

Предикторы позднего самопроизвольного выкидыша: современные аспекты известной проблемы

Т.В. Раченкова[✉], Ю.А. Дударева

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Аннотация

Основной целью настоящего обзора явился анализ современных литературных источников, рассматривающих в качестве предикторов позднего самопроизвольного выкидыша изменение концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови). В качестве прогностических маркеров рассматривается ряд биологических маркеров, прежде всего таких, как провоспалительные цитокины (интерлейкин – ИЛ-2β, 6, 10, 1β и фактор некроза опухоли α), изменение концентраций которых в различных биологических средах (сыворотка крови, цервикальная слизь, амниотическая жидкость) может указывать на клеточный иммунологический дисбаланс в системе «мать–плацента–плод», часто являющийся основным звеном патогенеза позднего самопроизвольного выкидыша. Также описаны изменения концентраций гормонов фетоплацентарного комплекса, таких как прогестерон, эстрадиол, хорионический гонадотропин человека. Представлены в качестве маркеров концентрации индуцированного гипоксией фактора HIF1α в амниотической жидкости и экзосомального HIF1α у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью как одной из наиболее частых причин позднего самопроизвольного выкидыша. Таким образом, в обзоре показана роль изменения концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови) в качестве предикторов позднего самопроизвольного выкидыша. В процессе работы над статьей использована следующая методология: отбор литературных источников с использованием современных информационных баз данных, анализ полученной информации, систематизация материалов и представление выводов. Проведен электронный поиск с использованием публикаций, идентифицированных в следующих базах данных: eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed.

Ключевые слова: предикторы поздних самопроизвольных выкидышей, биологические маркеры выкидыша, причины поздних потерь беременности

Для цитирования: Раченкова Т.В., Дударева Ю.А. Предикторы позднего самопроизвольного выкидыша: современные аспекты известной проблемы (литературный обзор). Гинекология. 2022;24(6):. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201539

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Predictors of late spontaneous miscarriage: new aspects of an old problem

Tatyana V. Rachenkova[✉], Yuliia A. Dudareva

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

The main objective of this paper was to review the current studies that consider changes in concentrations of various biologically active substances at the local and systemic levels (cervical mucus/amniotic fluid and serum) as predictors of late spontaneous miscarriage. Many biological markers, such as proinflammatory cytokines (interleukins [IL-2β, IL-6, IL-10, IL-1β] and tumor necrosis factor α), are considered prognostic markers. Changes in their concentrations in various biological media (serum, cervical mucus, amniotic fluid) may indicate a cellular immunological imbalance in the "mother–placenta–fetus" system, which is often the main pathogenesis link of late spontaneous miscarriage. Changes in concentrations of fetoplacental complex hormones such as progesterone, estradiol, and human chorionic gonadotropin have also been described. The concentrations of hypoxia-induced factor HIF1α in amniotic fluid and exosomal HIF1α in patients with cervical incompetence as one of the most common causes of late spontaneous miscarriage are presented as markers. Thus, the review shows the role of changes in concentrations of various biologically active substances at local and systemic levels (cervical mucus/amniotic fluid and serum) as predictors of late spontaneous miscarriage. The following methodology was used during work on the article: selection of publications using modern information databases, analysis of the obtained information, systematization of materials, and presentation of conclusions. An electronic search was conducted using publications identified in the following databases: eLIBRARY.RU, Google Scholar, and PubMed.

Keywords: predictors of late spontaneous miscarriage, biological markers of miscarriage, causes of late pregnancy loss

For citation: Rachenkova TV, Dudareva YuA. Predictors of late spontaneous miscarriage: new aspects of an old problem. Gynecology. 2022;24(6):. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201539

Проблема самопроизвольных выкидышей является достаточно актуальной, так как имеет большое медико-социальное значение [1]. Согласно существующим клиническим рекомендациям под самопроизвольным выкидышем понимают «самопроизвольное прерывание беременности (изгнание или экстракция

эмбриона/плода) до 22 нед беременности» [2]. Согласно современной классификации по сроку беременности поздний выкидыш включает сроки с 10 до 21,6 нед гестации [2]. Помимо потери желанной беременности в позднем сроке это имеет крайне негативное влияние на репродуктивное здоровье и дальнейшие репродуктивные планы женщины,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Раченкова Татьяна Викторовна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: tatyana.rachenkova25@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0513-502X; SPIN-код: 6694-1095

Дударева Юлия Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545; SPIN-код: 3042-5411

[✉]**Tatyana V. Rachenkova** – Graduate Student, Altai State Medical University. E-mail: tatyana.rachenkova25@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0513-502X; SPIN code: 6694-1095

Yuliia A. Dudareva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Altai State Medical University. E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545; SPIN code: 3042-5411

кроме того, поздний самопроизвольный выкидыш (ПСВ) является одной из причин критического состояния женщины [1].

