременности связано с наличием в анамнезе хронического эндометрита, а также с низким содержанием прогестерона [44, 45]. Увеличение содержания ЕК в эндометрии, а также в децидуальной ткани, вырабатывающих провоспалительные цитокины, оказывает иммуносупрессивное действие [44]. Предполагается, что изменения в субпопуляции ЕК являются одним из основных механизмов выкидыша с нормальным генотипом [44, 45].

Макрофаги являются второй по численности популяцией лейкоцитов эндометрия и преобладающей популяцией лейкоцитов миометрия [44, 46]. Среди макрофагов существует два подтипа М1 и М2, которые по аналогии с Th1 и Th2 типами иммунного ответа обеспечивают либо клеточные, либо адаптивные реакции. Подтип М1 клеток имеет провоспалительную активность и преобладает в период имплантации, а М2-клетки выполняют иммуносупрессивную функцию, способствуют ремоделированию тканей и тем самым создают благоприятный фон для дальнейшего развития беременности [45, 47]. Учитывая эти данные, можно предположить, что клетки врожденного иммунитета, в частности макрофаги, играют важную роль в регуляции этих процессов.

В литературе приводятся доказательства, как клетки врожденного иммунитета оказывают непосредственное действие на клетки трофобласта, плаценту, кроме того, и сам трофобласт участвует в регуляции активности ЕК и макрофагов [48]. Таким образом, в результате этого контакта осуществляется контроль инвазии трофобласта, цитокинового фона и регуляция функциональной активности клеток материнской иммунной системы. Изменение функционирования ЕК и макрофагов может приводить к неадекватному иммунному ответу на плод со стороны материнского организма и вызывать преждевременное прерывание беременности [44, 48]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, вырабатываемых активированными макрофагами, способствует образованию тромбов в сосудах трофобласта, что также может явиться причиной ПНБ [44, 49].

Установлено, что в течение беременности соотношение про- и противовоспалительных цитокинов динамически изменяется. На этапе имплантации преобладают провоспалительные цитокины, так как происходит локальная активация медиаторов воспаления в ответ на внедрение бластоцисты. Дальнейшее течение беременности характеризуется системным или местным сдвигом в сторону увеличения количества провоспалительных цитокинов [50].

Согласно данным мировой литературы, дифференцировка макрофагов на подтип М1 и М2 зависит от окружающих их цитокинов, хемокинов, факторов

роста и гормонов, а также взаимодействия с родственными клетками [44, 47, 51]. При ряде неблагоприятных условий, в частности при усилении выработки интерферона-гамма (IF $\gamma$ ), интерлейкина-1 (IL-1), баланс макрофагов меняется в сторону М1 подтипа, что приводит к усилению продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (FNO- $\alpha$ ) и интерлейкина-12 (IL-12), стимуляции ЕК и развитию воспалительной реакции. Активированные провоспалительными цитокинами макрофаги могут продуцировать оксид азота, оказывающий токсичное действие на трофобласт, повышать интенсивность апоптоза, в том числе в клетках трофобласта. В ряде исследований отмечена повышенная экспрессия индуктора апоптоза Fas-L децидуальными макрофагами, что совпадает с повышенной скоростью апоптоза трофобластов [52, 53]. Было высказано предположение, что увеличение популяции макрофагов, экспрессирующих FasL, отражает активацию М1-субпопуляции макрофагов и связано с неблагоприятными исходами беременности [46, 52, 53]. В ряде исследований показано, что дисбаланс подтипов М1 и М2 макрофагов приводит к потере беременности или осложнениям гестационного процесса [43, 46, 51]. Другие авторы указывают на снижение уровня IL-4 и IL-10 у женщин с самопроизвольными выкидышами [54]. По литературным данным, снижение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов на ранних сроках беременности взаимосвязано с развитием ПНБ [55].

Т-лимфоциты в зависимости от типа вырабатываемых цитокинов подразделяются на Th1 и Th2 Т-хелперы [56]. Th1-клетки преимущественно секретируют IF $\gamma$ , IL-2 и TNF- $\beta$ , а Th2-клетки – IL-10, IL-4, IL-5. TNF-альфа может секретироваться обоими типами клеток, но в большинстве случаев его продукция характеризует иммунный ответ по типу Th1 [6, 57, 58]. Плод может выступать в качестве мишени для локальной клеточной иммунной реакции, результатом которой является прерывание беременности. У женщин с ПНБ антигены трофобласта активизируют макрофаги и лимфоциты, что стимулирует выработку провоспалительных цитокинов IF $\gamma$  и TNF и развитие иммунного ответа по типу Th1, тем самым приводя к прекращению развития эмбриона, роста и функционирования трофобласта [44, 57, 58]. Согласно литературным данным, повышенный уровень TNF и IL-2 в периферической крови отмечается только у пациенток с невынашиванием беременности [9].

