

УДК: 618.39-079.7

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93>

## «Белые пятна» в диагностическом поиске причин невынашивания беременности

Е.Ю. Лебеденко, Ар.А. Михельсон, А.А. Михельсон, В.А. Змиенко, А.С. Сагамонов, Х.Ю. Кормануков

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Вера Андреевна Змиенко, [vesazonova@yandex.ru](mailto:vesazonova@yandex.ru)

**Аннотация.** невынашивание беременности — не только медицинская, но и социальная проблема, носящая мультифакториальный характер, которая остается нерешаемой несмотря на постоянный поиск и применение новых диагностических и терапевтических стратегий. В представленном обзоре рассматриваются данные литературы о доказательных аспектах причин невынашивания беременности, а также методах, использование которых остается дискуссионным. Особое внимание уделяется иммунологическим основам формирования нормальной беременности, нарушение которых создает предпосылки для привычного выкидыша. Также в работе проанализированы современные данные о роли рецептивности эндометрия и вклада мужского фактора в проблему невынашивания, представлены перспективы дальнейших исследований по проблеме рецидивирующих репродуктивных потерь ранних сроков.

**Ключевые слова:** привычный выкидыш, невынашивание беременности, рецептивность эндометрия, иммунологические механизмы, мужской фактор невынашивания.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Лебеденко Е.Ю., Михельсон Ар.А., Михельсон А.А., Змиенко В.А., Сагамонов А.С., Кормануков Х.Ю. «Белые пятна» в диагностическом поиске причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):82-93. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93.

## “White spots” in the diagnostic search for the causes of recurrent miscarriage

E.Yu. Lebedenko, Ar.A. Mikhelson, A.A. Mikhelson, V.A. Zmienko, A.S. Sagamonov, H.Yu. Kormanukov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Vera A. Zmienko, [vesazonova@yandex.ru](mailto:vesazonova@yandex.ru)

**Abstract.** Recurrent pregnancy loss is not only a medical, but also a social problem of a multifactorial nature. This problem remains unsolvable despite the constant search and application of new diagnostic and therapeutic strategies. The presented review examines the literature data on evidence-based methods for diagnosing the causes of miscarriage, as well as methods whose use remains controversial. Special attention is paid to the immunological foundations of a normal pregnancy formation, the violation of which creates the prerequisites for a recurrent miscarriage. The paper also analyzes current data on the role of endometrial receptivity and the contribution of the male factor to the problem of miscarriage, and presents prospects for further research on the problem of recurrent pregnancy loss.

**Keywords:** recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss, endometrial receptivity, immunological mechanisms, male factor of recurrent miscarriage.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Lebedenko E.Yu., Mikhelson Ar.A., Mikhelson A.A., Zmienko V.A., Sagamonov A.S., Kormanukov H.Yu. “White spots” in the diagnostic search for the causes of recurrent miscarriage. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):82-93. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93.

### Введение

Невынашивание беременности — не только медицинская, но и социальная проблема, носящая мультифакториальный характер и остающаяся актуальной несмотря на постоянный поиск и применение новых диагностических и терапевтических стратегий. До 50%

случаев привычного выкидыша считаются идиопатическими, так как даже рекомендованное полное клинико-лабораторное обследование не выявляет потенциальных причин. В связи с этим продолжается изучение дополнительных факторов риска, которые могли бы «пролить свет» на неизученные звенья патогенеза невынашивания.

Наибольший интерес в настоящее время представляет оценка иммунологических предикторов рецидивирующей потери беременности, а также вклада отцовских факторов в репродуктивные неудачи.

#### Материалы и методы

Первоначально был проведён поиск публикаций с использованием электронных баз данных PubMed, Scopus, eLIBRARY, The Cochrane Database с 1991 по 2023 гг. В процессе поиска литературы использованы ключевые слова и термины: «**recurrent pregnancy loss**», «**recurrent miscarriage**», «невынашивание беременности», «привычный выкидыш». Полученный перечень исследований был проанализирован вручную с целью отбора релевантных публикаций. Данный обзор включил 69 источников литературы (отечественные и зарубежные систематические обзоры, мета-анализы, оригинальные исследования), в которых представлены существующие подходы к проблеме невынашивания беременности, а также вопросы, которые остаются на сегодняшний день нерешёнными.

#### 3.1. Проблема невынашивания беременности в современном мире и нерешённые вопросы в диагностическом поиске

**Дефиниции невынашивания беременности — отсутствие консенсуса.** На сегодняшний день профессиональные сообщества применяют различные трактовки термина «невынашивание беременности», что в конечном итоге приводит к различному объёму диагностических мероприятий. Поэтому для наилучшего понимания того, какие вопросы в теме невынашивания беременности остаются открытыми, необходимо начать с терминов и определений.

В соответствии с определением Европейской Ассоциации Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE), повторяющейся потерей беременности считается прерывание двух и более беременностей подряд [1].

Непосредственно в руководстве ESHRE подчеркивается необходимость дальнейшего проведения эпидемиологических исследований для формирования однозначных дефиниций, а также для оценки степени влияния определения на диагностику, прогноз и лечение.

Американское Общество Специалистов Репродуктивной Медицины (ASRM) также определяет невынашивание беременности как потерю двух и более клинических беременностей подряд [2].

Существует несколько иное определение, данное Королевской Коллегией Акушеров-гинекологов Великобритании, которое звучит как «потеря трёх и более последовательных беременностей, встречающаяся у 1% пар, пытающихся зачать» [3].

Российские федеральные клинические рекомендации «Привычный выкидыш», разработанные Российской Ассоциацией Акушеров-гинекологов и утверждённые в 2021 г., определяют привычный выкидыш как наличие у женщины 2-х и более клинических потерь беременности в сроке до 22-х недель [4].

Трактовка «невынашивания» при последовательных потерях двух беременностей позволяет начать обследование, не дожидаясь третьего эпизода. При этом разделение привычного выкидыша на первичный и повторный оптимизирует поиск причин невынашивания и построения

адекватной тактики ведения супружеской пары, что благоприятно сказывается не только на прогнозе, но и на психологическом аспекте репродуктивных неудач, формирующегося при невынашивании беременности.