На протяжении последнего десятилетия частота невынашивания во II триместре остается неизменной и, по данным различных авторов, составляет 10–20% от общих потерь беременности [3, 4]. Риск потери последующей беременности возрастает в 10 раз, в случае если предыдущая беременность прерывалась в сроке II триместра [5]. У женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, вероятность 3-го самопроизвольного выкидыша достигает 40–45% [6].

Цель настоящего обзора – анализ современных литературных источников, рассматривающих в качестве предикторов ПСВ изменение концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови). Безусловно, ранее исследованы различные биологические маркеры, чтобы предсказать исход угрожающего самопроизвольного выкидыша, однако полученные результаты не дифференцированы в зависимости от механизма прерывания, иногда достаточно противоречивы.

В процессе работы над статьей использована следующая методология: отбор литературных источников с использованием современных информационных баз данных, анализ полученной информации, систематизация материалов и представление выводов. Проведен электронный поиск с использованием публикаций, идентифицированных в следующих базах данных: eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed.

Основные причины ПСВ

Среди причин ПСВ выделяют инфекционные процессы различной этиологии (инфекции урогенитального тракта, острые респираторные вирусные инфекции), маточный фактор (аномалии развития матки, истмико-цервикальная недостаточность – ИЦН), патологию системы гемостаза (наследственные и приобретенные тромбофилии), эндокринопатии [6, 7]. На сегодняшний день можно выделить несколько основных этиопатогенетических факторов ПСВ:

- 1) ИЦН, являющаяся причиной 15–40% случаев ПСВ, по данным различных авторов, начало, как правило, клинически не сопровождается маточными сокращениями [8, 9];
- 2) внутриамниотическая инфекция с частотой 60–70% в структуре ПСВ [10]. Начало характеризуется преждевременным разрывом плодных оболочек в сочетании с маточными сокращениями;
- 3) первичная плацентарная недостаточность как результат неполноценной плацентации на фоне недостаточной глубины инвазии трофобласта, обусловленная экстрагенитальной патологией, латентно протекающим хроническим эндометритом и эндометриопатией, тромбофилией [11]. Данный тип прерывания клинически, как правило, характеризуется формированием ретрохориальных гематом, тромбоза плаценты, началом кровотечения.

Среди этиопатогенетических факторов ПСВ большой удельный вес имеет ИЦН. По данным различных авторов, до 40% ПСВ происходят вследствие развития ИЦН [9]. При наличии в анамнезе у пациентки выкидыша во II триместре беременности частота ИЦН во время последующей беременности составляет 20%, ранних преждевременных родов – 30% [12]. Манифестация ИЦН с 14 по 20-ю неделю гестации происходит наиболее часто [13]. Этапами развития ИЦН являются структурные изменения шейки матки, часто сопровождающиеся пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или во влагалище и преждевременным

разрывом плодных оболочек [12]. Прерывание беременности при ИЦН обусловлено укорочением и раскрытием шейки матки, что способствует восходящему пути инфицирования плодных оболочек, а также пролабированию плодного пузыря вследствие отсутствия физиологической опоры. Данное состояние, именуемое «неизбежный выкидыш», характеризуется таким раскрытием шейки матки, при котором неизбежен выход продуктов зачатия [14, 15].

В анамнезе у пациенток с органической формой ИЦН присутствуют медицинские манипуляции, сопровождающиеся механической дилатацией цервикального канала, разрывы шейки матки вследствие патологических родов, а также оперативное лечение заболеваний шейки матки. Функциональные изменения развиваются вследствие гормонального дисбаланса с нарушением нейрогуморального восприятия (гиперандрогенизм, недостаточность прогестерона), инфекционных и дисбиотических процессов нижних отделов полового тракта [16]. Инфекционные процессы полового тракта, приводящие к возникновению сосудистых, гормональных, обменных и иммунных нарушений, являются причиной ИЦН в 43,66% при первой беременности и в 37,93% – у повторнородящих [15, 17]. Шейка матки на 75–80% состоит из соединительной ткани. При ИЦН данный показатель снижается до 40%, обуславливая преждевременное укорочение и размягчение шейки матки [17]. Многие исследования указывают на связь между дисплазией соединительной ткани и ИЦН, на что указывает более высокая распространенность (13,6–30%) ИЦН у беременных, страдающих синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также возможный наследственный характер ИЦН [18, 19]. При сборе анамнеза у пациенток с ИЦН на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани присутствуют варикозная болезнь вен нижних конечностей, геморрой, пролапс митрального клапана, миопия, отслойка сетчатки, хронический гастродуоденит и недостаточность кардии, дискинезия желчевыводящих путей, остеохондроз, сколиоз и др., в гинекологическом и акушерском анамнезе – преждевременные роды и невынашивание беременности [20].