Таким образом, врожденный иммунитет играет ведущую роль в формировании и поддержании иммунологического равновесия в системе мать – плацента – плод. Дальнейшие исследования врожденного иммунного ответа позволят открыть новые патогенетические механизмы, лежащие в основе ПНБ, что даст возможность по-новому взглянуть на причины репродуктивных потерь и открыть новые перспективы для профилактики и лечения.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности : Руководство для практикующих врачей. Москва : МИА; 2011:516.
2. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Оленев А.С. Невынашивание беременности. Что в перспективе? Репродуктивная медицина. 2014;3-4:8–10.
3. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2015;76(5):362-73. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.02.004>.
4. Сарибегова В.А., Тетрашвили Н.К., Кречетова Л.В. и др. Течение и исходы беременности у женщин с идиопатическим привычным выкидышем при использовании иммуноцитотерапии. *Акушерство и гинекология.* 2017;8: 68–73. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.68-73>.
5. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1). *Акушерство и гинекология.* 2017;11:44-55. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.44-55>.
6. Беляева М.А., Бобров С.А., Лапин С.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2015;7(3):118-123.
7. Сарибегова В.А., Тетрашвили Н.К., Кречетова Л.В. и др. Иммуноцитотерапия при привычном выкидыше аллоиммунного генеза. *Акушерство и гинекология.* 2016;10:12-17. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.12-7>.
8. Обчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ушакова И.В., Голубева О.Н. Привычное невынашивание беременности – что зависит от мужчины? *Акушерство и гинекология.* 2016;12:15-23. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.15-23>.
9. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина А.В., Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности. *Вестник Томского государственного университета.* 2013;18(4):1309-1312.
10. Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости.* 2012;2:12-18.
11. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6 (98). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>.
12. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *The Journal Obstetrics and Gynaecology Research.* 2019;45(2):258-265. <https://doi.org/10.1111/jog.13837>.
13. Rull K, Nagirnaja L, Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Frontiers of Genetics.* 2012;3:34 <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00034>.
14. Page J.M, Silver R.M. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2016;59(3):498-508. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000217>.
15. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *The Journal Obstetrics and Gynaecology Research.* 2014;40(1):109-16. <https://doi.org/10.1111/jog.12133>.
16. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007;LVI(1):81-95.
17. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2017;42:11-25. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007>.
18. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Аншина Н.Б., Кира Е.Ф. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(5):75-82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68575-82>.
19. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Савельева Е. В., Шабанов Б.С., Кручинин А.В., Чериков В.С. Хромосомные aberrации как причина привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2019; 24(4):39-43.
20. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018;70:113-120. [https://doi.org/10.12737/article\\_5c127a27ba9a85.88292840](https://doi.org/10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840).
21. Герилович Л.А., Салмина А.Б., Егорова А.Т., Жирова Н.В. Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2013;4:84-88.
22. Аржанова О.Н., Алябьева Е.А., Шляхтенко Т.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя.* 2010;18(4):168-170.
23. Feng Y, Zhao X, Zhou C et al. The associations between the Val158Met in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM). *Gene.* 2013;529(2):296-299. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.07.019>.
24. Макаров О.В., Морозова К.В., Гончарова В.С., Луценко Н.Н. Роль полиморфизма генов ферментов системы обмена катехоламинов и эксцизионной репарации ДНК в генезе невынашивания беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2014;1:31-35.
25. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Seminars in Perinatology.* 2019;43(2):74-79. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.003>.
26. Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS, Celen S, Cicek N. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2012;17(5):393-398. <https://doi.org/10.3109/13625187.2012.698767>.
27. Galamb Á, Pethő B, Fekete D, Petrányi G, Pajor A. A méhüreg anatómiai rendellenességei habituális vetélőkben [Uterine anomalies in women with recurrent