#### 3.2. Эпидемиология невынашивания беременности

Распространённость привычного выкидыша в популяции составляет от 1 до 5%, при этом мета-анализы не выявляют значимых различий в зависимости от географических факторов [5,6,7].

Несмотря на кажущуюся невысокую частоту встречаемости, невынашивание беременности — большая проблема. Каждый год в мире происходит порядка 23 миллионов потерь беременности. Это значит, что каждую минуту прерываются 44 беременности [8].

В ходе многих исследований доказано, что с увеличением количества потерь беременности в анамнезе риск повторного выкидыша возрастает. Так, у женщин с одним выкидышем в анамнезе риск повтора сопоставим с общепопуляционным и составляет 13–17%. В то же время после двух спонтанных прерываний риск третьего возрастает более чем в 2 раза и составляет 36–38% [9]. Также была выявлена зависимость рисков повторных потерь у пациенток с увеличением возраста и количества предшествующих выкидышей [10]. Так, у женщин в возрасте от 25 до 29 лет с тремя и более выкидышами в анамнезе риск повторной неудачи составляет 40–42%, а в возрастной категории 40–44 года он достигает 65%. В исследовании оценки взаимосвязи между количеством и последовательностью предшествующих выкидышей и антифосфолипидным синдромом (АФС) [11] установлено, что такие клинические параметры как количество выкидышей и их очередность, а также возраст матери статистически значимо не отличают супружеские пары с невынашиванием беременности при наличии АФС. Таким образом, тестирование на АФС оправдано для всех пациенток с двумя или более последовательными или непоследовательными выкидышами в анамнезе.

Хорошо известны и другие факторы риска привычного выкидыша. В их числе генетические тромбофилии высокого риска, врождённые аномалии развития матки, а также приобретённые нозологии мио- и эндометрия (полипы, синехии, миомы, хронический эндометрит и нарушения децидуализации), клинический гипотиреоз и другие эндокринные причины, аномальный кариотип родителей, ожирение, стресс, курение, чрезмерное употребление алкоголя [12]. Однако и в отношении многих доказанных факторов риска в литературе систематически появляются новые сведения. Например, известно, что при сочетании субклинического гипотиреоза и наличии антител (АТ) к тиреопероксидазе беременной необходимо назначить препараты L-тироксина [13], однако это не позволяет ответить на вопрос о том, необходимо ли назначение данных препаратов женщинам с невынашиванием беременности и наличием АТ к тиреопероксидазе при значениях ТТГ в пределах нормы. Так, в исследовании van Dijk M.M et al. показано, что назначение левотироксина женщинам с повторной потерей беременности при наличии АТ к ТПО в состоянии эутиреоза не приводило к увеличению показателей живорождения [14].

Мощное развитие молекулярных технологий позволяет выявлять новые грани в генетических причинах

невынашивания беременности [15]. Рутинными диагностическими инструментами становятся кариотипирование родителей и цитогенетическое исследование тканей эмбриона. В то же время подходить к данному исследованию нужно достаточно аккуратно во избежание гипердиагностики тех генетических причин, которые имеют минимальные риски повтора репродуктивных потерь [16]. Активно идут исследования, основанные на секвенировании генома, целью которых является поиск генов, потенциально ответственных за привычный выкидыш, а также наличие общих «генов-кандидатов» у женщин с первичным бесплодием и пациенток с неоднократными потерями беременности [17]. Дискутабельна эффективность применения предимплантационной генетической диагностики в программах ВРТ в сравнении с выжидательной тактикой у пар с аномальными кариотипами [18].

### 3.3. Существующие подходы в диагностике причин привычного выкидыша

В ведущих руководствах четко регламентирован порядок обследования женщин при диагностированном невынашивании беременности. Перечень исследований, рекомендованных паре с привычным выкидышем клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, представлен в таблице.

Несмотря на то, что перечень диагностических мероприятий достаточно обширен, зачастую в клинической практике даже при полном обследовании установить причину невынашивания и преодолеть её удается далеко не всегда. До 50% случаев рецидивирующей потери беременности считают идиопатическими, что наводит на мысль о существовании множества неизученных факторов, способных привести к данной проблеме.

Таблица / Table

**Диагностические мероприятия, рекомендованные при невынашивании беременности**  
*Diagnostic measures recommended for miscarriage*

Лабораторные исследования <i>Laboratory examinations</i>	Инструментальные исследования <i>Instrumental examinations</i>
Кариотипирование супругов. При изменениях в кариотипе показана консультация генетика для определения дальнейшей тактики <i>Parental karyotyping. If there are changes in the karyotype, a consultation with a genetics is recommended to determine a treatment plan</i>	Ультразвуковое исследование матки и придатков в раннюю фолликулярную и секреторную фазу менструального цикла с целью выявления патологии внутренних половых органов, определения толщины эндометрия. Предпочтительным диагностическим методом оценки состояния матки является УЗИ матки и придатков с 3D, при возможности <i>All women with recurrent pregnancy loss could have an ultrasound of uterus and ovaries in the early follicular and secretory phase of the menstrual cycle to identify pathology of the internal genitals and determine endometrial thickness. Three-dimensional ultrasound is preferred.</i>
Маркеры антифосфолипидного синдрома: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 <i>Antiphospholipid syndrome screening: antiphospholipid antibodies associated with thrombosis are lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies (IgG and IgM), and <math>\beta 2</math>-glycoprotein-1 antibodies (IgG and IgM)</i>	Пациентку с привычным выкидышем неясного генеза рекомендовано направлять на проведение гистеросальпингографии с целью оценки аномалий развития матки и образований в полости матки (субмукозная миома, полипы, внутриматочные синехии) <i>Hysterosalpingography is recommended in women with unexplained recurrent pregnancy loss to exclude uterus abnormalities and intrauterine pathology (submucose fibroids, polyps, adhesions)</i>
Скрининг патологии щитовидной железы: исследование уровня тиреотропного гормона и содержания антител к тиреопероксидазе в крови <i>Thyroid dysfunction screening: Thyroid-stimulating hormone and Thyroid peroxidase antibodies are recommended in women with recurrent pregnancy loss</i>	При беременности — ультразвуковая цервикометрия с 15-16 недель до 24 недель с кратностью 1 раз в 1-2 недели для своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности <i>Ultrasound cervicometry is recommended once in 1-2 weeks from 15-16 to 24 weeks of pregnancy for timely diagnosis of cervical incompetence</i>
Определение концентрации пролактина у пациенток с невынашиванием беременности и признаками гиперпролактинемии <i>Prolactin testing is recommended in women with recurrent pregnancy loss in the presence of clinical symptoms of hyperprolactinemia</i>	
Исследование уровня глюкозы крови натощак <i>Fasting glucose is recommended in women with recurrent pregnancy loss</i>	