Следующий этиопатогенетический тип прерывания обусловлен внутриамниотической инфекцией [10]. ПСВ вследствие разрыва плодных оболочек в 87,4% случаев сопровождается цервиковагинальным инфекционным процессом [21]. Здесь преобладающим является восходящий путь инфицирования из нижних отделов генитального тракта, причем микробиоценоз представлен условно-патогенными, патогенными микроорганизмами, вирусами [7]. Однако внутриамниотическое воспаление чаще бывает «стерильным», т.е. возникает в отсутствие микроорганизмов, обнаруживаемых культуральными методами или количественной полимеразной цепной реакцией [22].

Основными факторами риска формирования плацентарной недостаточности, приводящими к невынашиванию беременности, являются экстрагенитальные заболевания беременной (хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек, эндокринная патология, включающая метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, врожденная патология системы гемостаза, острые инфекционные заболевания и т.д.); осложненное течение беременности; неадекватное питание; повреждающее действие факторов окружающей среды; хронические интоксикации (алкоголь, курение, употребление наркотиков) [23]. При различных вариантах тромбофилии происходит дальнейшее снижение плацентарной перфузии вследствие тромбообразования в сосудах маточно-плацен-

тарного русла, в некоторых случаях приводящее к полному блоку микроциркуляции и, как следствие, развитию васкулитов и инфарктов плаценты [24]. Данный этиопатогенетический механизм прерывания, как правило, ассоциирован с началом ПСВ с кровотечения, ретроплацентарных гематом, тромбоза плаценты.

Иммунный гомеостаз в системе «мать–плацента–плод» как предиктор характера течения беременности

Решающую роль в иммунологической защите эмбриона играет децидуальная оболочка, которая также обеспечивает иммунологическую толерантность матери к аллогенному эмбриону, что обеспечивается точным и строго регулируемым балансом иммунных клеток [25]. Плод является аллогенным для организма беременной, и иммунная система матери должна проявлять толерантность к плоду, сохраняя при этом защиту от инфекции [25]. В настоящее время известно, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности (после исключения генетических, анатомических, гормональных причин) связано с иммунными нарушениями [26].

Децидуальные макрофаги представляют собой уникальные фенотипы, играющие ключевую роль в гомеостазе системы «мать–плацента–плод». На ранних сроках беременности происходят инвазия трофобласта в слизистую оболочку матки и ремоделирование спиральных маточных артерий. Эндометрий трансформируется в децидуальную оболочку в процессе, называемом децидуализацией, для большей доступности питания и кровоснабжения плода [25].

В одном из исследований продемонстрировано, что 30–40% клеток децидуальной ткани составляют лейкоциты, а 25–35% лейкоцитов децидуальной оболочки представлены макрофагами, которые обеспечивают первичный иммунный ответ на внедрение инфекционного патогена [27]. Основываясь на фенотипических и функциональных характеристиках, макрофаги подразделяют на две субпопуляции. Макрофаги M1 представляют собой классический активированный/воспалительный тип вследствие воздействия фактора некроза опухоли (ФНО- α) и γ -интерферона, который участвует в презентации антигена, выработке провоспалительных цитокинов и оксида азота (NO). M2 макрофаги являются альтернативно активированным/регенеративным типом вследствие действия прогестерона, глюкокортикоидов, витамина D, ИЛ-4 и 13, который отвечает за иммунную толерантность и ремоделирование ткани [28]. Показано преобладание M1 субпопуляции децидуальных макрофагов при децидуите, что приводит, как правило, к самопроизвольному прерыванию беременности [25, 27, 28]. M1 макрофаги могут быть индуцированы инфекционным агентом или цитокинами, например ФНО- α [25]. Преобладание M1 децидуальных макрофагов сопряжено с высоким риском невынашивания беременности, тогда как физиологическая беременность развивается в условиях преобладания M2 субпопуляции макрофагов [25, 29].

Среди иммунных клеток в системе «мать–плацента–плод» макрофаги составляют примерно 20% от общего числа лейкоцитов в децидуальной ткани, являясь второй по численности популяцией лейкоцитов только после NK-клеток матки [30]. Децидуальные NK-клетки способны уничтожать инвазивные клетки трофобласта, однако установлено, что децидуальные макрофаги могут снижать цитотоксичность NK-клеток в отношении клеток трофобласта за счет продукции трансформирующего фактора роста β [30].