- pregnancy loss]. *Orvosi Hetilap*. 2015;156(27):1081-1084. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30136>
28. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(1):44-49. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107834>.
29. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocrine Connections*. 2013;2(2):118-124. <https://doi.org/10.1530/EC-13-0012>.
30. Khalid AS, Joyce C, O'Donoghue K. Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic. *Irish medical journal*. 2013;106(4):107-110.
31. Zhang HX, Qin YZ, Liu WH, Hao R. Hypothyroidism and first trimester spontaneous miscarriages. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2014;41(2):182-185. PMID: 24779248.
32. Куст А.В., Козелкова Е.В., Садыгова А.В., Борзова Н.Ю., Смирнова А.В., Батрак Н.В. Инфекционный статус у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;22(2-1):362-364. <https://doi.org/10.31857/S102872210006628-5>.
33. Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса. Москва: Медицинские технологии; 2012:36.
34. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Факторы риска и иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания. Иваново: Акционерное общество «Ивановский издательский дом»; 2020: 120 с.
35. Cao C-J, Wang Y-F, Fang D-M, Hu Y. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018;22(8):2207-2211. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_201804\\_14805](https://doi.org/10.26355/eurev_201804_14805).
36. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G & Anceschi MM. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(8):983–989. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.547963>
37. Григушкина Е.В., Крошкина Н.В., Таланова И.Е., Малышкина А.И. Инфекционный статус у женщин с привычным невынашиванием беременности. XV Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы конгресса. Москва; 2021:28-29.
38. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелёва Т.В. Не-вынашивание беременности. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013:136.
39. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, Garofalo S, Martino C, Lanzone A et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020;83(1):e13200. <https://doi.org/10.1111/aji.13200>.
40. Амриева Д.Х., Ольмесова А.Р., Слярова С.А., Петров Ю.А. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;8:100-103.
41. Кирсанова Т.В., Тетруашвили Н.К., Дьяконова А.А., Козловская Н.Л., Кан Н.Е., Федорова Т.А., Агаджанова А.А., Сокологорский С.В. Катастрофический антифосфолипидный синдром у беременной с системной красной волчанкой. *Акушерство и гинекология*. 2012;5:97-102.
42. Chang-Ching Yeh, Huann-Cheng Horng, Peng-Hui Wang. Recurrent miscarriage: Are NK cell subsets a good predictor? *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019; 82(5):443. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000097>.
43. Иммунологическая загадка беременности. Под ред. Н.Ю. Сотниковой. Иваново: МИК; 2005:276.
44. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Воронин Д.Н. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62(2):151-159.
45. Manoj K. Jena, Neha Nayak, Kang Chen, Nihar R. Nayak. Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*. 2019;67(5):295–309. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00552-7>.
46. Jinli Ding, Tailang Yin, Nana Yan, Yanxiang Cheng, Jing Yang. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: A potential cause of recurrent miscarriage. *International journal of molecular medicine*. 2019;43(6):2376-2386. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4146>.
47. Tsao FY, Wu MY, Chang YL, Wu CT, Ho HN. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117:204-211. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.03.011>.
48. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н. Привычное невынашивание беременности, ассоциированное с иммунологическими факторами. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;4(40):84-92.
49. Сотникова Н.Ю. Иммуные механизмы регуляции инвазии трофобласта. *Российский иммунологический журнал*. 2012;6(14),2(1):9-13.
50. Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитиц О.А., Малушенко С.В. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(18),2:194-200.
51. Yao Y, Xu X-H, Jin L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:792. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00792>.
52. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:10-14.
53. Guenther S, Vrekoussis T, Heublein S, Bayer B, Anz D, Knabl J et al. Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express FasL: a potential role for macrophages in trophoblast apoptosis. *International Journal of Molecular Science*. 2012; 13(7):9069-80. <https://doi.org/10.3390/ijms13079069>.
54. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(1):253 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>.

55. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Таланова И.Е., Куст А.В., Козелкова Е.В. Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(5):299-303.
56. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A and Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>.
57. Ali S, Majid S, Niamat Ali M, Taing S. Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage. *International Immunopharmacology*. 2020; 82:106347. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106347>.
58. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012;67:304-310. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01115.x>.
- 

#### **PATHOGENETIC ASPECTS OF HABITUAL INCOMPLETE PREGNANCY**

**E. V. Grigushkina, A. I. Malyshkina, N. Yu. Sotnikova, I. E. Talanova, N. V. Kroshkina**

**ABSTRACT** The analysis of current notions concerning the etiology and pathogenesis of habitual incomplete pregnancy is presented. Particular attention is paid to innate immunity mechanisms which play the leading role in the formation and maintenance of immunological balance in mother-placenta-fetus system.

**Key words:** pregnancy, habitual incomplete pregnancy, innate immunity, monocytes, macrophages.