Таблица / Table (окончание)

Лабораторные исследования <i>Laboratory examinations</i>	Инструментальные исследования <i>Instrumental examinations</i>
С целью исключения анемии и латентного дефицита железа рекомендована оценка общего анализа крови и уровня ферритина в крови <i>To exclude anemia and latent iron deficiency, it is recommended to evaluate a complete blood count and ferritin level</i>	
Микроскопическое исследование влагалищных мазков с целью диагностики инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний <i>Microscopic examination of vaginal smears</i>	
Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители ИППП ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> ) <i>Biomolecular analysis of vaginal or cervical swabs to diagnose sexually transmitted infections (Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)</i>	
Рекомендовано направлять партнера пациентки с установленным невынашиванием беременности на выполнение спермограммы <i>Semen analysis is recommended in couples with recurrent pregnancy loss</i>	
С целью диагностики наследственной тромбофилии выполняется молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A в гене фактора II свертывания крови, определение активности протеина S в крови <i>Screening for hereditary thrombophilia are included Factor V Leiden variant (G1691A), Prothrombin variant G20210A, Protein S deficiency</i>	

Учитывая тот факт, что формирование эмбриона и экстраэмбриональных структур возможно только в условиях адекватного иммунного ответа материнского организма, нельзя отрицать, что формирование нормально развивающейся беременности, а также проблема потери беременности во многом зависят именно от иммунных механизмов. Ведь перед иммунной системой матери стоит непростая задача: сформировать иммунологически благоприятную среду для развития эмбриона и плаценты, сохраняя при этом адекватный ответ по отношению к чужеродным микроорганизмам. В этом контексте весьма интересно сравнение толерантности материнской иммунной системы к экспрессируемым плодом чужеродным (отцовским) антигенам с толерантностью к антигенам, экспрессируемым комменсальными микробами [19].

Для понимания иммунологических основ невынашивания беременности необходимо обсудить механизмы формирования нормальной беременности.

#### 3.4. Иммунологические основы формирования нормальной беременности

Во время беременности формируется иммунное микроокружение, ответственное за специфическую материнскую толерантность к полуаллогенному (или полностью аллогенному в случае донорства ооцитов) плоду [20]. Наиболее важные изменения происходят в таких иммунных клетках, как макрофаги, маточные естественные киллеры, дендритные клетки и Т-клетки. Антигенами трофобласта активируются материнские иммунные эффекторы, такие

как Т-хелперы, Т-киллеры, Т-регуляторы и В-клетки, участвующие в регуляции адаптивного иммунитета. Идентификация активного сигнала через рецепторы Т-клеток стимулирует дифференцировку естественных CD3+, CD4+ Т-клеток в специфические подмножества Т-клеток, такие как Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и фолликулярные Т<sub>h</sub>-клетки (T<sub>fh</sub>). Особая роль в развитии беременности есть у каждого из данных подмножеств [21].

Иммунитет Th1, характеризующийся иммуновоспалительными реакциями, становится доминирующим в преимплантационном периоде, и «контролируемый» иммунитет Th1 положительно влияет на инвазию трофобласта. Вскоре после имплантации в норме происходит сдвиг иммунного ответа от Th1 в сторону противовоспалительного Th2. Преобладающий иммунитет Th2, который подавляет иммунитет Th1 в зоне имплантации, защищает эмбрион, уравнивая иммунитет Th1 и координирует развитие плаценты и плода. Клетки Treg и Th9 регулируют местные воспалительные иммунные реакции, потенциально вредные для плода. Клетки Th17 потенцируют развитие иммунного ответа против внеклеточных микроорганизмов во время беременности. При этом избыточный Th-17-иммунитет может вызвать неконтролируемую нейтрофильную инфильтрацию на границе между эмбрионом и материнским организмом. Другие подмножества Т-клеток, такие как T<sub>fh</sub>-клетки, также вносят свой вклад в течение беременности, создавая благоприятный гуморальный иммунитет. Нарушение

регуляции **Th-клеточного иммунитета во время беременности** может привести к акушерским осложнениям, таким как привычный выкидыш и преэклампсия [22].

#### **4. Иммунологические факторы невынашивания беременности**

Считается, что значительная доля случаев невынашивания беременности связана с иммунной этиологией [23]. Условно можно разделить иммунологические факторы на две основные группы: причины эндометриального происхождения и факторы, связанные с элементами периферической крови, однако нередко невынашивание имеет смешанную этиологию [24]. Как известно, важную роль в процессе имплантации и последующего развития беременности играет эндометрий, так как изменения в нём у некоторых млекопитающих и человека происходят задолго до появления эмбриона в полости матки [25,26].

Среди иммунологических факторов эндометриального происхождения могут быть выделены 3 основные и 4 второстепенные популяции клеток. Основные включают в себя маточные **НК-клетки, Т-клетки и макрофаги**, второстепенные — моноциты, тучные клетки, дендритные клетки и В-клетки [27].