Активация децидуальных макрофагов бактериальными эндотоксинами «запускает» каскад провоспалительных ци-

токинов, что приводит к секреции фосфолипазы и повышенной продукции простагландинов из арахидоновой кислоты, а также выработке металлопротеиназ (ММП). Кроме того, прямое действие протеиназ, вырабатываемых бактериями и оказывающих литическое действие на плодные оболочки, приводит к их преждевременному разрыву [27, 30]. То есть внутриамниотический воспалительный ответ характеризуется повышением провоспалительных ИЛ (ИЛ-1, 2, 6, 8) и ФНО- α в амниотической жидкости, а также ММП и других биомаркеров внутриамниотического воспаления.

Таким образом, внутриамниотическая инфекция, микробная и/или вирусная инвазия вызывают перестройку иммунного гомеостаза матери и могут привести к неблагоприятным исходам беременности, таким как ПСВ [27].

В связи с этим периферические или амниотические иммунные биомаркеры в течение нескольких десятилетий оказывались в центре внимания многих научных работ, посвященных исследованию различных предикторов самопроизвольного прерывания беременности.

Прогностические маркеры ИЦН

На сегодняшний день основной задачей врачебного сообщества является прогнозирование патологического процесса, так как появление клинической симптоматики и диагностики того или иного осложнения, как правило, не всегда позволяет предотвратить неблагоприятный исход беременности. Только путем определения предикторов появляется возможность предотвратить развитие клинического состояния. Поиск возможных предикторов ИЦН как одной из причин возможного «неизбежного» выкидыша дал определенные результаты.

В первую очередь, согласно результатам литературного поиска, необходимо обратить внимание на результаты цервикометрии как общедоступного и достаточного информативного метода, позволяющего выявить укорочение шейки матки. Согласно современным клиническим рекомендациям необходимо проводить ультразвуковую цервикометрию пациенткам с ПСВ и преждевременными родами в анамнезе с 15–16 до 24 нед беременности с кратностью 1 раз в 1–2 нед [12]. Ультразвуковое измерение длины шейки матки в популяции пациенток, у которых ранее отмечены преждевременные роды, показало свою достаточную эффективность, так, укорочение более чем на 10% длины шейки матки с интервалом в 3 нед связано с повышенным риском прерывания беременности [31].

Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови, амниотической жидкости и децидуальной ткани не рекомендуется в качестве рутинного исследования у пациенток с невынашиванием беременности и сопряжено с техническими трудностями [32]. Однако установлена прогностическая значимость ФНО- α в плазме крови в увеличении риска самопроизвольного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием [32].

Ряд недавних исследований сосредоточен на изучении цитокинового баланса в цервикальной слизи, крови, амниотической полости у пациенток с ПСВ в связи с наличием «стерильного» внутриамниотического воспаления как еще одной причины ПСВ. Именно поэтому при ПСВ и ранних преждевременных родах, связанных с ИЦН, выявлен аномальный уровень секретируемого ИЛ-8, который, что вероятно, способствует раннему созреванию шейки матки и инициирует начало родовой деятельности [33]. В вышеприведенном исследовании проанализировали уровень других иммунных биомаркеров (ИЛ-2 β , 6, 10, 1 β и ФНО- α) в сыворотке крови и амниотической жидкости у пациенток без клинических признаков хориоамнионита, разделенных на

2 группы в зависимости от клинического фенотипа угрожающего ПСВ: группа с сокращениями матки и без сокращений, где самопроизвольное прерывание беременности связано с ИЦН. Все 6 амниотических иммунных биомаркеров (ИЛ-2 β , 6, 8, 10, 1 β и ФНО- α) имели связь с поздним выкидышем в группе пациенток с ИЦН, но только ИЛ-10, 8, 1 β и ФНО- α – в группе женщин, где ведущим клиническим признаком прерывания беременности стали схваткообразные боли. Однако только ИЛ-8 имел независимую ассоциацию с ПСВ у пациентов без сокращений, и только ФНО- α – у пациенток с маточными сокращениями [33].

В исследовании продемонстрировано повышение уровня ИЛ-8 в цервикальной слизи у пациенток с ИЦН, в качестве лечения которой использован акушерский пессарий, а также повышение уровня ИЛ-1 и 6 в цервикальной слизи у пациенток с ИЦН до 28 нед гестации на фоне нормальных значений данных биологических маркеров в периферической крови [34].

Другим возможным предиктором является повышение концентрации индуцированного гипоксией фактора HIF1 α в амниотической жидкости и экзосомальным HIF1 α у пациенток с ИЦН по сравнению с группой пациенток без данного гестационного осложнения. Кроме того, отмечена положительная корреляция с провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1 α , 6 и ФНО- α , однако ИЛ-1 β не показал корреляции с амниотическим HIF1 α и экзосомальным HIF1 α [35].

В качестве потенциальных биомаркеров ПСВ изучены уровни циркулирующих плацентарных маркеров (прокинетицин-1, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1, растворимый эндоглин и фактор роста плаценты – PlGF) у 981 беременной, у 50 из которых беременность закончилась ПСВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня sFlt-1 и PlGF связано со снижением риска выкидыша после коррективки на возраст, индекс массы тела, срок беременности, курение и артериальное давление, т.е. циркулирующие sFlt-1 и PlGF независимо связаны с риском позднего выкидыша [30].

Также известно, что NO может ингибировать сокращение миометрия, а развитие родовой деятельности связано с уменьшением его концентрации. Экспериментально повышенная продукция NO в матке мышей и крыс во время беременности снижалась в течение срока беременности [27].

Отдельно в качестве предикторов ПСВ и ранних преждевременных родов на протяжении последних лет рассматривается роль ММП, которые участвуют в разрыве плодных оболочек перед родами. Безусловно, достаточно интересно изучить их концентрацию в различных биологических средах при ПСВ, но удалось найти данные, касающиеся только ранних преждевременных родов. Повышенная концентрация матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8) в амниотической жидкости является известным предиктором внутриамниотического воспаления и инфекции. Установлена связь между уровнями ММП-8 в ротовой жидкости новорожденного, полученной сразу после рождения, и острым гистологическим хориоамнионитом при преждевременных родах [36]. Результаты метаанализа, который включал рандомизированные контролируемые исследования, проспективные, ретроспективные, когортные и тематические контролируемые исследования, показал, что ММП-8 в околоплодных водах в начале или середине III триместра достаточно информативна для прогнозирования риска преждевременных родов [37]. В то же время имеется исследование, указывающее на то, что полиморфизм генов *MMP 1–3* и *TIMP 2* не связан с преждевременным разрывом плодных оболочек и маточными сокращениями при преждевременных родах ранее или позже 32 нед [38].

Использование гормональных биомаркеров для прогнозирования ПСВ

Анализ уровней гормонов фетоплацентарного комплекса и изменений в их динамике у беременных с невынашиванием беременности в анамнезе показал влияние этих показателей на течение последующих беременностей. Женщины, у которых в анамнезе отмечены самопроизвольные выкидыши, имели значительно более медленные темпы повышения гормонов и отставание в количественных показателях, чем пациентки с неотягощенным акушерским анамнезом [34, 35]. Так, уровни эстрадиола оказались в 4,1 раза (76,0%) и в 2,89 раза (65,5%), прогестерона – на 67,4 и 68,4% соответственно ниже у женщин с невынашиванием беременности, впрочем, как и плацентарный лактоген, и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) [39, 40].

Известно, что прогестерон ингибирует высвобождение ФНО- α и NO, а также транскрипцию NF- κ B в макрофагах [39–41]. Недавно сообщалось, что прогестерон ослаблял локальные воспалительные реакции путем снижения числа Т-клеток, активированных децидуальных макрофагов и нейтрофилов в плаценте и шейке матки [25, 42].

В рандомизированном контролируемом исследовании указано, что у пациенток с низким уровнем прогестерона (<35 нмоль/л) вероятность выкидыша в 23 раза выше, чем у женщин с высоким уровнем прогестерона ($\geq$ 35 нмоль/л; отношение шансов – ОШ 23,8; 95% доверительный интервал – ДИ 6,5–86,6; $p < 0,0001$) [43].

В более позднем исследовании, в котором сопоставлены данные 9 рандомизированных исследований, включающих 913 пациенток (322 беременные применяли дидрогестерон, 213 – микронизированный прогестерон и 378 беременных в контрольной группе), сообщалось, что частота выкидышей значительно ниже в группе перорального дидрогестерона, чем в контрольной группе (11,7% против 22,6%; ОШ 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71; $p = 0,001$) [44].

Данные двух недавних систематических обзоров и метаанализов показали, что дидрогестерон может быть эффективно использован для предотвращения выкидыша у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в анамнезе. При сопоставлении данных 3 исследований, включавших 509 пациенток, сообщалось, что частота выкидышей при приеме дидрогестерона ниже, чем в контрольной группе (10,5% против 23,5%; ОШ 0,29; 95% ДИ 0,13–0,65; абсолютное снижение частоты выкидышей на 13%) [45].

Метаанализ данных 10 испытаний и 1586 пациенток показал, что женщины, принимавшие прогестагены в I триместре и до 16 нед беременности, имели более низкий риск повторного выкидыша (относительный риск 0,72, 95% ДИ 0,53–0,97) и более высокую частоту живорождения (относительный риск 1,07, 95% ДИ 1,02–1,15) по сравнению с контролем/плацебо [46].