#### **4.1 Иммунологические факторы эндометриального происхождения**

##### **4.1.1 Маточные НК-клетки**

Маточные **НК-клетки формируются преимущественно** из НК-клеток периферической крови [28], являются короткоживущими высокодифференцированными клетками, играющими одну из решающих ролей в преобразовании спиральных артерий. По данным Tang A.W. et al., количество маточных естественных киллеров резко возрастает после овуляции, остаётся существенной в ранней децидуальной оболочке, но при отсутствии беременности исчезает перед менструацией. Маточные НК-клетки в большом количестве находятся вокруг спиральных артерий, около эндометриальных желез и прилегают к неворсинчатому трофобласту на ранних сроках беременности, однако их относительно мало в строме, лежащей в основе просветного эпителия [29].

По данным некоторых исследований, у женщин с невынашиванием беременности отмечается увеличение содержания маточных естественных киллеров в эндометрии в позднюю секреторную фазу менструального цикла [30, 31, 32].

Другие исследования говорят о том, что количества маточных естественных киллеров у здоровых женщин и пациенток с привычным выкидышем не различаются, однако наблюдается изменение качественного соотношения их подклассов, что вызывает выраженный цитотоксический эффект, приводящий к потере беременности [33].

##### **4.1.2 Регуляторные Т-клетки**

Если маточные **НК-клетки ответственны за адекватный** ответ по отношению к чужеродным антигенам, регуляторные Т-клетки предотвращают аутоиммунные реакции против собственных антигенов. Кроме того, данный тип клеток играет большую роль в регулировке деятельности Т-киллеров, а именно в ограничении их активности, создавая наиболее оптимальное микроокружение для имплантирующегося эмбриона. Регуляторные Т-клетки наиболее необходимы в преимплантационном периоде, а также в первые недели беременности. Изучается их роль не

только в невынашивании беременности, но и в формировании акушерских осложнений, в частности гестационного сахарного диабета [34]. К тому же, научный интерес представляет и определение соотношения подтипов регуляторных Т-клеток (в частности, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>). В вышеуказанном исследовании Wang W. et al. отмечено, что диспропорция в сторону преобладания CD8<sup>+</sup> Т-клеток чаще встречается у женщин с привычным выкидышем.

##### **4.1.3. Дендритные клетки**

Дендритные клетки могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на развитие беременности в связи с возможностью активации как Т-киллеров, так и регуляторных Т-клеток. В связи с этим дендритные клетки можно условно разделить на два типа: толерогенные и воспалительные. Причём, по данным Mor G. et al., во время нормально протекающей беременности необходимо присутствие дендритных клеток обоих типов [35].

Действие дендритных клеток начинается ещё в доимплантационном периоде. Семенная жидкость обладает способностью рекрутировать дендритные клетки в децидуальную оболочку. Данные клетки выступают в роли антигенпрезентирующих и представляют отцовские антигены в регионарных лимфатических узлах, запуская тем самым расширение популяции регуляторных Т-клеток. К моменту имплантации повышается толерантность иммунной системы эндометрия к наполовину чужеродному эмбриону [36]. Недостаточно качественная «работа» дендритных клеток или aberrантная активность могут приводить к снижению этой толерантности и, как следствие, к отторжению эмбриона на ранних сроках гестации. Существует связь дисфункции дендритных клеток не только с рецидивирующей потерей беременности, но и с преждевременными родами, развитием преэклампсии, кардиомиопатии и инфекционными осложнениями беременности. Перспективы будущих исследований в этом направлении могут заключаться в разработке препаратов для лечения и профилактики (посредством вакцинации) на основе дендритных клеток.

##### **4.1.4 Стромальные фибробласты**

Остановимся на некоторых описанных механизмах патогенеза невынашивания беременности эндометриального происхождения [37]. Одним из них является нарушение трансформации стромальных фибробластов в децидуальный фенотип [38], что приводит, с одной стороны, к нарушению восприимчивости эмбриональных сигналов даже от эмбрионов надлежащего качества, с другой — к извращению чувствительности и увеличению шансов на имплантацию некачественных эмбрионов, которые будут отторгнуты организмом в более поздние сроки гестации.

Необходимо отметить, что, несмотря на обилие научных исследований и разработок, рутинное проведение иммунологических и иммуногенетических исследований у пациенток с невынашиванием беременности в настоящее время не рекомендовано в связи с отсутствием разработанных и утвержденных терапевтических стратегий при том или ином виде иммунологических нарушений.

##### **4.1.5 Хронический эндометрит и микробиом эндометрия**

Хронический эндометрит — местное постоянное воспаление эндометрия — «загадочное» заболевание, которое зачастую не имеет четких диагностических критериев

и клинических проявлений. Хронический эндометрит может быть вызван изменением качественных и количественных показателей микробиома эндометрия, а также являться абактериальным, что значительно затрудняет диагностику, а также оценку вклада данной нозологии в генез привычного выкидыша и акушерских осложнений беременности.

В настоящий момент в клинических рекомендациях МЗ РФ существует спорный момент. Так, не рекомендовано рутинно направлять пациентку с привычным выкидышем на биопсию эндометрия с целью уточнения причины невынашивания беременности. В то же время факт того, что эндометрий является индикатором качества эмбриона, неоспорим [39, 40], поэтому потеря пластичности эндометрия может быть одной из причин идиопатического невынашивания беременности [41].

В соответствии с теми же отечественными клиническими рекомендациями с целью уточнения причин невынашивания беременности необходимо проведение иммуногистохимического исследования эндометрия, полученного при биопсии. Цель его состоит в определении экспрессии поверхностного антигена плазматических клеток CD-138. Данное исследование рекомендовано пациенткам с идиопатическим привычным выкидышем, повторными неудачами имплантации после переноса эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий и/или УЗ-признаками хронического эндометрита. Препятствием к внедрению гистероскопии с биопсией эндометрия или пайпель-биопсии в рутинную практику может служить отсутствие стандартизированных критериев диагностики хронического эндометрита [42]. Так, дискуссионным остаётся вопрос о методе идентификации плазматических клеток (гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилином-эозином или иммуногистохимическое исследование с окрашиванием на syndecan-1), а также о способе подсчёта эндометриальных плазматических клеток (во всем образце, в определённом количестве полей зрения, по расчётным формулам).