В качестве гормональных прогностических маркеров можно рассматривать, кроме сывороточного прогестерона и ХГЧ, уровень связанного с беременностью белка плазмы А (PAPP-A), эстрадиола и антигена рака 125 (CA-125) [47].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 19 проспективных исследований, в которых оценивались различные биохимические маркеры с целью прогнозирования исхода угрожающего выкидыша, продемонстрированы следующие данные: для ХГЧ в сыворотке крови чувствительность 44% и специфичность 86%, для прогестерона данные показатели составили 30 и 86% соответственно, для эстрадиола – чувствительность 45%, специфичность 87%, для PAPP-A – чувствительность от 25 до 64% и высокая специфичность – от

88 до 94% [47]. Достаточно спорными являются результаты исследования в отношении СА-125 как предиктора благоприятного исхода беременности. В 7 исследованиях с участием 648 женщин изучалась точность в прогнозировании ПСВ у женщин с угрозой выкидыша. Дальнейший анализ показал чувствительность 90% и специфичность 88% [47]. Следовательно, по представленным данным, сывороточный СА-125 является одним из возможных предикторов для прогнозирования исхода угрозы выкидыша. Известно, что децидуальная ткань продуцирует большое количество СА-125 на ранних сроках беременности, повышение данного маркера на более поздних сроках связано с отслойкой хориона во время выкидыша, что сопровождается выбросом СА-125 в кровоток [47]. Минимальный уровень СА-125 в кровотоке пациентки с угрожающим самопроизвольным выкидышем позволит прогнозировать вероятность продолжения беременности [47–49].

С другой стороны, в некоторых исследованиях обнаружено, что риск аборта повышен у беременных женщин с более высоким уровнем СА-125 [50]. Другие не смогли обнаружить статистически значимой разницы в уровнях СА-125 при сравнении случаев самопроизвольного выкидыша со случаями сохраняющейся беременности [51].

Заключение

В качестве предикторов ПСВ могут быть использованы иммунологические маркеры (провоспалительные цитокины ИЛ-2 β , 6, 8, 10, 1 β и ФНО- α , обладающий высокой прогностической значимостью). Данные предикторы достаточно перспективно исследовать у пациенток группы риска по наличию внутриамниотической инфекции. Среди гормонов фетоплацентарного комплекса наибольшей прогностической значимостью обладает прогестерон, что подтверждается многими клиническими исследованиями. Приводятся достаточно спорные данные в отношении СА-125 как предиктора ПСВ. Помимо биохимических маркеров высокая прогностическая значимость характерна для цервикометрии как предиктора поздних потерь беременности.

Таким образом, обзор современных литературных источников показал, что изменение концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови), а также результаты дополнительных методов исследования (цервикометрия) можно рассматривать в качестве предикторов ПСВ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Каспарова А.Э., Вишнякова И.А., Шелудько В.С., Пелевина А.В. Поздний самопроизвольный выкидыш как причина критического состояния в акушерстве и гинекологии. Жизнеобеспечение при критических состояниях: Материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Московское Конгрессное Бюро, 2019 [Kasparova AE, Vishnyakova IA, Shelud'ko VS, Pelevina AV. Pozdnii samoproizvol'nyi vykidyskh kak prichina kriticheskogo sostoiianiia v akusherstve i ginekologii. Zhizneobespechenie pri kriticheskikh sostoiyaniakh: Materialy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow: Moskovskoe Kongressnoe Byuro, 2019 (in Russian)].
2. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: МЗ РФ, 2021 [Vykidyskh (samoproizvol'nyi abort). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
3. Козловская Ю.С., Беспалова О.Н. Факторы риска самопроизвольных поздних выкидышей. Сборник трудов конференции Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2018». М.: МЕДИ экспо, 2018 [Kozlovskaya YuS, Bepalova ON. Faktory riska samoproizvol'nykh pozdnikh vykidyshei. Sbornik trudov konferentsii Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum "Mat' i Ditya – 2018". Moscow: MEDI ekspoz, 2018 (in Russian)].
4. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6 [Samigullina AE, Kushubekova AK. Analiz chastoty i struktury nevynashivaniia beremennosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2018;6 (in Russian)].
5. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):643–50. DOI:10.1016/j.ajog.2006.05.022
6. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Ed. GM Savel'eva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinskii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2010 [Sidel'nikova VM, Suhikh GT. Nevynashivanie beremennosti: rukovodstvo dlia praktikuyushchikh vrachei. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo (MIA), 2010 (in Russian)].
8. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):106–12. DOI:10.1016/j.siny.2015.12.009
9. Обоскалова Т.А., Щепетова М.С., Мартиросян С.В., и др. Клинико-анамнестические предикторы развития истинно-цервикальной недостаточности: ретроспективное когортное исследование. *Уральский медицинский журнал*. 2020;189(06):20–5 [Oboskalova TA, Shchetopova MS, Martirosyan SV, et al. Clinical-anamnestic predictors of cervical insufficiency development: retrospective cohort study. *Ural Medical Journal*. 2020;189(06):20–5 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2020.06.13
10. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):6–14 [Ailamazian EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Womans microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):6–14 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD6546-14
11. Ордиянц И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019 [Ordians IM,

- Kogan EA. Puti preodoleniia privychnogo nevyynashivaniia. Sanogenez endometrii v profilaktike retsidiva vykidyshe: vozmozhnosti sistemnoi enzimoterapii. Informatsionnyi biulleten'. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
12. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: МЗ РФ, 2021 [Istmiko-tservikal'naia nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
 13. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Гинекология*. 2018;20(2):41-5 [Dobrohotova YuE, Borovkova EI, Zaleskaya SA, et al. Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. *Gynecology*. 2018;20(2):41-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696
 14. Alves C, Rapp A. Spontaneous Abortion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
 15. Гончарова М.А., Ципинов Р.С., Петров Ю.А. Невынашивание беременности при истмико-цервикальной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6:150-2 [Goncharova MA, Cipinov RS, Petrov YuA. Nevynashivanie beremennosti pri istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2018;6:150-2 (in Russian)].
 16. Жабченко И.А., Занько С.Н. Истмико-цервикальная недостаточность: классификация, этиопатогенез, диагностика, методы профилактики и коррекции. *Охрана материнства и детства*. 2020;35(1):64-77 [Zhabchenko IA, Zan'ko SN. Istmic-cervical insufficiency: classification, etiopathogenesis, diagnostics, prevention and correction methods. *Ohrana materinstva i detstva*. 2020;35(1):64-77 (in Russian)].
 17. Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):34-40 [Borshcheva AA, Perceva GM, Alekseeva NA. Istmic-cervical insufficiency in the structure of the reasons for mortaring of pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):34-40 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40
 18. Кононенко И.С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора В1 и матричной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(3):50-8 [Kononenko IS. Genesis polymorphisms of transforming growth factor B1 and matrix metalloproteinase 9 as molecular and genetic predictors of isthmio-cervical insufficiency development in female patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020;19(3):50-8 (in Russian)]. DOI:10.22263/2312-4156.2020.3.50
 19. Кононенко И.С., Жукова Н.П. Генетические предикторы истмико-цервикальной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):29-34 [Kononenko IS, Zhukova NP. Genetic predictors of cervical incompetence. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):29-34 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush202002129
 20. Фотина Е.В., Закирова Р.Р., Алексеенкова М.В., Панина О.Б. Дисплазия соединительной ткани в генезе истмико-цервикальной недостаточности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):41-50 [Fotina EV, Zakirova RR, Alekseenkova MV, Panina OV. Connective tissue dysplasia in the genesis of cervical incompetence. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):41-50 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.131
 21. Шумкова П.В. Инфекционная патология влагалища и шейки матки при различных клинических вариантах поздних гестационных потерь. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2019». М.: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); с. 456-7 [Shumkova PV. Infektsionnaya patologiya vlagalishcha i sheiki matki pri razlichnykh klinicheskikh variantakh pozdnikh gestatsionnykh poter'. Sbornik tezisev Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Meditsinskaia vesna – 2019». Moscow: Pervyi MGIMU im. I.M. Sechenova (Sechenovskii Universitet); p. 456-7 (in Russian)].
 22. Theis KR, Romero R, Motomura K, et al. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinatal Med*. 2020;48(2):115-31.
 23. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Антенатальные аспекты формирования репродуктивного здоровья. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(6):19-24 [Dudariva YuA, Gureva VA. Antenatal aspects of the formation of reproductive health. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(6):19-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717619-24
 24. Андреева М.Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией (материнская, фетальная): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016 [Andreeva MD. Voprosy patogeneza i profilaktiki povtornykh reproduktivnykh poter' u patsientok s trombofiliei (materinskaya, fetal'naya): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian)].
 25. Sun F, Wang S, Du M. Functional regulation of decidual macrophages during pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2021;143. DOI:10.1016/j.jri.2020.103264
 26. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;4(18):70-87 [Tetruashvili NK. Privychnyi vykidysh. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;4(18):70-87 (in Russian)].
 27. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol*. 2019;10:2317. DOI:10.3389/fimmu.2019.02317
 28. Хоперская О.В., Енькова Е.В., Атякшин Д.А. Оценка популяции децидуальных макрофагов у пациенток с неразвивающейся беременностью. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018;7(3):75-80 [Khoperskaya OV, En'kova EV, Atyakshin DA. Assessment of decidual macrophages population in patients with non-developing pregnancy. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(3):75-80 (in Russian)]. DOI:10.18499/2225-7357-2018-7-3-75-80
 29. Павлов О.В. Плацентарные макрофаги: фенотипические характеристики и функциональные особенности: дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2016 [Pavlov OV. Platsentarnye makrofagi: fenotipicheskie kharakteristiki i funktsional'nye osobennosti: dis. ... d-ra boil. nauk. Saint Petersburg, 2016 (in Russian)].
 30. Co EC, Gormley M, Kapidzic M, et al. Maternal decidual macrophages inhibit NK cell killing of invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod*. 2013;88(6):155. DOI:10.1095/biolreprod.112.099465
 31. Blanc J, Bretelle F. Predictive tools of preterm birth in asymptomatic high-risk pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1261-79 (in French)]. DOI:10.1016/j.jgyn.2016.09.009
 32. Recurrent pregnancy loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group, 2022.
 33. Meng L, Wang Z, Reilly M, et al. Amniotic immune biomarkers as risk factors in women with different symptoms of threatened late miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(5):13232. DOI:10.1111/ajr.13232
 34. Колесник Н.Н. Динамика цервикальных концентраций провоспалительного цитокина-8 на фоне применения акушерского пессария. *Здоровье женщины*. 2016;108(2):65-7 [Kolesnic NN. Dynamics of cervical concentrations of proinflammatory interleukin-8 by obstetric pessarium. *Health of Women*. 2016;108(2):65-7 (in Russian)].
 35. Song JE, Park SJ, Lee KY, et al. Amniotic fluid HIF1 α and exosomal HIF1 α in cervical insufficiency patients with physical examination-indicated cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(14):2287-94. DOI:10.1080/14767058.2018.1432037