В настоящее время оценка микробиома эндометрия затруднительна и в рутинной практике не применяется, в связи с чем антибактериальная терапия либо носит эмпирический характер, либо основывается на результатах бактериологического исследования материала, полученного из цервикального канала. При этом существуют исследования, демонстрирующие несовпадение микробного пейзажа в цервикальном канале и полости матки [43], что стимулирует к поиску новых способов получения материала из полости матки с минимальной контаминацией влагалищной микрофлоры для оценки микробиома, в частности использование двухпросветных катетеров, изначально предназначенных для переноса эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий [44]. Также разработаны катетеры для отбора проб эндометрия со специальной оболочкой, защищающей пробу при прохождении шейки матки и влагалища.

В соответствии с данными Moreno I. et al., наиболее «здоровой» является микробиота, представленная преимущественно лактобактериями [45], а дисбиотические нарушения микробиома влагалища чаще встречаются у женщин с рецидивирующей потерей беременности, чем у здоровых [46, 47, 48]. Активно изучается влияние

условно-патогенных микроорганизмов на развитие различных заболеваний репродуктивной системы, в том числе на невынашивание беременности и повторные неудачи имплантации. Так, в проспективном исследовании Shi Y. et al. (2022) отмечена взаимосвязь между доминированием различных видов уреоплазм и количеством предыдущих выкидышей, а также риском преждевременных родов [49]. В противоположность данному исследованию работа Reschini M et al. говорит о возможном благоприятном влиянии более высокого биоразнообразия на рецептивность эндометрия и, соответственно, вероятность наступления беременности [44].

Интересно, что роль полипов эндометрия в генезе невынашивания беременности остается дискуссионной. Отчасти это можно объяснить тем, что формирование полипов может иметь воспалительную природу: при хроническом эндометрите происходит сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1b, интерферон- $\gamma$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Последний в свою очередь увеличивает местный биосинтез эстрогенов, что в конечном итоге приводит к формированию полипов и полиповидной гиперплазии эндометрия [50, 51].

#### 4.1.6. Рецептивность эндометрия.

Интерес представляет определение иммуногистохимических характеристик экспрессии рецепторов к половым гормонам в эндометрии у пациенток с привычным выкидышем в сравнении с пациентками без данной проблемы. Исследование Т.Г. Траль и соавт. продемонстрировало несоответствие гистологического строения эндометрия у женщин с невынашиванием беременности, десинхронизацию рецепторного профиля эндометрия, снижение иммунологических маркеров (PIBF и SDF-1) на фоне хронического эндометрита, детерминирующего нарушение структурно-функциональных и молекулярных механизмов, что может явиться причиной потери беременности ранних сроков [52].

#### 5. Факторы, связанные с периферической кровью

##### 5.1 Аутоиммунные причины невынашивания беременности — не только антифосфолипидный синдром

Для выявления аутоиммунных причин привычного выкидыша в первую очередь проводится определение маркеров АФС. Антифосфолипидный синдром — это системное аутоиммунное заболевание, относящееся к приобретенным тромбофилиям. Он характеризуется возникновением рецидивирующих сосудистых тромбозов (артериальных или венозных), акушерской патологии (чаще синдрома потери плода) и связан с образованием антифосфолипидных антител — антикардиолипидных антител и/или антител к  $\beta 2$ -гликопротеину-1, и/или волчаночного антикоагулянта [53].

Разработаны эффективные схемы терапии акушерского АФС, однако и в этой области существует ряд нерешённых проблем. Во-первых, это серонегативный антифосфолипидный синдром, значительно затрудняющий постановку диагноза и назначение соответствующего лечения. Во-вторых, назначение рекомендованной терапии при подтверждённом АФС не даёт 100% результата в виде преодоления невынашивания беременности, что приводит к активному исследованию эффективности и безопасности применения препаратов других групп. Так, существует ступенчатая стратегия лечения

антифосфолипидного синдрома, рефрактерного к «золотому стандарту» терапии низкомолекулярными гепаринами и низкими дозами аспирина, включающая в себя применение гидроксихлорохина, преднизолон, выполнения плазмафереза, а также рассмотрение возможности использования ингибиторов фактора некроза опухолей и гидрофильных статинов [54]. Однако применение всех вышеуказанных методов не всегда приводит к благополучному исходу беременности, что диктует необходимость поиска других возможных аутоиммунных причин невынашивания беременности.

### 5.1.2 Иммуноглобулины к транслугтаминазе

Целиакия — хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью глютена с развитием гиперрегенераторной потенциально обратимой атрофии слизистой тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Имеются данные о том, что частота идиопатической повторной потери беременности в два раза выше у женщин, страдающих целиакией, по сравнению со здоровыми женщинами [55].

Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии происходит в основном за счёт белка глиадина, который поступает в организм в составе глютена. В состав глиадина в большом количестве входит аминокислота глутамин.

В соответствии с рекомендациями German Society of Gynecology and Obstetrics (DGOG), the Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (ÖGG) and the Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG) для диагностики аутоиммунного компонента привычного выкидыша рекомендовано исследование иммуноглобулинов класса А к транслугтаминазе у женщин с пищевой чувствительностью (целиакией) в анамнезе с последующей биопсией проксимальных отделов тонкой кишки в случае положительного результата [56].

При наличии генетической предрасположенности к целиакии представляет интерес состав кишечного микробиома в связи с тем, что молекулы HLA-DQ, ответственные за генетическую предрасположенность и располагающиеся в главном комплексе гистосовместимости, участвуют в иммунной активации, что приводит к селекции микробиоты. В связи с этим качественные и количественные характеристики микробиома влагалища и эндометрия у HLA-DQ2/DQ8-положительных женщин (то есть с наличием генетической предрасположенности к целиакии) так же могут отличаться от здоровых.

Исследование Masucci L. et al. продемонстрировало различие в семействе лактобацилл в эндометриальных и влагалищных пробах женщин с невынашиванием беременности и наличием/отсутствием генетической предрасположенности к целиакии по сравнению с контрольной группой. Так, у женщин с привычным выкидышем *Lactobacillus acidophilus* отсутствовали как во влагалищных, так и в эндометриальных образцах. Наиболее характерным представителем микробиоты влагалища и эндометрия женщин с привычным выкидышем (независимо от генетической предрасположенности к целиакии 26,4% пациенток — с положительным HLA DQ2 / DQ8 и 22,1% — с отрицательным HLA DQ2 / DQ8) были *Lactobacillus iners* [57].