36. Choi SR, Kim T, Kim Y, et al. The Relationship between matrix metalloproteinase-8 in after birth oral fluid and acute histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Reprod Sci.* 2021;28(7):2023-8. DOI:10.1007/s43032-020-00448-4
37. Liu Y, Liu Y, Zhang R, et al. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(1):1-10. DOI:10.1080/07853890.2016.1211789
38. Lathouras K, Saso S, Tzafetas M, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases 1-3 and their inhibitor are not associated with premature labor. *Future Sci OA.* 2018;4(9):FSO332. DOI:10.4155/fsoa-2018-0047
39. Chao TC, Van Alten PJ, Greager JA, et al. Steroid sex hormones regulate the release of tumor necrosis factor by macrophages. *Cell Immunol.* 1995;160(1):43-9. DOI:10.1016/0008-8749(95)80007-6
40. Miller L, Hunt JS. Sex steroid hormones and macrophage function. *Life Sci.* 1996;59(1):1-14. DOI:10.1016/0024-3205(96)00122-1
41. Su L, Sun Y, Ma F, et al. Progesterone inhibits Toll-like receptor 4-mediated innate immune response in macrophages by suppressing NF-kappaB activation and enhancing SOCS1 expression. *Immunol Lett.* 2009;125(2):151-5. DOI:10.1016/j.imlet.2009.07.003
42. Arenas-Hernandez M, Romero R, Xu Y, et al. Effector and activated T cells induce preterm labor and birth that is prevented by treatment with progesterone. *J Immunol.* 2019;202(9):2585-608. |DOI:10.4049/jimmunol.1801350
43. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, et al. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:319-24. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
44. Lee HJ, Park TC, Kim JH, et al. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:3616875. DOI:10.1155/2017/3616875
45. Carp H. A Systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(6):422-30. DOI:10.3109/09513590.2015.1006618
46. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017;107(2):430-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
47. Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, et al. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):228-39. DOI:10.1093/humupd/dmv054
48. Barooti E, Rashidi Fakari F, Darvish S, Tavakoly N. The comparison of CA125 levels in the normal pregnancy and threatened abortion. *J Obstet Gynecol Cancer Res.* 2022;7(3):226-9.
49. Eid M, Abdallah A. Cancer antigen 125 (CA-125) and serum progesterone as predictors of fate of threatened abortion: Case control study. *Evidence Based Women's Health Journal.* 2017;7:177-83. DOI:10.21608/EBWHJ.2018.5585
50. Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, et al. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Obstet Gynecol.* 2003;81:263-6.
51. Azogui G, Yaronovski A, Zohar S, Ben-Shlomo I. CA-125 are elevated in viable pregnancies destined to be miscarried, a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1059-61.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: ##.##.####