### 5.1.3 Антиядерные антитела.

Антиядерные антитела — группа антител против ядерных и цитоплазматических антигенов, которые являются основным маркером аутоиммунной патологии, в частности системной красной волчанки [58]. Установлены 4 возможных механизма влияния данных антител на отторжение плодного яйца:

- 1) активация внутриплацентарного каскада комплемента;
- 2) снижение качества ооцитов;
- 3) отложение иммунных комплексов в плацентарной ткани;
- 4) активация плазматических и дендритных клеток, приводящая к увеличению продукции воспалительных цитокинов.

В исследовании Chen S. et al. был проведён мета-анализ, согласно которому пациентки с привычным невынашиванием беременности, связанным как с аутоиммунными заболеваниями, так и с «необъяснимыми» причинами гестационных потерь, имеют значительно более высокий уровень положительных антиядерных антител, чем здоровые женщины [59]. Представлены исследования с контраверсионными данными, согласно которым повышенный уровень антиядерных антител не является специфичным для пациенток с привычным выкидышем [60]. Неоднозначность результатов диктует необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между этиологической причастностью уровня антиядерных антител к привычным потерям беременности. Данные о результатах иммуноterapiи при положительных антиядерных антителах в сочетании с невынашиванием беременности также противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.

### 6. Мужской фактор невынашивания беременности и роль оксидативного стресса в его формировании

В настоящее время роль мужского фактора в развитии привычного выкидыша доказана. Факторы мужского бесплодия классифицированы на генетические, негенетические и другие, потенциально приводящие к потере беременности. Генетические маркёры включают в себя аномалии количества и структуры хромосом, микроделеции Y-хромосом, эпигенетические факторы и полиморфизмы генов. Негенетические факторы представлены в первую очередь ДНК-фрагментацией сперматозоидов, возрастом отца, отклонениями в параметрах спермограммы и образом жизни (ожирением, курением и наличием хронических заболеваний) [61]. И если генетические факторы непосредственно влияют на риски потери беременности, то роль фрагментации ДНК сперматозоидов остается спорной в связи с отсутствием стандартизированного определения «высокой» фрагментации [62]. Существуют исследования, направленные на оценку эффективности путей преодоления невынашивания беременности, связанного с повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов, в первую очередь с помощью различных вариантов ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). В одном из таких исследований, проведённых Lepine S. et al., установлено, что ИКСИ с гиалуроновой кислотой показывает большую вероятность наступления клинической беременности у пар с привычным выкидышем в программах вспомогательных репродуктивных технологий в сравнении с классической

методикой ИКСИ. Однако показатели желаемого результата (живорождения) не имеют достоверных различий в этих группах [63].

Изучение негенетических факторов показало относительно более высокое количество провоспалительных цитокинов в семенной плазме мужчин из пар, страдающих привычным выкидышем. Эти пациенты были значительно старше, чем представители контрольной группы, и имели большее количество неблагоприятных факторов образа жизни [64].

Еще одно новое направление в оценке вклада мужского фактора в привычный выкидыш — количественная протеомика — метод, позволяющий идентифицировать ключевые белки, от уровня экспрессии которых зависят качественные характеристики сперматозоидов, а также развитие эмбриона на ранних сроках беременности. Одним из них является кластерин — белок, обладающий противовоспалительным эффектом за счёт влияния на работу системы комплемента и регуляции функционирования эндотелиальной выстилки сосудов. Снижение экспрессии кластерина в образцах спермы может приводить к нарушениям компенсаторного метаболического перепрограммирования на ранних сроках беременности и служить предиктором невынашивания беременности [65].

Сперматозоиды значительно подвержены оксидативному стрессу в связи со слабостью антиоксидантных систем, недостаточно активной репарацией ДНК, а также по причине большого количества полиненасыщенных жирных кислот в плазматической мембране — основной мишени активных форм кислорода. Лейкоциты спермы, выполняя свою основную функцию по защите от инфекционных агентов, вырабатывают агрессивные химические вещества, инициируют воспалительный ответ и, как следствие, сами по себе являются источником оксидативного стресса [66].

В исследовании Al-Sheikh Y.A. et al, посвящённом определению концентрации ключевых молекул

антиоксидантов/окислителей, продемонстрировано значительное увеличение количества супероксид-анион-радикала в образцах плазмы и плацентарной ткани у пациенток с невынашиванием беременности в сравнении со здоровыми женщинами [67]. Так же опубликованы работы, демонстрирующие взаимосвязь окислительного стресса и антифосфолипидного синдрома, а также уменьшение концентрации сывороточных маркеров последнего при проведении терапии антиоксидантами [68, 69].

#### Заключение

Многофакторность и полиэтиологичность привычного выкидыша, точные механизмы которого полностью не изучены, — одна из самых сложных проблем в современной репродуктивной медицине. При этом стратегия поиска причин нарушений фертильности должна основываться на принципах доказательной медицины, максимально повышая комплаенс для супружеской пары, столкнувшейся с данной проблемой.

Перед клиницистами, занимающимися проблемой невынашивания, ежедневно встаёт ряд вопросов. Какие исследования должны быть признаны «обязательным минимумом» при идиопатическом невынашивании? Как относиться к потерям беременности, сочетающимся с доношенными беременностями и родами в срок? Стоит ли трактовать привычным выкидышем потерю двух и более беременностей, прервавшихся в результате различных этиологических факторов? Каков объём диагностического поиска, сроки и методы реабилитации, а также возможности восстановления фертильности у супружеской пары при сочетанном бесплодии?

Перспективы будущих исследований кроются в получении ответов на эти и многие другие вопросы, решение которых на фоне рациональной прегравидарной подготовки будет способствовать преодолению привычного невынашивания, успешному зачатию, благоприятному течению беременности и рождению здорового ребенка.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ESHRE «Recurrent pregnancy loss». 2019.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
3. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. *RCOG Green-top Guideline*. 2011;(17):1-18.
4. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации «Привычный выкидыш»*. М.; 2022. Russian society of obstetricians and gynaecologists. *Clinical guideline «Recurrent pregnancy loss»*. Moscow; 2022. (In Russ.)
5. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-367. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>
6. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Häberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>
7. Rasmak Roepke E, Matthesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(11):1365-1372. <https://doi.org/10.1111/aogs.13210>
8. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
9. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidgaard Ø, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):37-43. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823c0413>
10. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>
11. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Visserberg R, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid

- syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188-192.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.002>
12. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>
  13. Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(6):488-494.  
<https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2063831>
  14. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):322-329.  
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00045-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00045-6)
  15. Tise CG, Byers HM. Genetics of recurrent pregnancy loss: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(2):106-111.  
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000695>
  16. Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, Mastenbroek S, Goddijn M, van Wely M. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(6):867-879.  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.001>
  17. Maddirevula S, Awartani K, Coskun S, AlNaim LF, Ibrahim N, et al. A genomics approach to females with infertility and recurrent pregnancy loss. *Hum Genet*. 2020;139(5):605-613.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-020-02143-5>
  18. Li S, Zheng PS, Ma HM, Feng Q, Zhang YR, et al. Systematic review of subsequent pregnancy outcomes in couples with parental abnormal chromosomal karyotypes and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2022;118(5):906-914.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.008>
  19. Deshmukh H, Way SS. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:185-210.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743>
  20. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Redirecting reproductive immunology research toward pregnancy as a period of temporary immune tolerance. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(4):425-430.  
<https://doi.org/10.1007/s10815-017-0874-x>
  21. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5332.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20215332>
  22. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
  23. Jeve YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7(3):159-169.  
<https://doi.org/10.4103/0974-1208.142475>
  24. Wang NF, Kolte AM, Larsen EC, Nielsen HS, Christiansen OB. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):509-523.  
<https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000215>
  25. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):258-265.  
<https://doi.org/10.1111/jog.13837>
  26. Makieva S, Giacomini E, Ottolina J, Sanchez AM, Papaleo E, Viganò P. Inside the Endometrial Cell Signaling Subway: Mind the Gap(s). *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2477.  
<https://doi.org/10.3390/ijms19092477>
  27. Chen P, Zhou L, Chen J, Lu Y, Cao C, et al. The Immune Atlas of Human Deciduas With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Front Immunol*. 2021;12:689019.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689019>
  28. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005;26(1):44-62.  
<https://doi.org/10.1210/er.2003-0021>
  29. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1743-1752.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/det117>
  30. Kuon RJ, Weber M, Heger J, Santillán I, Vomstein K, et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(4).  
<https://doi.org/10.1111/aji.12721>
  31. El-Azzamy H, Dambaeva SV, Katukurundage D, Salazar Garcia MD, Skariah A, et al. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(4):e13024.  
<https://doi.org/10.1111/aji.13024>
  32. Gong H, Chen Y, Xu J, Xie X, Yu D, et al. The regulation of ovary and conceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):73.  
<https://doi.org/10.1186/s12958-017-0290-1>
  33. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(3):262-269.  
<https://doi.org/10.1111/aji.12259>
  34. Wang W, Zhao Y, Zhou X, Sung N, Chen L, et al. Dynamic changes in regulatory T cells during normal pregnancy, recurrent pregnancy loss, and gestational diabetes. *J Reprod Immunol*. 2022;150:103492.  
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103492>
  35. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):469-482.  
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
  36. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5332.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20215332>
  37. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851-905.  
<https://doi.org/10.1210/er.2014-1045>
  38. Salker MS, Nautiyal J, Steel JH, Webster Z, Sućurović S, et al. Disordered IL-33/ST2 activation in decidualizing stromal cells prolongs uterine receptivity in women with recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2012;7(12):e52252.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052252>
  39. Macklon NS, Brosens JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod*. 2014;91(4):98.  
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.122846>
  40. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLoS One*. 2010;5(4):e10258.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010258>
  41. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346-356.  
<https://doi.org/10.1002/stem.2222>
  42. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined

- by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832-839. Erratum in: *Fertil Steril*. 2019;111(2):411. PMID: 29778382. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>
43. Лызикова Ю.А., Осипкина О.В., Зятков А.А., Рубаник Н.Н. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S РРНК. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(4):24-30. Lyzikova Yu.A., Osipkina O.V., Zyatkov A.A., Rubanik N.N. The Results of Identification of Microorganisms from the Uterine Cavity by Means of the Method of 16s Rrna Gene Fragment Sequencing. *Health and Ecology Issues*. 2018;(4):24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-4-5>
  44. Reschini M, Benaglia L, Ceriotti F, Borroni R, Ferrari S, et al. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep*. 2022;12(1):8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>
  45. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
  46. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Стольников И.И., Досова С.Ю. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности. *Тверской медицинский журнал*. 2021;(2):33-43. Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Stolnikova I.I., Dosova S.Y. The features of vagina microbiota in women with habitual miscarriage. *Tverskoi meditsinskii zhurnal*. 2021;(2):33-43. (In Russ.)
  47. Peuranpää P, Holster T, Saqib S, Kalliala I, Tiitinen A, et al. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(5):1021-1031. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.008>
  48. Ефремова Н.В., Румянцева З.С., Резниченко Н.А. Анализ микробиологических предикторов невынашивания беременности. *Вопросы устойчивого развития общества*. 2022;(3):838-842. Efremova N.V., Rumyantseva Z.S., Reznichenko N.A. Analysis of microbiological predictors of miscarriage. *Voprosy ustoychivogo razvitiya obshchestva*. 2022;(3):838-842. (In Russ.) eLIBRARY ID: 48251228 EDN: FJENXC
  49. Shi Y, Yamada H, Sasagawa Y, Tanimura K, Deguchi M. Uterine endometrium microbiota and pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;152:103653. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103653>
  50. Salama SA, Kamel MW, Diaz-Arrastia CR, Xu X, Veenstra TD, et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):285-293. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1389>
  51. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1386-1389. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh779>
  52. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(5):18-25. Tral T.G., Khobets V.V., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Structural, functional, and molecular mechanisms of endometrial transformation in habitual pregnancy failure. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25>
  53. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. *Федеральные клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома*. М.: 2013. Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Federal clinical guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome*. Moscow; 2013.
  54. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>
  55. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernel O, Hammarström ML. Intestinal T-cell responses in celiac disease – impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One*. 2013;8(1):e53414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053414>
  56. Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):364-381. <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>
  57. Masucci L, D'Ippolito S, De Maio F, Quaranta G, Mazzarella R, et al. Celiac Disease Predisposition and Genital Tract Microbiota in Women Affected by Recurrent Pregnancy Loss. *Nutrients*. 2023;15(1):221. <https://doi.org/10.3390/nu15010221>
  58. Mierendorf SM, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. *Hospital Med Clin*. 2012;1(3):e370-e377. <https://doi.org/10.1016/j.ehmc.2011.11.001>
  59. Chen S, Yang G, Wu P, Sun Y, Dai F, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):534-543. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.016>
  60. Cavalcante MB, Cavalcante CTMB, Sarno M, da Silva ACB, Barini R. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(3):e13215. <https://doi.org/10.1111/aji.13215>
  61. Yu W, Bao S. Association of male factors with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;154:103758. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103758>
  62. Klimczak AM, Patel DP, Hotaling JM, Scott RT Jr. Role of the sperm, oocyte, and embryo in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;115(3):533-537. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.005>
  63. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD010461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010461.pub3>
  64. du Fossé NA, Lashley EELO, van Beelen E, Meuleman T, le Cessie S, et al. Identification of distinct seminal plasma cytokine profiles associated with male age and lifestyle characteristics in unexplained recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2021;147:103349. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103349>
  65. Mohanty G, Jena SR, Nayak J, Kar S, Samanta L. Quantitative proteomics decodes clusterin as a critical regulator of paternal factors responsible for impaired compensatory metabolic reprogramming in recurrent pregnancy loss. *Andrologia*. 2020;52(2):e13498. <https://doi.org/10.1111/and.13498>

66. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. *Медицинский Совет*. 2021;(3):19-27.  
Gamidov S.I., Shatylo T.V., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Gamidov R.S. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):19-27. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
67. Al-Sheikh YA, Ghneim HK, Alharbi AF, Alshebly MM, Aljaser FS, Aboul-Soud MAM. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4450-4460.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2019.8082>
68. Zussman R, Xu LY, Damani T, Groom KM, Chen Q, et al. Antiphospholipid antibodies can specifically target placental mitochondria and induce ROS production. *J Autoimmun*. 2020;111:102437.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102437>
69. Nocella C, Bartimoccia S, Cammisotto V, D'Amico A, Pastori D, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome: Implications for the Atherothrombotic Process. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1790.  
<https://doi.org/10.3390/antiox10111790>

### Информация об авторах

**Лебеденко Елизавета Юрьевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>, [lebedenko08@mail.ru](mailto:lebedenko08@mail.ru)

**Михельсон Артур Александрович**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>, [artur.mikhelson@gmail.com](mailto:artur.mikhelson@gmail.com)

**Михельсон Александр Александрович**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5053-5941>, [michelson\\_aa@mail.ru](mailto:michelson_aa@mail.ru)

**Змиенко Вера Андреевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>, [vesazonova@yandex.ru](mailto:vesazonova@yandex.ru)

**Сагамонов Артур Сергеевич**, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-3668-3417>, [a.sagamonov@gmail.ru](mailto:a.sagamonov@gmail.ru)

**Кормануков Хачерес Юрьевич**, студент 5 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-6071-4396>, [po4tayashik715@yandex.ru](mailto:po4tayashik715@yandex.ru)

### Вклад авторов

Е.Ю. Лебеденко — формирование идеи, разработка концепции исследования, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта текста статьи для публикации;

Ар.А. Михельсон — разработка концепции исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания;

А.А. Михельсон — разработка концепции исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания;

В.А. Змиенко — получение и анализ данных, написание текста рукописи, оформление библиографии;

### Information about the authors

**Elizaveta Yu. Lebedenko**, Dr. Sc. (Med.), associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>, [lebedenko08@mail.ru](mailto:lebedenko08@mail.ru)

**Artur A. Mikhelson**, C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>, [artur.mikhelson@gmail.com](mailto:artur.mikhelson@gmail.com)

**Aleksandr A. Mikhelson**, C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5053-5941>, [michelson\\_aa@mail.ru](mailto:michelson_aa@mail.ru)

**Vera A. Zmienko**, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>, [vesazonova@yandex.ru](mailto:vesazonova@yandex.ru)

**Artur S. Sagamonov**, resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-3668-3417>, [a.sagamonov@gmail.ru](mailto:a.sagamonov@gmail.ru)

**Hacheres Yu. Kormanukov**, 5<sup>th</sup> year student of the Faculty of Treatment and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-6071-4396>, [po4tayashik715@yandex.ru](mailto:po4tayashik715@yandex.ru)

### Authors' contribution

E.Yu. Lebedenko — forming an idea, developing a research concept, performing research, preparing and editing the text, significant revision of important scientific and intellectual content, approval of the final version of the article;

A.A. Mikhelson, — developing a research concept, data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, significant revision of important scientific and intellectual content;

A.A. Mikhelson — developing a research concept, data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, significant revision of important scientific and intellectual content;

V.A. Zmienko — data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, preparation of a list of references;

A.S. Sagamonov — data acquisition and analysis, preparation of a list of references;

А.С. Сагамонов — получение и анализ данных, оформление библиографии;

Х.Ю. Кормануков — получение и анализ данных, оформление библиографии.

H.Yu. Kormanukov — data acquisition and analysis, preparation of a list of references.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.06.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 16.08.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 19.09.2023